

VKA's + INR-verlagers (Overig)

MFB 6995

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
zie aparte onderdelen			

Overig	Stof	Effect
zie aparte onderdelen		

Opmerkingen

Werkgroep Interacties 6-7-2020: Interactie verfijnen naar MFB:

1e lijn: altijd signaal

2e lijn: geen signaal bij start VKA, alleen bij start INR-verhoger/verlager. Na 3 & 7 dagen signaal bij geen recente INR bekend/prikafspraak. Bij de INR-verlagers moet er nog een 2e signaal volgen rond de 7 dagen na start, omdat het effect na 3 dagen niet gestabiliseerd zal zijn, en men een doorgeschoten INR zal missen die ontstaat na de 3 dagen.

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

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	6 juli 2020

Acenocoumarol/fenprocoumon + Azathioprine

A

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Jeppesen U. Eur J Clin Pharmacol 1997;52:503-4.	fenprocoumon + azathioprine	afname INR van 2.5 naar 1.1-1.2 na vervanging cyclofosfamide door azathioprine bij 2 SLE-patiënten ingesteld op fenprocoumon; dosisverhoging fenprocoumon in beide gevallen nodig	1B

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		noemen niet azathioprine
Castellino G. Ann Rheum Dis 2001;60:527-30.	VKA's + azathioprine	retrospectief onderzoek naar oorzaken grote bloedingen van 15 patiënten met antifosfolipidsyndroom en VKA's. Klinische verschijnselen variërend van menorrhagie tot spinaal hematoom. Bij 3 van 15 was azathioprine vermeld als comedicaatie.

Opmerkingen

Mercaptopurine (6-MP) en tioguanine lopen via interactie 8214 VKA's + Oncologische middelen (cytostatisch).

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 oktober 2005

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rivier G. Am J Med 1993;95:342.	warfarine + azathioprine	dosisverlaging warfarine nodig na dosisverlaging azathioprine (tot 2x toe). Afname INR tot 1.3 na latere herstart azathioprine, dosisverhoging warfarine nodig	(1-2B)
Singleton JD. Am J Med 1992;92:217.	warfarine + azathioprine	Bij combinatie had patiënt een hoge dosis warfarine nodig (14-17 mg) voor klinisch effect (PT 16-18 sec). Na staken azathioprine: meermalen epistaxis; 6 wkn later opname wegens hematemesis; PT 32 sec. Warfarine opnieuw ingesteld met lagere dosis: 5 mg.	(1C)
Rotenberg M. Ann Pharmacother. 2000;34:120-2. 2001;35:1296 (correctie)	warfarine + azathioprine	afname INR van 3 naar 1.5 (laagste waarde 1.1) na start azathioprine bij patiënt met auto-immuunziekte op warfarine ivm longembolie; dosisverhoging warfarine nodig. Na staken azathioprine: sterke toename INR tot 8.3, dosisreductie warfarine nodig.	(1D)

Overig	Stof	Effect
Havrda DE. Pharmacotherapy 2001;21:355-7.	warfarine + azathioprine	dvt tijdens zwangerschap; start warfarine na bevalling en na 6 weken weer gestopt; 10 dagen later start azathioprine, na 9 dagen dvt. Herstart warfarine, veel hogere dosis nodig om INR 2.5 te bereiken. Na toename dosis aza ook toename dosis warfarine nodig. → GIC: ref. niet gebruikt, tijdverloop niet conclusief en er is voldoende overig bewijs.
SPC Imuran	warfarine + azathioprine	remming van het anti-coagulerend effect van warfarine bij gelijktijdig gebruik van azathioprine is gemeld.

Acenocoumarol/fenprocoumon + Metformine

B

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wijnen JCF. J Thromb Haemost 2014;12: 887-90.	fenprocoumon + metformine	retrospectieve analyse van database Anticoagulation Clinic Leiden; 27 patiënten startten in de onderzoeksperiode (1-1-2007 tot 1-3-2009) met metformine: - afname INR van gem. 2.88 naar 2.26, 6 weken na start metformine; afname naar 2.54 binnen 3 mnd; - toename dosis fenprocoumon van gem. 2.13 naar 2.37 mg/dag resp. 2.49 mg/dag	2B
Ohnhaus EE. Klin Wochenschr 1983;61:851-8. dimethylbiguanide = metformine	fenprocoumon + metformine	casus: afname PT van 20-30% naar 0% <u>na staken</u> metformine bij vrouw op fenprocoumon 3-4.5 mg/dag en metformine 1.7 g 2dd. Weer toename PT na herstart metformine. drug observation studie: 13 diabeten op metformine krijgen fenprocoumon, streefwaarde PT 20% - metformine 0.4-1 g/dag (n=6): dosis fenprocoumon gem. 2.27 mg/dag bij PT 28.4% - metformine 1.1-3 g/dag (n=7): dosis fenprocoumon gem. 2.57 mg/dag bij PT 41.6% 6 patiënten op een dieet vs na 6 weken metformine: t1/2 fenprocoumon 123.8 vs 85 uur	1B 2B

Opmerkingen

Trombosediensten hebben een daling van de INR gezien bij start van metformine.

SPC acenocoumarol, Marcoumar, metformine: interactie wordt niet genoemd

PubMed januari 2013: niks op acenocoumarol/fenprocoumon + metformine.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	26 maart 2013

Ter informatie: Warfarine

Overig	Stof	Effect
Schier JG. Ann Pharmacother 2003;37:1145.	warfarine + metformine	fatigue, hematurie, tandvleesbloeding, INR 16.9 bij vrouw (73) op warfarine 5 mg/dag en metformine 1g 2dd. Behandeling met fytomenadion. Volgende dag, na metformine 1g, retroperitoneaal hematoom. Nogmaals fytomenadion en FFP, INR naar 1.9. Toch uiteindelijk metabole acidose, hartstilstand, metforminespiegel 7.3 ug/ml (ther.range 1-2 ug/ml). GIC: geen duidelijk verband tussen effect en gebruik metformine + warfarine. Vrouw gebruikte de combinatie waarschijnlijk al langere tijd en er wordt niet gesproken van recente dosisveranderingen. eGFR = 29 ml/min/1.73m ² (MDRD) bij binnenkomst, de dag erna 12 ml/min/73m ² . Lactaatacidose waarschijnlijk te wijten aan metformine-cumulatie door verminderde nierfunctie. Of warfarine daar ook een rol in heeft gespeeld lijkt onduidelijk.
Hamblin TJ. Lancet 1971;ii:1323.	warfarine + fenformine	hematurie, 3 maanden na start fenformine bij vrouw (64) op warfarine 12 mg/dag. GIC: fenformine is udh eind jaren 70.

Opmerkingen

Stockley: in general no interaction would be expected between metformin and warfarin.

Hansten: -

Acenocoumarol/fenprocoumon + Thyreostatica

C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		thyreostatica niet genoemd in rubriek interacties, thyreomimetica wel
Loeliger EA. Thromb Diath Haemorrh 1964;10:267-77.		studie naar 'disappearance rate' van een aantal stollingsfactoren (II, VII, IX en X) en het verloop van de PT onder wisselende metabole omstandigheden (hypothyreoidie, hyperthyreoidie, koorts en controle). Bij <i>hypothyreoidie</i> was het verloop van de PT het langzaamst; bij <i>hyperthyreoidie</i> 1.3x sneller dan de controles; bij <i>koorts</i> > 39 °C 1.77x zo snel. Dit verloop was er ook bij de afname van de factoren II, VII en X. De activiteit van factor XI kon niet systematisch worden bestudeerd.
Hansten PhD. DICP 1980;14:331-4.		mechanisme: VKA's geven verminderde productie van vit K-afhankelijke stollingsfactoren (II, VII, IX, X). De afbraak van deze factoren wordt niet beïnvloed.

Opmerkingen

Het beschreven effect is eigenlijk een verandering in thyreoid-status.

Bij hyperthyreoidie is de afbraak van vit-K-afhankelijke stollingsfactoren versneld. Normaal wordt dit effect verminderd door een verhoogde productie van stollingsfactoren. Als een patiënt is ingesteld op VKA's en de schildklierfunctie toeneemt, ontstaat netto versterkt anticoagulerend effect.

Bij hypothyreoidie is de afbraak van stollingsfactoren verlaagd, maar is er ook een afname van de synthese van stollingsfactoren. Als een patiënt is ingesteld op VKA's en de schildklierfunctie afneemt, ontstaat een tegengesteld effect en is de VKA verminderd werkzaam. Het effect treedt langzaam in en er zijn hoge doses VKA nodig.

Stockley: well documented and clinically important.

Bijwerkingen door propylthiouracil:

- Naeye RL. Am J Clin Pathology 1960;34:254-7: casus hemorrhagie na therapie propylthiouracil.
- D'Angelo G. Can Med Assoc J 1959;81:479-81: casus van bijwerking, met rechallenge: opname met ernstige epistaxis, ecchymosis, 2 weken na start propylthiouracil. Bloedingsneiging was ernstig. PT 106 sec (Quick); stollingstijd 38 min.
- Greenstein RH. JAMA 1960;173:1014-5: casus hypoprotrombinemie na therapie propylthiouracil.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 oktober 2005

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Vagenakis AG. Johns Hopkins Med J 1972;131:69-73.	thiamazol (staken)	toename PT (bij 2 afzonderlijke episodes, tot 40.8 resp 63 sec) bij thyreotoxicose na staken thiamazol. Tijdelijk staken warfarine nodig.	(2A)
Rice AJ. Am J Med Sci 1971;262:211-5.	liothyronine	enkelvoudige warfarine-toediening bij patiënten met hypothyreoidie of die 3 of 6 mnd liothyronine kregen: bij hypothyreoidie werd piek PT-respons later bereikt, de piek was lager. Spiegel, t _{1/2} , AUC warfarine tijdens hypothyreoidie waren niet lager.	(3A)

McIntosh TJ. J Clin Invest 1970;49:63A. abstract	thyreotoxicose	5 patiënten krijgen 1x warfarine 40 mg/m ² lich.opp tijdens thyreotoxicose en 1x tijdens euthyreoidie (3 maanden na jood I 131): - tijd nodig voor verdubbeling PT-waarde 24 vs 31 uur; - t _{1/2} warfarine 44 vs 126 uur; - plasmapiegel warfarine 5.1 vs 6.1 ug/ml na 12 uur	(0A)
--	----------------	---	------

Acenocoumarol/fenprocoumon + vitamine K (enterale voeding)

D

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		

Opmerkingen

Commissie Interacterende medicatie VKA's: enterale voeding (oa Nutridrink en Fortimel) bevat 5-8 µg vitamine K/100 ml. Vlg bewakingstekst kunnen vitamine K-doseringen boven 35-100 µg problemen opleveren. De commissie wil wel bewaken op enterale voeding. In de Standaard afhandeling VKA-interacties is een lijst opgenomen van voedingssupplementen met fytonenadion. GIC: bewaking op enterale voeding is voor de G-standaard moeilijk te realiseren, zijn nl geen geneesmiddelen.

De Commissie Interacterende medicatie VKA's is verantwoordelijk voor de beoordeling van de te ondernemen actie. De interactie met enterale voeding is niet beoordeeld door de WFG.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG			

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Parr MD. Clin Pharm 1982;1:274-6.	warfarine + enterale voeding	- patiënt met CVA ingesteld op warfarine: dosis- verhoging warfarine nodig van 7.5 naar 10 mg/dag na start enterale voeding. Na stoppen voeding toename PT tot 4x de controle-waarden - (de- en rechalleng) patiënt met hartfalen na hart- klepoperatie. Tegelijk met Osmolite® ingesteld op warfarine. Toename PT tot 3.5 keer controlewaarde na staken van de enterale voeding bij gelijke dosis warfarine. Na herstart voeding viel PT terug tot de originele waarden.	(1B) (2B/ C)
O'Reilly RA. N Engl J Med 1980;303:160- 1.	warfarine + vit K-rijke voeding	tot 2x toename PT van 20-30 naar 70%; patiënt bleek voedingsproduct (Ensure®) te gebruiken. Hoeveelheid vit K 0.48 mg/dag.	(1C)
Oren B. Fam Pract 1989;6:151-2.	warfarine + dieet- voeding	toename PT van 23 naar 60%, 2 maanden na start dieet-voeding (Nutrilite) verrijkt met vit K, ondanks verhoging warfarine-dosis.	(1D)

Acenocoumarol/fenprocoumon + Flucloxacilline

E

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect

Opmerkingen

Commissie Interacterende Medicatie VKA's 11-12-2019: enkele malen is daling van de INR waargenomen bij combinatie met flucloxacilline.

Stockley: Reduced effects. Increase monitoring of the INR and anticipate the need to increase the warfarin dose during concurrent use and decrease it on discontinuation of the penicillin.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing CieVKA	ja	ja	11-12-2019

Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Mannheimer B. Thromb Haemost 2019;19:1617-23. doi: 10.1055/s-0039-1693462	warfarine + flucloxacilline/ [fenoxymethylpen icilline]	Cohort-studie, periode 1 juli 2005 – 31 dec 2012 3 groepen: flucloxacilline 10 dagen p.o. (n=5848); flucloxacilline > 30 dagen p.o. (n=201); fenoxymethylpenicilline p.o. (n=21626). Flucloxacilline 10 dagen: gemiddelde INR: daling van 2,36 naar 2,20. 1 maand na stoppen: terug op baseline. Flucloxacilline > 30 dagen: gemiddelde INR: daling van 2,24 naar 1,96 Fenoxymethylpenicilline: gemiddelde INR stijging van 2,49 naar 2,52. Subtherapeutische INR Flucloxacilline 10 dagen: van 22% naar 35%; flucloxacilline 30 dagen: van 34% naar 63%; Fenoxymethylpenicilline: van 15% naar 15%. Geen doseringen beschreven.	(2A)
Chaudhuri A ea. Flucloxacillin-warfarin interaction: an under- appreciated phenomenon. Int Med J 2018;48:860-3.doi: 10.1111/imj.13944.	warfarine + flucloxacilline	Retrospectief: periode juni 2015 – dec 2016 N= 8. 4 patiënten flucloxacilline (3x IV, 1 x p.o.) en 4 x andere antibiotica. Gebruik antibiotica: tussen 2- 6 weken. Flucloxacilline gebruikers: toename statische significante warfarinedosis (1,5 tot 2 keer zoveel), i.t.t. overige antibioticagebruikers.	(2A)