

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-verhogers 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 + Allopurinol

A

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Jähnchen E. Klin Wochenschr 1977;55:759-61.  *Quick-waarde: oude naam voor PT	fenprocoumon + allopurinol	- na myocardinfarct start fenprocoumon (Quick-waarde 25-30%); na 2 weken allopurinol toegevoegd. Na 6 weken: hematurie en ecchymose over groot deel van het lichaam; Quickwaarde < 10%. Na staken fenprocoumon verdwijnt hematurie binnen 3 dagen; - na myocardinfarct start fenprocoumon (Quick-waarde 15-25%); na 2 maanden allopurinol 300 mg/dag toe-gevoegd. Nog 1 maand later dosis fenprocoumon verlaagd van 3.5 naar 3 mg ivm Quick-waarde <15%.	1D   1D

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		werking kan worden versterkt door allopurinol

### Opmerkingen

Stockley (warfarine): established, clinically important but very uncommon interaction. Incidence appears to be small.

Acenocoumarol: geen vermeldingen in PubMed.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	22 maart 2005

**Ter informatie: Warfarine**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rawlins MD. Br J Pharmacol 1973;48:693-8.	warfarine + allopurinol	overall geen significant effect op eliminatiesnelheid warfarine, maar bij 3 van 6 vrijwilligers wel een effect. Geen significante verandering PT ratio	(3A)
Self TH. Lancet 1975;2:557-8.	warfarine + allopurinol	PT 42.2 sec, was 18 sec voor start allopurinol. Warfarine (en indometacine) gestaakt.	(1C)
McInnes GT. Ann Rheum Dis 1981;40:245-9.	warfarine + allopurinol	surveillanceverslag van 1835 allopurinolgebruikers: 3x excessieve anticoagulatie bij combinatie allopurinol + warfarine. Tijdpad is beoordeeld als mogelijk. Verdere gegevens voor 1 geval uitgeschreven: uitgebreide intrapulmonaire hemorrhagie (afname Hb tot 10 g/dl). Toename PT tot 71 sec bij renaal falen (allopurinol werd vanaf 1 maand voor opname gebruikt).	(1D)

## Acenocoumarol/fenprocoumon + amiodaron/ propafenon

**B**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Arboix M. Br J Clin Pharmacol 1984;18:355-60.	acenocoumarol + amiodaron	Cohort 80 patiënten op acenocoumarol + amiodaron. Bij 40 van deze 80 werd amiodaron gestart tijdens acenocoumarolgebruik: - bij 32 van deze 40: afname relatie acenocoumaroldosis/PT-ratio (AC-dosis/PR-ratio); bij 8 geen wijziging; - bij 15 van 80 werd amiodaron gestaakt; hierna toename relatie AC-dosis/PR-ratio; - bij 9 van de 40 waarbij na start van amiodaron de AC dosis/PR-ratio was verminderd, werd amiodaron in de loop van de tijd gestaakt; hierna toename AC-dosis/PR-ratio	3A
Fondevila C. Thromb Res 1989;53:203-8.	acenocoumarol + amiodaron	Retrospectief: 88 patiënten op de combinatie: - geen verschil in effect op de INR tussen oplaaddosis amiodaron vs gewoon starten amiodaron; toename INR gem. 3 (3-36) dagen na oplaaddosis, vs gem. 23 (7-47) gewoon starten amiodaron - toename INR van 2.75 naar 5.38 bij 1 <sup>e</sup> controle comb. - reductie in wekelijkse acenocoumaroldosis (gem. 28%); dosisstabiliteit na gem. 74 (11-240) dagen (18% in 1 maand, 29% in 2 mnd, 26% in 3 mnd, 27% > 3 mnd); - 6 gevallen van bloeding (1 ernstig); - na staken amiodaron bij 24 patiënten: wijziging INR na 1.5 week, hierna afname INR tot 1.82. Potentiërend effect hield gem. 33 (10-70) dagen aan. Therapeutisch stabiele INR werd bereikt na gem. 83 dagen; - geen relatie tussen amiodarondosis en benodigde verandering acenocoumaroldosis; - na infuus trad het effect eerder op (gem na 3 dagen)	3D

Caraco Y. Thromb Haemost 1989;62:906-8.  ASI = acenocoumarol sensitivity index = acenocoumaroldosis (mcg/kg/dag) / INR	acenocoumarol + amiodaron	- alle 36 patiënten op combinatie hadden lagere ASI (4.2 mcg/kg/dag) dan 35 patiënten uit controlegroep zonder amiodaron (11 mcg/kg/dag); - in 5 patiënten was de ASI bij combinatie 6.2 en na staken amiodaron 28.1; - bloedingen bij 7 patiënten op combinatie, oa bloedspuwen, hemothorax, in maagdarmkanaal, urogenitaal, hematurie, retinaal; INR 6.8-17.1	3A  1D
Broekmans AW. Ned Tijdschr Geneeskd 1982;126:1415-7.	fenprocoumon+ amiodaron	7 casus: toename *Thrombotest tot > 200 sec. (*Thrombotestpercentage < 4.5%) bij 5 van de 7 binnen 2-7 weken; 2x hematoom, 1x macroscopische hematurie. Reductie fenprocoumondosis nodig bij alle 7 van gem. 1.14 naar 0.9 mg (9- 59% verandering)	2D
Körst HA. Med Klin 1981;76:349-50. <i>abstract, artikel niet te bestellen</i>	fenprocoumon + propafenon	afname *Quickwaarden (tot minder dan 15%) na toevoegen propafenon; waarden bleven laag, ook na tijdelijk staken fenprocoumon. Pas na staken propafenon namen Quickwaarden toe.	0C

\*Thrombotest waardes (sec en %):

38.5 sec = 100% = INR 1.0 / 182 sec = 5% = INR 4.8 / 220 sec = 4% = INR 5.9 / 280 sec = 3% = INR 7.5.

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		anti-aritmica (bv amiodaron) kan werking versterken

#### Opmerkingen:

Stockley (amiodaron): "well documented, established and clinically important; appears to occur in most patients". Verlaag dosis fenprocoumon of warfarine met 1/3 of 2/3 en die van acenocoumarol met 1/3 tot 1/2. Effect treedt in binnen 2 weken en kan weken aanhouden na staken amiodaron.

Stockley (propafenon): "information seems to be limited to these reports".

Hansten (amiodaron): dosisverlaging 1/3 tot 1/2. Monitor gedurende 1-2 maanden.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

Beslissing WFG	Interactie	Actie	Datum
	Ja	Ja	22 maart 2005

#### Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Martinowitz U. N Engl J Med 1981;304:671-2.	warfarine + amiodaron	case-series: toename PT bij 5 van 9 patiënten en bloedinkjes (microscopische hematurie/ diffuse ecchymoses) 3-4 weken na start amiodaron; verlaging warfarine dosis nodig met gem. 32.9%. Na staken amiodaron bleef effect 1.5-4 maanden aanwezig.	(2B-C)
Hamer A. Circulation. 1982;65:1025-9.	warfarine + amiodaron	case-series: toename PT bij 10 patiënten, bij 6 was reductie warfarine-dosis nodig; blauwe plekken/bloeding Bij 1 patiënt werd warfarine toegevoegd aan amiodaron; na staken amiodaron moest de warfarine-dosis na een aantal weken worden verhoogd.	(2B-C)
O'Reilly RA. Clin Pharmacol Ther 1987;42:290-4.	warfarine + amiodaron	toename warfarinespiegel (AUC verdubbelde) en hypoprotrombinemie bij 6 vrijwilliger door amiodaron. Effect op enkelvoudige dosis racemisch warfarine bleek hetzelfde op beide enantiomeren van warfarine apart.	(3A)
Kerin NZ. Arch Intern Med. 1988;148:1779-81.	warfarine + amiodaron	toename gem. maximum PT 44% in de eerste 2 weken na start amiodaron bij 8 patiënten. Afname benodigde warfarinedosis gem. 35% (25-50%) in week 4-8. Geen klinische verschijnselen.	(3B)

Cheung B. BMJ 1996;312:107-8	warfarine + amiodaron	warfarine toegevoegd 18 dagen na start amiodaron op de dag dat tevens amiodarondosis is verlaagd van 600 naar 400 mg/dag; 6 dagen na start warfarine INR 2.2 en ontslag uit ziekenhuis; 18 dagen na ontslag opname patiënt met hematurie en INR 4.7. Normalisering INR na staken warfarine en vers bevroren plasma.	(1C)
Kates RE. Clin Pharmacol Ther 1987;42:305-11.	warfarine + propafenon	8 vrijwilligers: toename steady-state spiegel warfarine van 0.98 naar 1.36 ug/ml (gem. 38%) na 1 week propafenon; toename PT bij 5 van 8 personen. Propafenonspiegels ongewijzigd.	(3A)

Overig	Stof	Effect
Sanoski CA. Chest 2002;121:19-23.	warfarine + amiodaron	Observational trial of a cohort of patients receiving a stable warfarin regimen in whom oral amiodarone was initiated. Patients received both amiodarone and warfarin for at least 1 year, and the dosage of warfarin was adjusted as clinically necessary to achieve an international normalized ratio of 2 to 3. Data from a total of 43 patients were analyzed. RESULTS: At baseline, prior to initiation of amiodarone, the warfarin dose was 5.2 mg/d. The magnitude of the interaction between these two agents peaked at 7 weeks, which resulted in a 44% mean maximum reduction in the warfarin dose. The warfarin dose inversely correlated with the maintenance dose of amiodarone. Minor bleeding episodes occurred in five patients (12%). For patients receiving amiodarone maintenance doses of 400, 300, 200, or 100 mg/d, it is recommended that the daily warfarin dose be reduced by approximately 40%, 35%, 30%, or 25%, respectively.

## Acenocoumarol/fenprocoumon + Androgenen

C

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Husted S. Europ J Clin Pharmacol 1976;10:209-16.	fenprocoumon + methyltestosteron	gecastreerde patiënt op Me-testosteron 37,5 mg/dag: preoperatief bleek zeer lage dosis fenprocoumon nodig: 1.85 mg/10 kg versus 2.2 mg/10 kg gewoonlijk. Kinetiek fenprocoumon bij deze patient was niet anders dan bij 6 andere patiënten. Suggestie: Me-testosteron verhoogt de affiniteit van receptorsites in de lever voor fenprocoumon	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		werking kan worden versterkt door anabole en androgene steroïden.

### Opmerkingen

Stockley: well documented, well established and clinically important interaction which develops rapidly, possibly within 2-3 days.

Stockley (warfarine): established and clinically important interaction, which apparently affects some but not all patients.

Hansten: USUALLY AVOID, anders monitoren.

Mechanisme: ook een farmacologische basis mogelijk. Bij warfarine vindt remming plaats van de synthese van vit-K-afhankelijk stollingsfactoren (II,VII,IX en X). Behandeling met stanozol verhoogt fibrinolyse maar verhoogt ook de hoeveelheden antithrombine III, protine C en stollingsfactoren II,IX en X. Vermoedelijk is bij de combinatie de productie van vit K-afhankelijke stollingsfactoren verlaagd, maar ook dat het natuurlijke anticoagulans antithrombine III toeneemt. (dit remt thrombine, factor Xa en factor XIa).

Acenocoumarol / Overige androgenen: geen literatuur gevonden.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	<b>Interactie</b>	<b>Actie</b>	<b>Datum</b>
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 oktober 2005

### Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Goulbourne IA. Br J Obstet Gynaecol 1981;88:950-1.	warfarine + danazol	epistaxis, hematemesis, blauwe plekken, PT 168 sec (controletijd 12 sec) 3 weken na start danazol 200 mg 2dd bij patiënt (hartklepprothese) op warfarine.	(2C)
Small M. Scott Med J 1982;27:331-2.	warfarine + danazol	afname thrombotest tot <5% (was 10%) 2 dagen na start danazol ivm endometriose, patient ingesteld op warfarine ivm postpartum pulmonale embolie. Warfarine werd 2 dagen gestopt en herstart in lagere dosis. Twee weken later: warfarine weer 2 dagen gestopt en herstart in lagere dosis. Na 10 dagen: opname met hematurie, blauwe plek op dij, epistaxis en haemoptysis. De thrombotest < 5%. Warfarine en danazol werden gestopt. Uiteindelijk herstart warf. NB Dosisreductie warfarine was al bijna 50%!	(1C)
Meeks ML. Ann Pharmacother 1992;26:641-2.	warfarine + danazol	- casus 1: zkh-opname met hematurie; PT 48.2 en tromboplastinetijd = 115 sec, 1 maand na start danazol bij patient op warfarine (alternerend 5 en 4 mg per dag) na CVA. 2 dagen na staken warfarine was PT 55.7; hierna danazol gestaakt en fytomenadion, 3 dagen later herstel PT naar 1.2-1.5. Na 1 maand rechalleng met danazol: lagere dosis warfarine (1,25-2,5 mg/dag) nodig om dezelfde PT te handhaven tot stoppen van de danazol. - casus 2: hemartrosis knie met hemorragie in het rechter ovarium, PT 38.6, 3 weken na start danazol.	(2C)
Murikami M. Japanese Circulation Journal 1965;29:243-50.	warfarine + oxymetholon, metenolon, methandienon* * niet idh	case series: 6 patiënten op warfarine met rechalleng: bij toevoegen steroïden moest warfarine-dosis steeds worden verminderd, en na staken steroïd weer verhoogd. Bij 2 patiënten ecchymose resp. bloeding voor verlagen warfarine-dosis.	(2C)
Longridge RG. Lancet 1971;2:90.	warfarine + oxymetholon	case series (6 patiënten): 1x uitgebreide subcutane bloeding arm, 1x hematurie (bloedtransfusie noodzakelijk). Voor allen: Thrombotest < 5%. Na staken oxymetholon Ttestwaarden weer in de therapeutische range, maar dosisreductie warf nodig.	(2D)
Robinson BH. Lancet 1971;1:1356. <i>brief over studie, geen ia-studie</i>	warfarine + oxymetholon	enkele dialysepatiënten werden behandeld met warfarine om PT te stabiliseren op 1.25-1.5 x de controlewaarde. Vervolgens start oxymetholon: toename PT en bloedingen bij 5 patiënten binnen 3 maanden. Na staken oxymetholon afname PT tot normaal.	(1C)
Acomb C. Pharm J 1985:73-4.	warfarine + stanozol	4 casus; ivm effect op fibrinolyse werd warfarine gecombineerd met metformine en stanozol. - toename PTratio 2.5 naar 4.9, 5 dagen na start stanozolol; dosis warfarine moest verlaagd; - positieve dechallenge: afname PTratio 10 dagen na staken stano, dosis warfarine moest omhoog; idem 3 weken na staken stano; idem, na staken metformine en stanozolol moest warfarinedosis omhoog. Discussie mechanisme.	(1C)

Shaw PW. Clin Pharm 1987;6:500-2.	warfarine + stanazol	patiënt met dvt arm ondanks warfarine. Bij opname start stanozol 2 mg 3dd en heparine; op dag 2 dosis heparine verminderd en eenmalig 2,5 mg warfarine toegediend. Daarna warf 6 dagen gestaakt maar PT bleef hoog. Ancrod iv toegediend op dag 3 en vanaf dag 6 iedere dag sc. Ondanks staken warf bleef PT opvallend en verhoogd. Op dag 5 stanozol gestaakt, afname PT tot normale waarde.	(1A)
Lorentz SM. Clin Pharm 1985;4:332-4.	warfarine + testosteron (zalf)	vrouw op warfarine (atriumfibrilleren) 5- 6.5 mg/dag, toename PT van 16.8 naar 29.4, 2 weken na start vaginaal testosteron 2% in vette zalf ivm lichen sclerosus. Warf tijdelijk gestopt en in een lagere dosis herstart. Na staken zalf zakte de PTratio terug, dus warfarinedosis moest weer worden verhoogd. Patiënte herstare de zalf 2dd, waarna de warfarinedosis weer moest worden verlaagd.	(2C)

## Acenocoumarol/fenprocoumon + Benzbromaron

D

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		benzbromaron niet genoemd
SPC Desuric		werking orale anticoagulantia kan worden versterkt

### Opmerkingen

Stockley (warfarine): interaction appears to be established although information seems to be limited; acenocoumarol zou geen interactie hebben met benzbromaron (bron: pers. mededeling).

Verder geen informatie gevonden in Medline.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	22 maart 2005

### Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Shimodaira H. J Clin Pharmacol 1996;36:168-74.  PIVKA-II: eiwit, geïnduceerd door vit.K-tekort of door VKA's	warfarine + benzbromaron	Bij patiënten op de combinatie werd een week benzbromaron gestaakt: - toename Thrombotest (van 24.7 naar 47.3%) en factor II activiteit (van 63.1 naar 79.7%) - afname PIVKA-II (van 8.2 naar 5.8 AU/ml) - afname totale warfarineconcentratie (significant); de vrije warfarineconcentratie bleef onveranderd. Na hervatting benzbromaron terugkeer van waardes op hun originele niveau.	(3A)
Takahashi H. Clin Pharmacol Ther 1999;66:569-581.	warfarine + benzbromaron	bij gelijktijdig gebruik van benzbromaron was een 36% lagere dosis warfarine nodig (2.5 vs 3.9 mg) om gelijke INR (2.1 vs 2.2) te bereiken. Benzbromaron remt de (S)-warfarine 7-hydroxylering door CYP2C9.	(3B)

\*Thrombotest waardes (sec en %):

38.5 sec = 100% = INR 1.0 / 182 sec = 5% = INR 4.8 / 220 sec = 4% = INR 5.9 / 280 sec = 3% = INR 7.5.

# Acenocoumarol/fenprocoumon + Disopyramide

E

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom	disopyramide	antiaritmica (zoals amiodaron, kinidine) kunnen de werking versterken. Disopyramide wordt niet met name genoemd.

## Opmerkingen

Commissie Interacterende medicatie VKAs 9-6-2004: waarschijnlijk is onderliggende aandoening de boosdoener en niet zozeer disopyramide; ondanks mager bewijs toch voorlopig handhaven. Het Lareb heeft geen melding van deze interactie.

Stockley: very poorly documented and not established; outcome of concurrent use is uncertain. Mechanisme onbekend. Het effect op werking VKA wordt niet voorspelbaar beïnvloed.'

Hansten: "no action needed. Little evidence."

Verder geen gegevens in Medline.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 oktober 2005

## Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Haworth E. Br Med J 1977;2:866-7.	warfarine + disopyramide	patiënt stabiel op combinatie warfarine 3 mg/dag en disopyramide 100 mg 4dd. Na staken disopyramide: afname PT, dosisverhoging warfarine nodig.	(1B)
Sylvén C. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;286:1181.	warfarine + disopyramide	3 patiënten op warfarine met atriumfibrilleren krijgen disopyramide. Eindpunt: benodigde dosis warfarine voor en na toevoegen disopyramide. Resultaat: na toevoegen disopyramide moest de dosis warfarine met 10% worden verhoogd.	(1B)

# Acenocoumarol/fenprocoumon + Disulfiram

F

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		werking kan worden versterkt door disulfiram

## Opmerkingen

Stockley pag. 231 (warfarin): "established interaction, although direct information about patients is very limited".  
Acenocoumarol of fenprocoumon: niets gevonden in IDIS of Medline.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

Beslissing WFG	Interactie	Actie	Datum
	Ja	Ja	22 maart 2005

## Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
O'Reilly RA. Ann Intern Med 1973;78:73-6.	warfarine + disulfiram	- single-dosis: toename PT (in units) en warfarine-spiegel bij 7 van 8 vrijwilligers na 3 dagen disulfiram; - 21 dagen: afname PT in percentage van de normale activiteit, dus meer hypoprothrombinemie, gepaard gaand met verhoogde warfarinespiegels bij 6 van 8	(3A)
O'Reilly RA. Clin Pharmacol Ther 1981;29:332-6	warfarine + disulfiram	single dose studie met R- en S-warfarine, alleen of in combinatie na 3 dagen disulfiram, 7 vrijwilligers. - S-warfarine: toename PT zonder toename warfarine-spiegels; - R-warfarine: verandering PT statistisch niet significant; er was toename van de warfarine-spiegels.	(3A)
Rothstein E. JAMA 1972;221:1052-3.	warfarine + disulfiram	man ingesteld op warfarine 12.5 mg/dag, PT 19-32%. Preventief dosis verlaagd naar 5 mg/dag en PT 83%, toen start disulfiram 500 mg/dag: PT naar 24% na 17 dagen. Dosisverlaging disulfiram tot 250 mg/dag: toename PT tot 83% van normaal na 2 weken. Vervolgens dosis-verhoging warfarine tot 10 mg/dag) voor therapeutische waarde PT (20% van normaal)	(1B)
Rothstein E. JAMA 1968;206:1574-5.	warfarine + disulfiram	patiënt op disulfiram, na hartklepoperatie warfarine gestart. Later 3x gepoogd disulfiram te starten in lagere dosis dan voorheen. 1 - toename PT van 25 naar 47 sec met hematurie; 2 - lagere dosis disulfiram: toename PT van 29 naar 37 sec met epistaxis en subconjunctivale bloeding; 3 - uiteindelijk over een lange periode ingesteld op de combinatie, lagere dosis warfarine nodig.	(2B-C)



# Acenocoumarol/fenprocoumon + (es)Omeprazol

G

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Garcia B. Pharmacy World & Science 1994;16:231.	acenocoumarol + omeprazol	toename INR van 2.5-3 naar 5.7; 5 dagen na toevoeging omeprazol 20 mg 1 dd aan acenocoumarol 2-1-1mg 1 dd bij vrouw (78). Na staken omeprazol daalde INR naar normaal; dit bleef zo met oude dosering acenocoumarol.	1C
Enderle C. BMC Gastroenterol 2001;1:2.	fenprocoumon + omeprazol	casus 1: toename INR van 2.15 naar 3.34 na toevoeging omeprazol 20 mg 1 dd aan fenprocoumon 18 mg/week bij vrouw (68). Na verlaging fenprocoumon naar 16.5 mg/ week daalde de INR naar 2.28.  casus 2: toename INR van 1 naar 2 resp. 3.3, 3 resp. 4 dagen na start fenprocoumon (dag 1: 12 mg, dag 2: 9 mg; dag 3: 3 mg) en omeprazol 20 mg 1 dd bij vrouw (72). Fenprocoumon gestaakt gedurende 9 dagen; INR bleef hoog (waarden zelf niet gegeven). Na staken omeprazol op dag 13 daalde INR naar 1.5. Later fenprocoumon opnieuw gestaakt gedurende 3 weken, nu wel daling INR tot <1.5. → GIC: niet goed te beoordelen, omeprazol&fenprocoumon tegelijk gestart.	1B  -
Kwartaalbericht 3-2009 LAREB ( <i>niet gepubliceerd</i> ) - acenocoumarol  - fenprocoumon	acenocoumarol, fenprocoumon + omeprazol	9 meldingen van toename INR na toevoegen omeprazol aan acenocoumarol/fenprocoumon. 7 casus met acenocoumarol, waarvan 3 met INR >6, en 1 met INR >9; 2 casus met fenprocoumon: INR 5.0 en 5.2.	0C-D

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom, Losec		interactie wordt niet genoemd
SPC Nexium	esomeprazol	enkele geïsoleerde gevallen van klinisch significant verhoogd INR gemeld bij combi warfarine + esomeprazol. Bij initiëren of beëindigen van esomeprazol gedurende behandeling met warfarine of andere cumarinederivaten nauwlettend volgen.
de Hoon JN. Br J Clin Pharmacol 1997;44:399-401.	acenocoumarol + omeprazol	Geen korte termijn effect omeprazol op farmacokinetiek acenocoumarol in studie onder 8 gezonde mannen. Regime: omeprazol 40 mg 1 dd of placebo op dag 1 t/m 3; acenocoumarol 10 mg éénmalig op dag 2.
Vreeburg EM. Scand J Gastroenterol 1997;32:991-4.	acenocoumarol + omeprazol	Geen verschil in verandering dosering acenocoumarol tussen 118 patiënten met toevoeging omeprazol aan acenocoumarol en 299 patiënten met alleen acenocoumarol. Retrospectieve studie.
Teichert M. PW Wetenschappelijk Platform 2011;5:198-203.	acenocoumarol + esomeprazol	esomeprazol verdubbelt risico op INR ≥ 6, en lansoprazol met 50% Methode: analyse van 2755 personen op acenocoumarol, gekeken naar oa INR ≥ 6, overlijden, einde behandeling.

## Opmerkingen

Hansten: no specific action is required, but be alert for evidence of the interaction.

Stockley: when prescribing proton pump inhibitors to patients taking coumarins it would seem prudent to bear in mind that rarely bleeding can occur.

Search Pubmed levert geen extra studies op.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	8 december 2009

**Ter informatie: Warfarine**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Sutfin T. Ther Drug Monit 1989;11:176-84.	warfarine + omeprazol	toename plasmaconcentratie R-warfarine van 490 naar 548 ng/ml en kleine afname TT-waarde van 21.1 naar 18.7% bij combinatie warfarine + omeprazol in vergelijking met warfarine + placebo in studie onder 21 gezonde mannen. Geen verschil plasmaconcentratie S-warfarine. Regime: 3 weken voor aanvang studie individuele instelling op warfarine: gem. 4.7 mg 1dd. Instelling gedurende studie gehandhaafd. Daarna 2 weken warfarine + omeprazol 20 mg 1 dd of warfarine + placebo 1 dd. Auteurs: toename R-warfarine en afname TT-waarde klein, grote inter- en intraindividuele verschillen. Interactie heeft waarschijnlijk geen klinische betekenis. → GIC: de TT (trombotest) is een protrombinemeting en wordt uitgedrukt in % stollingsactiviteit t.o.v. een referentieserum. Er zijn verschillende normaal-waardes in omloop, het artikel definieert deze als TT tussen 7-15%.	(3A)
Unge P. Br J Clin Pharmacol 1992;34:509-12.	warfarine + omeprazol	toename plasmaconcentratie R-warfarine van 2457 naar 2691nmol/l bij combinatie warfarine + omeprazol in vergelijking met warfarine + placebo in studie onder 28 patiënten. Niet significante afname TT-waarde van 9.92 naar 8.85. Geen verschil plasmaconcentratie S-warfarine. Regime: voor aanvang dosering warfarine eventueel aangepast tot TT 5-18 (dosering niet gegeven). Instelling gedurende studie niet gewijzigd. Daarna 3 weken warfarine + omeprazol 20 mg 1 dd of warfarine + placebo 1 dd. Normaalwaarde TT = 5-18.	(3A)
Uno T. Ther Drug Monit 2008;30:276-81.	warfarine + omeprazol	Toename AUC <sub>0-∞</sub> R-warfarine van 34613 naar 41387 ng.h/ml, toename t <sub>1/2</sub> van 40,8 naar 46,4 h, afname Cl van 2.4 naar 2.1 ml.kg/h bij combinatie warfarine + omeprazol in vergelijking met warfarine + placebo in studie onder 10 gezonde CYP2C19 extensive metabolizers (EM). Geen verandering farmacokinetiek S-warfarine bij EMs. Geen verandering farmacokinetiek R- en S-warfarine bij 7 gezonde poor metabolizers. Regime: Omeprazol 20 mg of placebo 1 dd op dag 1 t/m 11, warfarine 10 mg éénmalig op dag 7.	(3A)

# Acenocoumarol/fenprocoumon + Fibraten

H

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Zimmermann R. Atherosclerosis 1978;29:477-85.	fenprocoumon + bezafibraat	15 patiënten op fenprocoumon kregen 4 weken bezafibraat 450 mg/dag (10) of 600 mg/dag (5). Afname fenprocoumondosis met 18.5 resp 33.5% bleek nodig	3B
Harvengt C. Artery 1980;7:73-82.	acenocoumarol + fenofibraat	studie naar effect en verdraagbaarheid fenofibraat; 2 van 19 patiënten gebruikten acenocoumarol: bij hen was dosisreductie acenocoumarol met 30% nodig om dezelfde PT te handhaven.	1B
Stähelin HB. Schweiz Rundsch Med Prax. 1979;68:24-8.	VKA + fenofibraat	effectiviteitsstudie fenofibraat; 6 van 25 patiënten gebruikten tevens een cumarine (niet nader gespecificeerd). Dosisreductie van het cumarine, gem. 12% (0-21%) moest worden doorgevoerd bij alle 6.	1B

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		clofibraat kan de werking versterken. Andere fibraten niet genoemd.
Lauwers PL. Curr Ther Res 1979;26:30-8.	VKA + fenofibraat	effectiviteit-/verdraagbaarheidstudie fenofibraat; in 1 geval van een patiënt op een VKA hematurie op. Geen verdere details gegeven.
Raynaud Ph. Mouvement Therapeutique 1977;11:325-30.	VKA + clofibraat	beschreven wordt dat bij combinatie met VKA de dosering van deze VKA's is aangepast, zoals dat ook nodig is bij clofibraat. Geen details gegeven. Pagina: 11 De auteurs geven aan dat dezelfde dosisaanpassing/regels zijn gehanteerd als voor clofibraat gelden: 1/3 van de dosis VKA. Het versterkend effect scheen gelijk te zijn aan dat van clofibraat.
Pagina: 11 Rasi VPO. Proc Roy Soc Med (1976) 69, SUPPL 2, 109-11.	gemfibrozil	onderzoek naar effect gemfibrozil op hemostatische parameters: afname plaatjesaggregatie, geen effect op bloedingstijd.

## Opmerkingen

Hansten (clofibraat): Usually avoid.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 oktober 2005

## Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Interaction between fenofibrate and warfarin. Ascah KJ, Rock GA, Wells PS. Ann Pharmacother. 1998 Jul-Aug;32(7-8):765-8.	warfarine + fenofibraat	- patient op INR 2-2.5; epigastric discomfort, misselijk, urine in bloed 1 week na start fenofibraat 200 mg/dag, INR >8.5. Na staken en behandeling: 2x positieve rechallenges - patient op INR 2.8-3.5; toename naar INR 5.6 10 dagen na start fenofibraat; geen rechallenges gedaan	(2C-D)
Oliver MF. Lancet 1963;1:143-4.	warfarine + clofibraat	- bij 6 van 9 patiënten was significante dosisreductie (gem. 10 mg/week) warfarine nodig; bij 3 van 9 was de reductie niet significant. = Belfast study - bij 14 van 29 patiënten was dosisvermindering warfarine (of fenindion) nodig = Joh.burg study	(2B)

Eastham RD. Br Med J 1973;2:554.	warfarine + clofibrat	retrospectief: patiënten op clofibrat hadden een significant lagere warfarinedosis nodig voor therapeut. respons	(1-2B)
Solomon RB. N Y State J Med 1973;73:2002-3.	warfarine + clofibrat	patiënt ingesteld op warfarine. Na start clofibrat 500 mg 4dd is warfarinedosis gehalveerd tot 2,5 mg/dag. Na 2 jaar (!) patiënt opgenomen met buikpijn; 2 dagen voor opname warfarine gestaakt wegens hematemesis en hematurie. PT 102 sec. Grote bloeding, waarna shock, acute tubulair necrosis, en de patiënt overleed.	(1C)
Ahmad S. Chest 1990;98:1041-2.	warfarine + gemfibrozil	patiënte (38, longembolie) op warfarine 5 mg/dag: verlengde en versterkte menstruele bloedingen, sterke toename PT (geen waarde) 2 weken na start gemfibrozil 1200 mg/dag,. Halvering dosis warfarine nodig tot 2,5 mg/dag; na 2 weken herstel menstruatiecycclus.	(1C)
Beringer TR. Postgrad Med J. 1997;73:657-8.	warfarine + bezafibrat	- afname INR tot 1.5 en CVA na dosisreductie bezafibrat in de week ervoor; INR naar 2.5 na dosisverhoging bezafibrat - patiënte na val in zkhs, al jaren op warfarine en bezafibrat 400 mg/dag; INR bleek 5.5. Warfarine gestaakt en operatie, vervolgens herstart warfarine: direct doorschieten INR tot >4 gedurende 4 dagen. Wat bleek, door fout in zkhs werd bezafibrat te hoog gedoseerd (400 mg 2dd ipv 1dd). Herstel na dosiscorrectie bezafibrat	(1C-D)
Stockley: mededeling fabrikant	warfarine + ciprofibrat	toename anticoagulerende effect warfarine met 50% bij combinatie met ciprofibrat. Data on file.	(0A)

## Acenocoumarol/fenprocoumon + div. Azolen

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Isalska BJ. BMJ 1988;297:178-9.	acenocoumarol + fluconazol	pat. (hartklep) op acenocoumarol: PT 170 sec en intracraniale bloeding, 5 dagen na toevoegen fluconazol 200 mg/dag; fluconazol verlaagd naar 100 mg wegens nierproblemen.	1F
Niemegeers CJ. Arch Int Pharmacodyn Ther 1981;251:26-38.	acenocoumarol + ketoconazol	dierstudie - toename reactie op acenocoumarol bij combinatie met ketoconazol bij wistar ratten op acenocoumarol. Bij toenemende dosis ketoconazol was er progressief toenemende Quick-waarde.	0A

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		werking kan worden versterkt door imidazolen. fluco, keto, itra, voricoconazol niet letterlijk genoemd.
SPC Trisporal, Nizoral	itraconazol, ketoconazol	waarschuwt voor remming metabolisme via CYP3A van orale anticoagulantia; zo nodig dosis verlagen.
SPC Vfend	voriconazol	voriconazol remt de activiteit van CYP3A4, CYP2C9 en CYP2C19. Gelijktijdige toediening van warfarine (30 mg in één dosis) en voriconazol (2 dd 300 mg) deed de maximale PT stijgen met 93%. Acenocoumarol en fenprocoumon zijn niet onderzocht, maar toename PT is te verwachten dus controleren. De EPAR geeft niet meer info dan het SPC. GIC: fabrikant heeft studie gestuurd, zie bij warfarine.
Visser LE. Clin Pharmacol Ther 2002;71:496-502.	fluconazol	population-based cohort (Rotterdam) Study over de rol antimycotica bij overcoagulatie (INR>6 of dood), periode april 1991 t/m dec 1998. Er waren 5 patiënten die ook fluconazol gebruikten en geen patiënt met INR>6. Er kon geen relatief risico worden bepaald, dit in tegenstelling tot miconazol, zie interactie 728.

## Opmerkingen

Werkgroep Interacties 2-12-2019: bij fluconazol 150 mg 1-malig of 150 mg 1x per week is geen actie nodig. Hansten top 100: fluconazol 100 mg/dag geeft weinig CYP3A4-remming; bij 200-400 mg/dag is dit meer.

Stockley (itra/keto): "limited information, clinical importance is uncertain but probably small."

Over acenocoumarol en fenprocoumon is verder niks te vinden in Medline.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	22 maart 2005

## Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Yeh J. BMJ 1990;301:669.	warfarine + itraconazol	patiënt 1 jaar ingesteld op warfarine, ipratropium, salbutamol, budesonide (inhal), kinidine, omeprazol. Gegeneraliseerde blauwe plekken, bloedneuzen, INR>8, 4 dagen na start itraconazol 200 mg 2dd. Warfarine en itraconazol werden gestaakt. 1 dag later opname met hardnekkige bloeding en meer blauwe plekken, INR>8. Behandeling met fresh frozen plasma, afname INR tot 2-4 binnen 2 dagen.	(1D)
Smith AG. Br Med J (Clin Res Ed) 1984;288:188-9.	warfarine + ketoconazol  *British corrected ratio: ongeveer hetzelfde als INR	patiënt al 3 jaar ingesteld op warfarine, BCR* 1.6-3.5. Blauwe plekken, BCR 5.4, 3 weken na start ketoconazol 200 mg 2dd. Na staken ketoconazol en verlaging warfarinedosis herstel BCR binnen 3 weken. NB. Er wordt nog een casus genoemd, gemeld bij CSM (↑BCR naar 4.8), geen details.	(1C)
Stockley: pers. med. fabrikant	warfarine + ketoconazol	toename PT van 26-39 naar > 60 sec na toevoeging ketoconazol 400 mg/dag aan warfarine	(0A)
Lazar JD. Rev Infect Dis 1990;12 Suppl 3:S327-33.	1 – fluconazol	13 vrijwilligers, fluconazol 200 mg/dag 7 dagen, single dose warfarine toegevoegd. Bij 10 van 13 toename AUC PT <10%; bij 2 van 13 toename AUC PT <13%. Bij 1 patiënt PT verdubbeld, toediening vit K nodig.	3A  C
Crussell-Porter LL. Arch Intern Med 1993;153:102-4.	fluconazol	7 patiënten op low-intensity-warfarine; fluconazol 100 mg/dag 7 dagen toegevoegd: toename PT van 15.8 via 18.9 (dag 5) naar 21.9 sec (dag 8). Geen symptomen	(3A)
Black DJ. Drug Metab Dispos 1996;24:422-8.	fluconazol	6 vrijwilligers: 1-malig warfarine na placebo en 1x na 7 dagen fluconazol 400 mg/dag. Toename PT was verhoogd, vooral de piek werd later bereikt (96 ipv 50 uur) en na 168 uur was PT nog nauwelijks afgenomen. Bij 1 vrijwilliger toename PT tot 34.2 sec en er werd vit K toegediend. De hoofdroute 6- en 7-hydroxylering van S-warfarine (CYP 2C9-afhankelijk) werd met 70% geremd; de 10-hydroxylering (CYP3A4-afhankelijk) met 45%.	(3A)

Seaton TL. DICP 1990;24:1177-8.	fluconazol	casus: reumapat (68, hartklep) op warfarine. Toename INR van 3-4 naar 12.9, 2 dagen na start fluconazol 100 mg/dag. Na 1 week bloed uit operatiewond en in ontlasting, INR=33 (bij herhaalde meting INR=50); warfarine stop en ffp toegevoegd, INR=5.5 en 1 week later INR=4.2. Gedurende nog 2 weken werd fluco-nazol gebruikt. 2 dagen na staken fluconazol herstart warfarine in het originele doseringsschema met de gebruikelijke coagulatieparameters. Comedicatie: ranitidine, prednison, Fesulfaat, furosemide, digoxine, enalapril, metoprolol, hydroxychloroquine, gec. oestrogenen, acetylsalicylzuur 650 mg 3dd	(1D)
Kerr HD. Am J Med Sci 1993;305:164-5.	fluconazol	casus: hartkleppat. (73) op warfarine. Toename INR van 3.2 naar 12.9, 5 dagen na start fluconazol 200 mg/dag; warfarine gestaakt. 2 dagen later: opname met lagere gastro-intestinale bloeding, INR=10.6. Stop fluconazol, toegevoegd ffp; na 3 dagen INR= 2.2. Patiënt ontslagen met warfarine doseringsschema zoals voorheen. Comedicatie: insuline, furosemide, digoxine	(1D)
Baciewicz AM. Ann Pharmacother 1994;28:1111.	fluconazol	casus: pat op warfarine. Toename PT van 20.3 naar 23.1 sec na 2 weken fluconazol 100 mg/dag. Dosis verhoogd naar 200 mg/dag, PT 36.7 sec na 2.5 week. Fluconazol en warfarine gestopt. Nog 4 dagen later: opname met buikpijn, epistaxis, bloedend tandvles, melena en ecchymosis. PT 45.4 sec. Toediening fresh frozen plasma, PT= 20.7 sec. Comedicatie: ranitidine, furosemide en spironolacton.	(1C)
Tett S. Med J Aust 1992;156:365. <i>abstract</i>	fluconazol	analyse 76 patiënten op fluconazol en medicatie, waarvan 4 al op warfarine. Gevolgen bij 2 van 4: - toename INR van 18 naar 3.3 1 week na start fluconazol 100 mg/dag. Halvering warfarinedosis, afname INR tot 1.5 - toename INR van 1.8 naar 3.8, 6 dagen na start fluconazol 400 mg/dag. Warfarinedosis werd verlaagd. Desondanks op dag 17: INR = 7.0	(0A) (0D)
Pagina: 14 Ghahramanie P.  <i>niet gepubliceerde studie fabrikant</i>	voriconazol	dubbelblind gerandomiseerd placebogecontroleerde studie: 14 vrijwilligers op placebo of voriconazol 300 mg 2dd; op dag 7 1-malig warfarine 30 mg. - voriconazol: toename gemiddelde PT 5.4 sec (144 uur post-dose); maximale toename PT 17 sec tov baseline 12.9 sec; AUC-PT over 144 uur = 3211 sec.h - placebo: toename gemiddelde PT 0.6 sec; maximale toename PT 8 sec tov baseline 12.6 sec; AUC-PT over 144 uur = 2282 sec.h	(0A)

Overig	Stof	Effect
Stevens DA. Am J Med 1983;74:58-63. Brass C Antimicrob Agents Chemother 1982;21:151-8.	warfarine + ketoconazol	Stevens 1983: studie naar ketoconazol bij coccidiomycose. Het artikel haalt een studie aan met 2 vrijwilligers waarbij de combinatie warfarine + ketoconazol geen potentiëring van het warfarine-effect gaf (verwijst naar Bass 1982).

# Acenocoumarol/fenprocoumon + Isoniazide

J

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom, Isoniazide		isoniazide resp. VKA niet genoemd
Otis PT. Blood 1974;44:771-81.	isoniazide	casus van bloedingen op isoniazide. GEEN interactiecasus. Patiënt gebruikt 1 jaar INH. 42 dagen na stoten van linkerzijde: ecchymose uitbreidend tot regio van heup tot knie, massief hematoom. Fibrinestabilisatie was geremd. Meetbare factor XIII- bepalingen werden pas 3 maanden later gevonden. Na staken INH afname remming fibrinestabilisatie. Het betreft een zeldzame aandoening na langdurig gebruik, eerder beschreven bij nog 3 patiënten.

## Opmerkingen

Stockley: "the interaction is not established. Mechanism not understood."

Risicofactoren	Co-medicatie (rifampicine / para-aminosalicylzuur)
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	22 maart 2005

## Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rosenthal AR. JAMA 1977;238:2177.	warfarine + isoniazide	patiënt 1 maand op warfarine 10 mg/dag, PT 28.7 sec (controle = 12.3 sec). 1 week na start INH PT 26.3 sec. Enige tijd erna abusievelijk verdubbeling dosis INH tot 600 mg/dag. Na 10 dagen opname met hematurie, bloedende slijmvliezen en bilaterale flankpijn en gevoeligheid; PT 53.3 sec. Toediening fytomenadion, hierna snel herstel. Opnieuw ingesteld op de combinatie, dosering warfarine 7.5 mg/dag.	(2C)
Self TH. JAMA 1973;223:1285.	warfarine + INH/ para-aminosalicylzuur	patiënt op warfarine 2.5 mg/dag. Hierna start INH 200 mg, pyridoxine 100 mg en para-aminosalicylzuur 12 g. 2 dagen na de start verhoging dosis warfarine tot 5 mg/dag; toename PT van 178 naar 130 sec. Hierna staken warfarine en para-aminosalicylzuur, toediening vit K. Comedicatie digoxine, KCl, dioctyl calcium sulfosuccinaat, diazepam. NB. voor para- aminosalicylzuur werd de interactie verwacht.	(1C)
Almog S. South Med J 1999;81:1304-6.	warfarine + INH/ rifampicine	patiënt op rifampicine+INH, daarna ingesteld op warfarine 15 mg/dag. Twee maanden later zijn rifampicine+INH over een week gestaakt; verlaging dosis warfarine met ongeveer 50% nodig. Kan effect rifa/isonia zijn of combinatie.	(1C)

# Acenocoumarol/fenprocoumon + Kinidine

K

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom, Kinidine PCH		antiaritmica (zoals amiodaron, kinidine) kunnen de werking versterken.

## Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

Beslissing WFG	Interactie	Actie	Datum
	Ja	Ja	28 juni 2005

## Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
<p>Koch-Weser J. Ann Intern Med 1968;68:511-7.</p> <p>PT (%) staat hier voor "prothrombine complex content"</p>	warfarine + kinidine	<p>- patiënt (cva) op warfarine 4-5 mg/dag, PT 20-25%. Blauwe plekken 6 dagen na start kinidinesulfaat 400 mg 3dd. Een dag later hematurie; ecchymoses, conjunctivale bloeding, PT&lt;8%. Na staken warfarine toename PT tot 45%, niet verder. Na staken kinidine (3 mnd later) toename PT tot 100%.</p> <p>- patiënt (m.infarct, cva) op warfarine 4 mg/dag; PT 15-25%. Na 1 jaar opname ivm melaena, PT 17%; oorzaak sigmoid-adenocarcinoom; operatief behandeld en tijdelijk dosisreductie warfarine tot 3 mg/dag. PT steeg tot 70%. Eén week later kinidine 400 mg 2x, en vervolgens 200 mg 4dd + kinine 300-600 mg/dag ivm nachtelijke beenkrampen; PT 20%. Na 10 dagen: pijnlijke, gezwollen heup, hematoom; PT 6%. Warfarine gestaakt, na 5 dagen PT 55%, maar geen verder stijging. Comedicatie fenytoïne.</p> <p>- patiënt op kinidine, digoxine, diuretica, procainamide wordt (opnieuw) ingesteld op digoxine en warfarine 6-8 mg/dag, PT 16-20%. Enkele maanden later herstart kinidine 200 mg 4dd; epistaxis, melaena, en grote ecchymosis na klein trauma op linker bovenarm na 7-8 dagen, PT 7%. Wwarfarine en kinidine gestaakt, procainamide gestart; na 5 dagen PT 56%. Vervolgens herstart warfarine in oude dosering, PT ong. 20%.</p>	(1C)
Sylvén C. Br Med J (Clin Res Ed) 1983;286:1181.	warfarine / dicoumarol + kinidine	2 patiënten op warfarine en 2 op dicoumarol met atriumfibrilleren krijgen kinidine voor conversie. Afname werking anticoagulans na toevoegen kinidine, iets hogere dosis nodig (hierdoor bij 1 patiënt toename TT-waarden).	(0B)

Overig	Stof	Effect
Jones FL Jr. Ann Intern Med 1968;69:1074.	warfarine + kinidine	beschrijving verloop PT bij 8 patiënten op warfarine terwijl kinidine werd toegevoegd. Geen verandering PT en geen dosisverandering warfarine nodig.



Gazzaniga AB. N Engl J Med 1969;280:711-2.	warfarine + kinidine	case report, maar tijdpad niet duidelijk. Niet te gebruiken.
Udall JA. Clin Med 1970;77:20-5.	warfarine + kinidine	interactiestudie met patiënten, warfarine + 8 middelen waaronder kinidine. Eerst 2 weken warfarine op vaste dosis, dan random toekenning testdrug gedurende 2 weken, vervolgens uitsluiperperiode 2 weken alleen warfarine. Resultaat: Kinidine 800 mg/dag gaf geen duidelijke verandering in PT (sec).
Pagina: 17 Rohold A. Ugeskr Laeger 1989;151:2672.	warfarine + kinidine	A woman (60 y) receiving anticoagulation treatment developed severe thrombocytopenia 3 weeks after the commencement of quinidine treatment. The results of investigations suggested severe thrombocytopenia precipitated by quinidine. The thrombocytopenia persisted despite intensive treatment and the condition ended fatally (cerebral haemorrhage). The combination is not unusual and it is important to bear in mind that both of these preparations may cause increased haemorrhagic tendencies. GIC: niet bruikbaar, gaat om overgevoelighedsreactie.

## Acenocoumarol/fenprocoumon + Leflunomide

L

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		niet genoemd
SPC Arava	leflunomide	in vitro: de actieve metaboliet A771726 remt CYP2C9. Voorzichtigheid bij combinatie met middelen, anders dan NSAID's, die door CYP2C9 gemetaboliseerd worden zoals warfarine en fenprocoumon.
SPC Aubagio	teriflunomide	GIC: A771726 heet teriflunomide en is geregistreerd als Aubagio (zelfde fabrikant). In vivo (!) remt teriflunomide CYP2C9 <u>niet</u> . GIC: vreemd is wel dat vlg SPC Aubagio: bij combinatie met warfarine is <u>daling</u> van de INR gemeld, de kinetiek van warfarine wordt niet beïnvloed. PubMed juli 2019: niets.

### Opmerkingen

GIC 14-5-2020: + teriflunomide, staat inmiddels ook op FNT-site. PubMed: helemaal nix op warfarin.  
PubMed oktober 2011: niks op acenocoumarol/fenprocoumon + leflunomide.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	1 november 2011

### Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Lim V. BMJ 2002;325:1333 +  Erratum BMJ 2003;326:432.	warfarine + leflunomide	toename INR van 3.4 naar 11 en hematurie, na inname 2e dosis start leflunomide 100 mg/dag; warfarine gestaakt, na 2 dagen vit.K toegediend en INR terug naar 1.9; herstart warfarine in lagere dosis en leflunomide-onderhoudsdosis 20 mg/dag Erratum: de CSM heeft 4 meldingen van deze combinatie (en niet 300 zoals Lim stelde).	1B
Chonlahan J. Pharmacotherapy 2006;26:868-71.	warfarine + leflunomide	toename INR van 2.0-3.0 naar 7.3, 2 weken na start leflunomide (100 mg/dag 3 dagen, vervolgens 20 mg/dag) en 37 dagen na staken methotrexaat, bij vrouw (61) op warfarine; warfarinedosis met 22% verlaagd om INR binnen 2.0-3.0 te houden	1D
SPC Aubagio rev.15 26-2-20	warfarine + teriflunomide	geen effect op kinetiek warfarine; wel afname piek INR met 25% bij combinatie met warfarine tov warfarine alleen.	1A/B

## Acenocoumarol/fenprocoumon + Metronidazol

M

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		werking kan worden versterkt door metronidazol

### Opmerkingen

1-11-2013: geschrapt in advies 'bij 1-malig 2 gram metronidazol: geen actie nodig'. Commissie Interacterende medicatie VKA's accoord.

Hansten (warfarine): usually AVOID!

Stockley (warfarine): established and clinically important interaction, although documentation is small.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	22 maart 2005

### Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
O'Reilly RA. N Engl J Med 1976;295:354-7.	warfarine + metronidazol	8 vrijwilligers: single dose warfarine na metronidazol 250 mg 3dd gedurende 7 dagen, of niets: - toename t1/2 racemisch warfarine van 35 naar 46 uur en S-warfarine van 32 naar 50 uur; - toename AUC PT racemisch van 100 naar 142 sec en S-warfarine van 100 naar 196 sec. Geen (significant) effect voor R-warfarine.	(3A)

Kazmier FJ. Mayo Clin Proc 1976;51:782-4.	warfarine + metronidazol	patient (hartklep) 6 jaar op warfarine: blauwe plekken 10 dagen na start metronidazol 750 mg/dag 10-daagse kuur. Ziekenhuisopname 1 week later, ecchymoses en bloedingen in onderbeen, gezwollen linkerkuit zonder temperatuurverhoging. PT 147 sec (normaal 17-19 sec). Toediening vit K, na 1 dag PT 46 sec; na 3 dagen 23 sec	(1C-D)
Dean RP. DICP 1980;14:864-6.	warfarine + metronidazol	patient warfarine; rugpijn, hoofdpijn, koorts, diarree met 'zwarte stukjes', 7 dagen na start metronidazol 500 mg 3dd kuur 10 dagen. 8 dagen na start: hoofdpijn, pijnlijke harde massa's in biceps, blauwe plekken op kuit. Opname patient (bleek en duizelig), PT 75 sec (controletijd 12 sec) bij X-ray infiltraat in onderste lob linkerlong. Stop beide middelen, transfusie fresh frozen plasma. Na 5 dagen PT 16 sec. Comedicatie: digoxine, furosemide, KCl, kinidine	(1C-D)
Laine K. Ther Drug Monit 2000;22:503-9.	warfarine + metronidazol	retrospectieve analyse: 32 patiënten op afdeling interne of long naar combi metronidazol + warfarine: toename INR van 2.2 +/- 0.8 naar 4.3 +/- 2.0; effect significant na 6 dagen en maximaal na 8 dagen; in 14 van 32 patiënten was INR>4 (variërend van 4,5-10) binnen de 12 dagen van de combinatie. Geen klinische symptomen.	(2-3 C-D)

## Acenocoumarol/fenprocoumon + Noscapine

N

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Roter Noscapect	noscapine	noscapine kan effect warfarine versterken. Dit kan mogelijk ook optreden bij fenprocoumon en acenocoumarol.
<a href="http://databank.lareb.nl">http://databank.lareb.nl</a> Geraadpleegd 14-11-2014.	cumarine + noscapine	3 meldingen bij Lareb: 2x INR verhoogd, 1x schommeling in IINR. Verdere details niet gegeven.
Jessurun N. Pharm Weekbl 2015;150(22):14-5.	cumarine + noscapine	Lareb: ↑INR na start noscapine, 5 meldingen met acenocoumarol en 1 met fenprocoumon. Verwijst naar: Bijwerkingencentrum Lareb. Overview of drug-interactions between coumarin derivatives and Over the Counter (OTC) drugs. (version date: 2015, access date: 20-4-2015). <a href="http://www.lareb.nl/Signalen/KWB_2014_4_otc.aspx">www.lareb.nl/Signalen/KWB_2014_4_otc.aspx</a> . → GIC: link lukt niet.

### Opmerkingen

Commissie Interacterende Medicatie VKA's 11-6-2014: noscapine toevoegen, n.a.v. drie meldingen Lareb, Scordo 2008 & Zhang 2013 (zie bij Warfarine). Mogelijk mechanisme is CYP2C9 remming (INR stijging).

Stockley (warfarine): an interaction appears to be established, although ideally a controlled pharmacokinetic study is needed to confirm this. Many commentators suggest that the concurrent use of noscapine and warfarin should be avoided, and where possible, this seems prudent. If concurrent use is considered desirable, it would seem prudent to increase the frequency of INR monitoring.

Information about other coumarins appears to be lacking, but all are metabolised, at least in part, by CYP2C9 and it therefore seems possible that they may interact in the same way as warfarin.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	27 januari 2015

**Ter informatie: Warfarine**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Scordo MG. Ann Pharmacother 2008;42:448-50. lett to ed	warfarine + noscapine	4 cases: ↑INR na toevoegen noscapine aan warfarine. Herstel bij alle 4 na staken noscapine.	(1D)
Ohlsson S. Br J Clin Pharmacol 2008;65:277-8. letter to ed	warfarine + noscapine	8 cases: ↑INR 3 dagen tot 3 weken na toevoegen noscapine aan warfarine. Bij 1 patiënt trad bloeding op. Na staken noscapine ↓INR bij 4 van 8 pat., bij de overige patiënten geen follow up info. 1 casus met details: ↑INR 3.0→7.2, 6 dagen na start noscapine 50 mg 3dd bij man (82) op warfarine. Noscapine gestaakt, warfarine 1 dag gestaakt en gift vit.K, INR daalde naar 2.3 en bleef vervolgens stabiel.	(1D)

Overig	Stof	Effect
Zhang N. Drug Metab Dispos 2013;41:2114-23.	warfarine + noscapine	in vitro: noscapine zowel competitieve remmer als inactivator van de 7-hydroxylatie van S-warfarine door CYP2C9.
Fang Z-Z. Br J Clin Pharmacol 2010;69:193-9.	warfarine + noscapine	in vitro: noscapine remt CYP2C9 en in mindere mate CYP3A4.

# Acenocoumarol/fenprocoumon + Rosuvastatine

O

Protrombinetijd = PT

Onderbouwend	Stof	Effect	Code

Overig	Stof	Effect
SPC Marcoumar, Sintrom		niet genoemd.
SPC Crestor	VKA + rosuvastatine	evenals met andere statines kan bij combinatie met een cumarine het starten van rosuvastatine of een dosisverhoging leiden tot een toename van de INR. Staken of verlagen van de dosering van rosuvastatine kan de INR verlagen, monitoren.

**Opmerkingen**

Bij de Commissie Interacterende medicatie VKA's zijn 4 meldingen ontvangen, 3x een bloeding en 1x doorschieten van INR, na starten van rosuvastatine. Daarnaast leverde screening door commissieleden nog een 20-tal casussen op met verdenking op interactie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 oktober 2005

**Ter informatie: Warfarine**

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Barry M. Lancet 2004;363:328 + Lancet 2004;363:897 (reactie)	warfarine + rosuvastatine	patiënt uit studie: toename INR van 2 naar 8, blauwe plekken, hematurie en duizeligheid, 4 weken na start rosuvastatine. De reactie van de fabrikant is verder niet inhoudelijk.	(1D)

# Acenocoumarol/fenprocoumon + Thyreomimetica

P

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Walters MB. Am J Cardiol 1963;11:112-4.	acenocoumarol + liothyronine	patiënt op acenocoumarol. Terwijl zich myxoedeem ontwikkelde, moest de dosis acenocoumarol steeds worden verhoogd van 6 naar 16 mg/dag. Na start liothyronine moest dosis acenocoumarol weer worden verminderd naar 5 mg/dag (400%).	1B

Overig	Stof	Effect
Marcoumar, Sintrom		thyreomimetica (incl. dextrothyroxine) kunnen werking versterken.
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 (hypothyroidie, hyperthyroidie, koorts en controle). Bij <i>hypothyroidie</i> was het verloop van de PT het langzaamst; bij <i>hyperthyroidie</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 hyperthyroidie 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 hypothyroidie 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.

Risicofactoren	EU of dosisverandering medicatie (verandering thyreoidstatus te verwachten)
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	25 oktober 2005

## Ter informatie: Warfarine

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rice AJ. Am J Med Sci 1971;262:211-5.	warfarine + liothyronine	enkelvoudige warfarine-toediening bij patiënten met hypothyroidie of die 3 of 6 mnd liothyronine kregen: bij hypothyroidie werd piek PT-respons later bereikt, de piek was lager. Spiegel, t <sub>1/2</sub> , AUC warfarine tijdens hypothyroidie waren niet lager.	(3A)
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)

