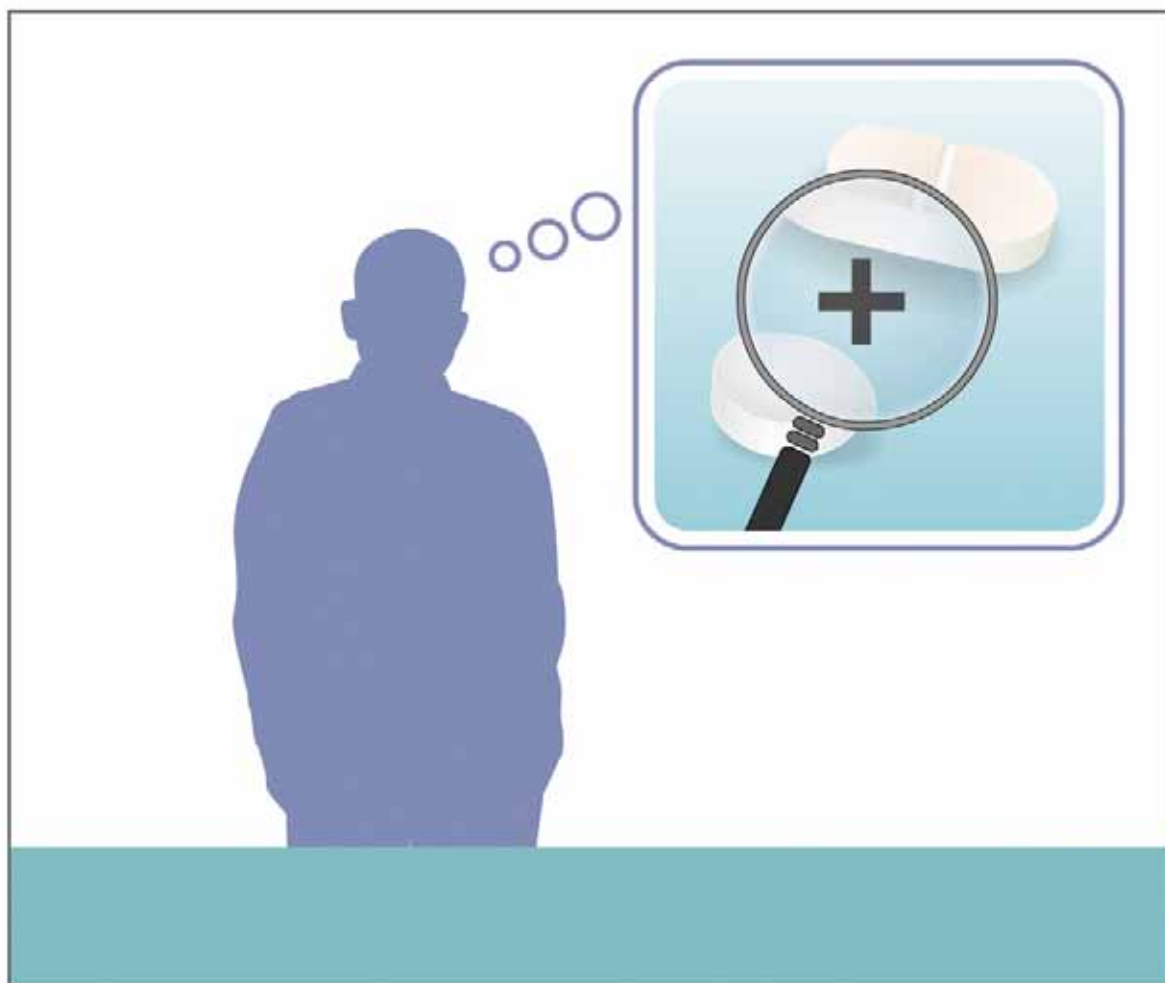


Achtergrondtekst
Interacties



ALGEMEEN

Inleiding

Bij het aanschrijven van recepten wordt je vaak geconfronteerd met interacties. Deze interacties moeten afgehandeld worden. Aanwijzingen voor een juiste afhandeling vind je in de teksten bij de interacties op de KNMP Kennisbank. De balietekst geeft een advies over de afhandeling, uitgebreide informatie over de interactie vind je in de achtergrondinformatie. Deze teksten zijn vaak ook in te zien tijdens het aanschrijven van het recept, in je apotheekstelsel.

Bij een geneesmiddel-interactie wordt het effect van een geneesmiddel veranderd door de combinatie met een ander geneesmiddel. Dit is meestal een ongewenst effect, maar kan ook een gewenst effect zijn. Zo zijn er vaste combinaties van geneesmiddelen die alleen werken omdat ze gecombineerd worden. Er is bijvoorbeeld een drank tegen HIV waarbij de werkzame stof niet tegen zuur kan. Om contact met maagzuur te vermijden wordt er een antacidum gebruikt in de samenstelling van de drank.

Ongewenste effecten treden vaker op, de bloedspiegels van geneesmiddelen kunnen hoger worden waardoor er toxische verschijnselen ontstaan of de bloedspiegels worden lager waardoor het geneesmiddel onwerkzaam wordt. Of de middelen werken op verschillende manieren op hetzelfde systeem waardoor er een verhoogd risico op bijwerkingen is zoals bijvoorbeeld maagklachten of het serotoninesyndroom.

Niet alleen hebben geneesmiddelen interacties met elkaar, ook voedsel of roken kan invloed hebben. Zo is de afbraak van clozapine anders bij rokers, heeft grapefruitsap invloed op het metabolisme van simvastatine, wordt alendroninezuur alleen opgenomen bij inname op een lege maag, daalt de opname van cirpofloxacin aanzienlijk door melk en bevat broccoli zoveel vitamine K dat regelmatig gebruik invloed heeft op de bloedstolling en zo op de instelling van acenocoumarol.

In de bij deze kennistest behorende achtergrondinformatie vind je voorbeelden van een aantal vaak voorkomende geneesmiddelinteracties met verschillende mechanismen. De voorbeelden komen uit de KNMP Kennisbank. Als er een patiëntenfolder bestaat over deze interactie dan is deze toegevoegd. Bij elk mechanisme staat nog een korte uitleg als toevoeging op de teksten.

Voorbeelden van interacties

- enzymremming: de afbraak van een geneesmiddel wordt geremd.
- enzyminductie: de afbraak van een geneesmiddel wordt versneld.
- vermindering absorptie: door binding aan een ander geneesmiddel kan het geneesmiddel niet meer opgenomen worden in de darmen
- versterking van elkaars effect op een bijwerking: een combinatie van middelen die allebei een effect op de maag hebben, kan het risico op een maagbloeding enorm verhogen.

- Versterking van werking: versterking van het effect van een antistollingsmiddel geeft een verhoogd bloedingsrisico
- Remming van een effect van een ander middel: bij gebruik van een diureticum stimuleert het lichaam als reactie het RAAS, voeg je hier een RAAS-remmer aan toe dan wordt dit in één keer geremd, wat een flinke bloeddruk dip als gevolg kan hebben (alleen een effect bij eerste uitgifte).

Simvastatine en enzymremmers

Uitleg interactie

Dit is een voorbeeld van een interactie waarbij de afbraak van een geneesmiddel geremd wordt door een ander geneesmiddel

De lever maakt enzymen aan die geneesmiddelen kunnen afbreken. Dit is een hele range enzymen, met namen variërend van CYP1A2 tot CYP3A5 en CYP2D6. Simvastatine wordt afgebroken door het enzym CYP3A4. Dit enzym komt voor in de lever en in de darmwand. Remming van dit enzym heeft als gevolg dat simvastatine veel langzamer wordt afgebroken dan gewoonlijk. De concentratie in het bloed wordt veel hoger en het blijft ook langer in het bloed. Dit geeft hetzelfde effect als een doseringsverhoging van simvastatine. In combinatie met middelen die het enzym CYP3A4 remmen zijn er bloedspiegels van simvastatine gemeten die wel 6x zo hoog waren als normaal.

Dit effect kan optreden als simvastatine gecombineerd wordt met een enzymremmer zoals erytromycine, claritromycine of azitromycine. Het kan ook optreden als simvastatine gecombineerd wordt met grapefruitsap. Grapefruitsap vermindert namelijk de afbraak van simvastatine in de darm. De gevolgen van zo'n hoge bloedspiegel kunnen ernstig zijn, de patiënt kan last krijgen van spierafbraak (myopathie) die uiteindelijk kan leiden tot nierfalen. Als er niet wordt ingegrepen zou de patiënt kunnen overlijden door de gevolgen van de interactie.

Afhandeling

Deze interactie heeft vier mogelijke oplossingen:

1. In overleg met de huisarts simvastatine stoppen zolang de enzymremmer gebruikt wordt
2. De enzymremmer in overleg met de huisarts vervangen door een ander middel
3. In overleg met de huisarts overstappen op een ander statine dat niet via CYP3A4 wordt afgebroken (als het andere middel niet vervangen kan worden en de patiënt het lang moet gebruiken)
4. De patiënt waarschuwen wat de gevolgen van de interactie kunnen zijn en wat hij dan moet doen

Eerste, tweede en vervolguutgifte

Deze interactie is vooral van belang bij eerste of tweede uitgifte. Als een patiënt is ingesteld op de combinatie zal het waarschijnlijk wel goed blijven gaan. Tenzij er een risico factor bijkomt zoals verslechtering van de nierfunctie,

dosisverhoging of combinatie met een derde middel dat ook een interactie geeft of deze bijwerking kan veroorzaken. Het blijft daarom belangrijk om bij vervolggiftige te vragen of de patiënt nog last heeft gehad van bijwerkingen zoals spierpijn.

Tekst op de kennisbank

2445: STATINES (SIMVA/ATORVASTATINE) + CYP3A4-REMMERS

Let op

Interactie volgens WFG: ja

Vervolg actie nodig: ja

Balietekst

Statines kunnen myopathie veroorzaken. Het risico van myopathie is verhoogd bij combinatie van simvastatine of atorvastatine en een CYP3A4-remmer.

- NIET afleveren, de combinatie wordt ontraden
- overleg met de apotheker over vervanging van simvastatine of atorvastatine door een andere statine, of over tijdelijk staken van het statine tijdens de kuur, of over vervanging van het macrolide

Als na overleg toch wordt afgeleverd:

- vertel de patient over de mogelijke verschijnselen (snel opkomende hevige spierpijn en soms minder plassen of donkere bruine urine), onverklaarbare spierpijn of spierzwakte direct melden bij de arts
- geef interactiefolder I-19 mee

CYP3A4-remmers: amiodaron, azitromycine, ciclosporine, claritromycine, diltiazem, erytromycine, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, verapamil, voriconazol.

Apothekertekst

Statines kunnen myopathie veroorzaken. Het risico van myopathie is verhoogd bij combinatie van simvastatine of atorvastatine en een CYP3A4-remmer.

Advies:

Combinatie van simvastatine of atorvastatine met een CYP3A4-remmer wordt ontraden. Vervang simvastatine of atorvastatine door een ander statine. Als vervanging niet mogelijk is: informeer de patiënt over de mogelijke verschijnselen (snel opkomende hevige spierpijn en soms minder plassen of donkere bruine urine) en geef interactiefolder I-19 mee. De patiënt moet onverklaarbare spierpijn of spierzwakte direct melden bij de arts.

Andere opties:

- Azolen: overleg over tijdelijk staken van het statine tijdens de kuur.
- Macroliden: overleg over tijdelijk staken van het statine tijdens de kuur, of over vervanging van het macrolide.

Achtergrondinformatie

Mechanisme:

Het metabolisme van simvastatine of atorvastatine wordt geremd door CYP3A4-remmers. Daarnaast kan remming van P-glycoproteïne door diltiazem of verapamil mogelijk ook bijdragen aan een verhoogde statinespiegel.

Klinische gevolgen:

- Rhabdomyolyse is gemeld bij simvastatine met amiodaron, claritromycine of itraconazol, en bij lovastatine met azitromycine.
- Myopathie is gemeld bij simvastatine met diltiazem.
- Ciclosporine: gevolgen van deze farmacokinetische interactie zijn vooral gemeld voor simvastatine.

CYP3A4-remmers: amiodaron, azitromycine, ciclosporine, claritromycine, diltiazem, erytromycine, fluconazol, itraconazol, ketoconazol, verapamil, voriconazol.

Folder

CHOLESTEROLVERLAGEND MIDDEL EN ANDER GENEESMIDDEL (019)

Combinatie van een cholesterolverlagend middel en een ander geneesmiddel

Geachte mevrouw/heer,

In de apotheek wordt bijgehouden welke geneesmiddelen u gebruikt. Daarbij wordt nagegaan of de geneesmiddelen die u zijn voorgeschreven een wisselwerking met elkaar hebben.

Bij sommige combinaties van geneesmiddelen is het belangrijk u extra informatie te geven. In deze folder vindt u informatie over de mogelijke gevolgen van deze wisselwerking en een advies hoe u hiermee moet omgaan.

Volgens onze gegevens gebruikt u een cholesterolverlagend middel, ook wel een statine genoemd, namelijk: ...

Uw arts heeft u het volgende middel voorgeschreven, namelijk: ...

Gevolgen van de wisselwerking

Het voorgeschreven middel kan de hoeveelheid statine in het bloed verhogen of de bijwerkingen van het statine versterken. Het risico op bijwerkingen door het gebruik van het statine wordt daardoor hoger.

Het statine kan heel zelden als bijwerking een ernstige spierafwijking veroorzaken. Dit kunt u merken aan snel opkomende, hevige spierpijn en soms aan minder plassen of donkere (bruine) urine.

Advies

Als één of meer van de bovengenoemde klachten optreden, moet u stoppen met het statine en direct contact opnemen met uw huisarts. Het gaat hierbij vooral om plotseling optredende, ernstige spierpijn waarvoor u geen andere oorzaak kunt vinden (bijvoorbeeld sporten of in de tuin werken).

Soms is het mogelijk het statine een tijdje te stoppen zolang u het andere geneesmiddel gebruikt. U heeft dan geen last van deze wisselwerking. Overleg dit zo nodig met uw apotheker of behandelend arts.

Voor meer informatie kunt u bij uw apotheker terecht.

ANTICONCEPTIEPIL + ANTI-EPILEPTICA

Uitleg interactie

Dit is een voorbeeld van een interactie waarbij een geneesmiddel sneller wordt afgebroken en daardoor onwerkzaam kan worden. De hormonen van de pil worden afgebroken door leverenzymen. Door het slikken van bepaalde middelen tegen epilepsie krijg je enzyminductie, dwz dat de aanmaak van de enzymen toeneemt en dat daardoor de afbraak van geneesmiddelen door deze enzymen versnelt. Middelen die dit doen zijn bv oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital en topiramaat.

Dit effect treedt niet meteen op, na de eerste dosis van een enzyminducerend middel kan het een week duren voordat het effect maximaal is. En na het stoppen van het enzyminducerende middel kan het ook nog enkele weken duren voordat het effect is verdwenen.

Afhandeling

De afbraak van pil kan zoveel sneller worden dat hij daardoor onwerkzaam wordt. De beste oplossing is dan om een andere vorm van anticonceptie te gebruiken zoals het koperhoudend spiraaltje of condooms. De arts zou natuurlijk ook het epilepsiemiddel kunnen vervangen door een middel dat deze interactie niet heeft, maar als een vrouw met epilepsie stabiel is op haar medicatie wil je daar meestal liever niets aan veranderen.

Een andere mogelijkheid is om de dosis van de anticonceptiepil te verhogen. Dat klinkt logisch, hij wordt sneller afgebroken dus met een dosisverhoging kan je weer normale bloedspiegels krijgen. Het nadeel is, dat het per vrouw varieert hoe hoog de pil gedoseerd moet worden voordat ze weer normale bloedspiegels heeft. Er zijn vrouwen die één keer per dag een 50 pil gebruiken, er zijn ook vrouwen die er twee per dag slikken.

Eerste, tweede en vervolgitgifte

Bij eerste uitgifte van de pil of van het middel tegen epilepsie moet je bespreken dat de pil minder betrouwbaar wordt. Misschien heeft de vrouw al met de dokter afgesproken dat ze een hogere dosering gaat slikken, in dat geval kan je nog een keer het opbouwschema van de pil met haar doornemen. Is dit niet het geval dan moet je haar in ieder geval wijzen op de gevolgen en op mogelijke alternatieven.

Bij een tweede uitgifte kan je vragen hoe het gaat, heeft ze nog last van doorbraakbloedingen of heeft ze nu een stabiele dosis, heeft ze last van bijwerkingen.

Bij een vervolgitgifte is ze als het goed is, goed ingesteld. Alleen wijzigingen in de epilepsie medicatie zouden weer problemen met de pil kunnen veroorzaken.

Tekst op de kennisbank

167: ANTICONCEPTIEPIL + ANTI-EPILEPTICA (EX. CARBAMAZ.)

Let op

Interactie volgens WFG: ja

Vervolg actie nodig: ja

Balietekst

De betrouwbaarheid van de pil kan verminderd zijn.

Overleg met de apotheker over vervanging van het anti-epilepticum, deze vervanging is echter niet altijd mogelijk. Als het anti-epilepticum niet kan worden vervangen, zijn er twee mogelijkheden: vervanging van de pil door niet-hormonale anticonceptie of dosisverhoging van de pil.

NIET-HORMONALE ANTICONCEPTIE: de anticonceptiepil wordt vervangen door een koperhoudend spiraaltje of condooms.

VERHOGING PILDOSERING:

- neem de interactiefolder I-13 door en geef deze mee.
- gebruik condooms als toch doorbraakbloedingen (vaginaal bloedverlies buiten de stopweek) optreden ondanks verhoging van de pildosering.

Apothekertekst

De betrouwbaarheid van de pil kan verminderd zijn tijdens het gebruik en tot ten minste 4 weken na staken van enzyminducerende anti-epileptica (barbituraten, fenytoïne, oxcarbazepine en topiramaat).

Advies:

Vervang het enzyminducerend anti-epilepticum door een middel dat geen enzyminductie veroorzaakt, zoals gabapentine of valproïnezuur. Als vervanging niet mogelijk is, zijn er twee mogelijkheden: niet-hormonale anticonceptie (Richtlijn tuberculose, SPC Marvelon) of dosisverhoging van de pil (Richtlijn Epilepsie, SPC Microgynon).

NIET-HORMONALE ANTICONCEPTIE: een koperhoudend spiraaltje of condooms, tijdens gebruik en tot ten minste 4 weken na staken van het anti-epilepticum. Een spiraaltje geeft meer bijwerkingen (met name bloedverlies), een condoom is minder betrouwbaar.

VERHOGING PILDOSERING: start met ten minste 50 mcg ethinylestradiol, en verhoog de hormoon dosering zo nodig op geleide van het wegblijven van doorbraakbloedingen. Bij doorbraakbloedingen moeten bovendien condooms worden gebruikt.

Neem de interactiefolder I-13 door en geef deze mee.

Als ondanks deze maatregelen doorbraakbloedingen blijven aanhouden dient een andere vorm van anticonceptie te worden overwogen.

Afwezigheid van doorbraakbloedingen geeft geen garantie dat de hormoonspiegels hoog genoeg zijn voor de anticonceptieve werking.

Een andere methode ter vermindering van doorbraakbloedingen en ter verbetering van de betrouwbaarheid van de pil is het gebruik van meerdere strips achter elkaar, zie voor details het dossier Anticonceptie Vraag en Antwoord op de KNMP Kennisbank.

Achtergrondinformatie

Mechanisme:

Deze anti-epileptica induceren het hepatisch metabolisme van ethinylestradiol en progestagenen. Ethinylestradiol ondergaat hydroxylering onder invloed van CYP3A4, dit iso-enzym wordt geïnduceerd. Ook de omzetting van norethisteron of levonorgestrel kan worden verhoogd.

Het enzyminducerend effect is een geleidelijk proces en is na enkele dagen merkbaar. Na een week is het effect maximaal en na staken verdwijnt het enzyminducerend effect pas na enkele weken.

Klinische gevolgen:

Bij verlaagde hormoonspiegels kunnen doorbraakbloedingen optreden, maar dit hoeft niet. Bij verlaagde hormoonspiegels is het risico op een niet-bedoelde zwangerschap verhoogd. In geval van niet-bedoelde zwangerschap speelt tevens een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen als gevolg van de teratogene effecten van anti-epileptica (voor topiramaat is hierover nog weinig bekend).

Inducerende anti-epileptica: barbituraten, fenytoïne, oxcarbazepine en topiramaat.

Folder

Middel tegen epilepsie en anticonceptiepil (I-13)

Interactiefolder I-13

Combinatie van een middel tegen epilepsie en de anticonceptiepil

Geachte mevrouw/heer,

In uw apotheek wordt bijgehouden welke geneesmiddelen u gebruikt. Onderstaande geneesmiddelen die aan u zijn voorgeschreven, kunnen een **wisselwerking** met elkaar hebben.

In deze folder vindt u informatie over de mogelijke gevolgen van deze wisselwerking en een advies hoe u hiermee moet omgaan.

Volgens onze gegevens gebruikt u een middel tegen epilepsie, namelijk: ...

Als u de **anticonceptiepil** gebruikt, is de volgende informatie voor u van belang.

Gevolgen van de wisselwerking

Voor een goede werking van de anticonceptiepil is het nodig dat er voldoende hormonen uit de pil in het bloed aanwezig zijn.

Sommige middelen tegen epilepsie verlagen de hoeveelheid hormonen in het bloed en verminderen zo de betrouwbaarheid van de anticonceptiepil.

Meestal heeft uw arts daar al rekening mee gehouden en een anticonceptiepil met een hogere dosering hormonen voorgeschreven.

Doorbraakbloedingen (= vaginaal bloedverlies buiten de stopweek) in de eerste 3 maanden kunnen het gevolg zijn van het starten met de nieuwe pil.

Doorbraakbloedingen kunnen ook een teken zijn dat de dosering van de hormonen in de anticonceptiepil nog te laag is. De anticonceptiepil kan dan minder betrouwbaar zijn. Gebruik van condooms naast gebruik van de pil geeft dan een extra bescherming tegen zwangerschap.

Advies

Gebruik het middel tegen epilepsie en de anticonceptiepil zoals uw arts heeft voorgeschreven. Vertel zo nodig uw neuroloog dat u de anticonceptiepil gebruikt. Wanneer u last heeft van doorbraakbloedingen in de eerste 3 maanden dat u deze combinatie gebruikt, adviseren wij u bij geslachtsgemeenschap ook condooms te gebruiken.

Wanneer u na 3 maanden nog steeds last heeft van doorbraakbloedingen, moet u contact opnemen met de arts die u deze geneesmiddelen heeft voorgeschreven. Hij kan u een anticonceptiepil voorschrijven met een hogere dosering hormonen.

Bovendien kan de arts een andere methode adviseren ter verhoging van de betrouwbaarheid van de pil. Dit is het gebruiken van meerdere strips achter elkaar zonder stopweek en/of het verkorten van de stopweek, bijvoorbeeld 3 strips achtereen gevolgd door een stopweek van 4 dagen. Hierbij kan de menstruatie aanhouden na starten van de nieuwe strip.

Nadat de behandeling met uw middel tegen epilepsie is afgelopen, kan dit middel nog enige tijd de hoeveelheid hormonen uit de pil in het bloed verlagen. Pas na ten minste 4 weken is de invloed van het middel verdwenen. Daarna kunt u weer uw vroegere anticonceptiepil gebruiken.

Voor meer informatie kunt u bij uw apotheker terecht.

TETRACYCLINES EN CALCIUM

Uitleg interactie

Dit is een voorbeeld van een interactie waarbij een geneesmiddel niet wordt opgenomen als het tegelijk wordt ingenomen met een ander geneesmiddel. Tetracyclines (zoals doxycycline en tetracycline) binden aan stoffen zoals calcium, magnesium en aluminium (uit antagel). Het gevormde complex kan niet

meer oplossen in het maagdarmkanaal en wordt daarom niet opgenomen door de darmwand. Als doxycycline tegelijk wordt ingenomen met een kalktablet is de opname zo slecht dat doxycycline geen werkzame bloedspiegels bereikt, met als gevolg dat het antibioticum niet werkt.

Afhandeling

De oplossing is simpel, zorg dat beide stoffen elkaar in de darm niet tegenkomen. Als doxycycline ten minste 2 uur voor de kalktablet wordt ingenomen is de opname normaal. Als de patiënt de kalktablet 's avonds inneemt en de doxycycline 's ochtends is er dus niets aan de hand.

Eerste, tweede en vervolgitgifte

Bij deze interactie is het bij eerste uitgifte erg belangrijk dat er goede informatie wordt gegeven over gescheiden inname. Bij tweede uitgifte kan je aan de patiënt vragen of het lukt om de middelen gescheiden in te nemen. Als er sprake is van vervolgitgifte zal de informatie af en toe herhaald moeten worden.

Tekst op de kennisbank

1554: TETRACYCLINES + CALCIUM

Let op

Interactie volgens WFG: ja

Vervolg actie nodig: ja

Balietekst

Bij gelijktijdig innemen vermindert de absorptie van het tetracycline. Vertel de patiënt: tetracycline ten minste 2 uur VOOR calcium innemen.

Geef interactiefolder I-20 mee.

Apothekertekst

Bij gelijktijdig innemen vermindert de absorptie van het tetracycline.

Advies:

Vertel de patient: tetracycline ten minste 2 uur VOOR calcium innemen.

Geef interactiefolder I-20 mee.

Achtergrondinformatie

Mechanisme:

Calcium bindt het tetracycline in de darm waardoor de absorptie afneemt. Waarschijnlijk speelt chelatie van het kation door het tetracycline een rol.

Klinische gevolgen:

Door een verminderde werking van het tetracycline kan de infectie minder goed worden bestreden.

Folder

TETRACYCLINE EN EEN ANDER MIDDEL (020)

Interactiefolder I-20

Combinatie van een tetracycline en een ander geneesmiddel

Geachte mevrouw/heer,

In uw apotheek wordt bijgehouden welke geneesmiddelen u gebruikt. Onderstaande geneesmiddelen die aan u zijn voorgeschreven, kunnen een wisselwerking met elkaar hebben.

In deze folder vindt u informatie over de mogelijke gevolgen van deze wisselwerking en een advies hoe u hiermee moet omgaan.

Volgens onze gegevens gebruikt u een tetracycline, namelijk: ...
Tetracyclines zijn antibiotica die worden gebruikt bij infecties.

Daarnaast gebruikt u: ...

Gevolgen van de wisselwerking

Dit geneesmiddel vermindert de opname van het tetracycline in het lichaam. Dit heeft tot gevolg dat het tetracycline minder goed werkt.

Advies

Zorg ervoor dat u het tetracycline ten minste 2 uur vóór het andere geneesmiddel inneemt.

Voor meer informatie kunt u bij uw apotheker terecht.

NSAID'S EN SSRI'S**Uitleg interactie**

Dit is een voorbeeld van een interactie waarbij de geneesmiddelen door verschillende effecten op de maag gezamenlijk het risico op maagklachten of bloedingen verhogen.

NSAID's zoals diclofenac en ibuprofen remmen de prostaglandine-synthese. Prostaglandinen zijn nodig om een beschermend slijmvlies in de maag aan te maken. De maagwand is dus minder goed beschermd tegen maagzuur en kan sneller geïrriteerd raken. Ook remmen ze de trombocytenaggregatie dus hebben ze effect op de bloedstolling.

Van SSRI's zoals fluoxetine en paroxetine is aangetoond dat ze in combinatie met NSAID's een verhoogd risico op maagklachten geven.

Als er nog meer middelen aanwezig zijn die maagschade kunnen veroorzaken of verergeren dan wordt het risico nog groter. Dat geldt ook voor middelen die de bloedingstijd verlengen: bij een verlengde bloedingstijd zal een maagbloeding ernstiger gevolgen hebben.

Middelen die het risico verhogen zijn:

- Corticosteroiden zoals prednisolon (verminderde bescherming van het maagslijmvlies, verhoogde zuursecretie, maskeren van verschijnselen van een bestaand ulcus, irritatie van de maag bij inname op lege maag)
- Acetylsalicylzuur of carbasalaatcalcium (verminderde bescherming maagslijmvlies, irritatie van de maag, remming trombocytenuitstrooming dus effect op bloedstolling)
- Cumarinederivaten zoals acenocoumarol en fenprocoumon (bloedingen zijn ernstiger door tragere bloedstolling)
- NSAID's zoals diclofenac (maagschade door verminderde bescherming maagslijmvlies, remming trombocytenuitstrooming dus effect op bloedstolling)
- SSRI's zoals fluoxetine (kunnen de bloedingsneiging verhogen en geven in combinatie met een NSAID een verhoogd risico op een maag/darm bloeding)

Naast geneesmiddelen die het risico verhogen zijn er ook patiëntgebonden factoren die het risico verhogen. Zo is het risico veel hoger bij ouderen, bij mensen met diabetes en bij mensen die al eerder een maagzweer of een maagbloeding gehad hebben.

Afhandeling

Als het NSAID vervangen kan worden door paracetamol is dit natuurlijk de mooiste oplossing, maar meestal heeft de patiënt al paracetamol geprobeerd en was dit onvoldoende werkzaam.

Bij eerste uitgifte van een SSRI kan chronisch NSAID gebruik een reden zijn om toch met de arts te overleggen of er niet beter een ander anti-depressivum zoals een tricyclische voorgeschreven kan worden.

Is de combinatie noodzakelijk of wordt het SSRI al geruime tijd gebruikt dan ga je kijken naar het risico voor de patiënt. Een handig hulpmiddel hierbij is de risicocheck die te vinden is op knmp.nl. Is de patiënt 70 jaar of ouder of heeft hij in het verleden een maagzweer of bloeding gehad dan is maagbescherming altijd noodzakelijk.

Ook bij mensen met meerdere risicofactoren of risicovolle geneesmiddelen is maagbescherming aan te raden.

Bij jonge patiënten zonder co-medicatie zal maagbescherming niet altijd nodig zijn, maar dan is het wel belangrijk om te wijzen op de bijwerkingen op de maag, zodat ze hier alert op kunnen blijven. Kijk dus of maagbescherming aanwezig is, of deze nodig is en zo ja, voeg deze in overleg met de arts toe.

Let op: alle PPI's (zoals omeprazol, pantoprazol) geven voldoende maagbescherming in een standaard dosering. H2 blokkers (zoals ranitidine en famotidine) geven alleen maagbescherming als ze in een hoge dosis gebruikt worden. (Ranitidine: 2 dd 300mg)

Eerste, tweede en vervolgitgifte

Bij eerste uitgifte controleer je of maagbescherming nodig is, of deze aanwezig is en voeg je deze zonodig toe. Je legt uit waarom er maagbescherming nodig is en hoe lang de patiënt deze moet gebruiken. Vooral bij zo nodig gebruik van het NSAID is het belangrijk dat de patiënt weet dat elke dag dat het NSAID gebruikt wordt de maagbeschermer ook gebruikt moet worden. Is maagbescherming niet nodig dan leg je uit dat de patiënt alert moet zijn op maagklachten, en als deze optreden er contact met de huisarts opgenomen moet worden.

Bij tweede uitgifte en vervolgitgifte is het belangrijk om te controleren of er nog steeds maagbescherming aanwezig is en of er geen risicofactoren bij zijn gekomen. Ook vraag je aan de patiënt of hij nog last heeft gehad van bijwerkingen en leg je nogmaals uit dat NSAID gebruik betekent dat er die dag ook een maagbeschermer ingenomen moet worden.

Tekst op de kennisbank

3360: NSAID'S (EXCL. COXIB'S) + SSRI'S/TRAZODON

Let op

Interactie volgens WFG: ja

Vervolg actie nodig: ja

Balietekst

Bij gebruik van een SSRI of trazodon neemt het risico op een maagbloeding toe als tevens een NSAID wordt gebruikt.

Het risico neemt verder toe bij:

- hogere leeftijd
- ulcus in de voorgeschiedenis
- hoge doses NSAID
- chronisch gebruik NSAID
- gebruik van corticosteroiden

Gebruik van maagprotectie (misoprostol, protonpompremmer) vermindert het risico op peptisch ulcus.

Maagprotectie AANWEZIG:

- lever af

Maagprotectie NIET AANWEZIG:

- overleg met de apotheker of maagprotectie nodig is

Maagprotectie NIET NODIG:

- lever af

Maagprotectie WEL NODIG:

- lever af samen met de maagprotectie
- geef informatie hierover aan de patient

Een andere optie is vervanging van het NSAID of het SSRI.

Dit gebeurt na overleg tussen de apotheker en de voorschrijver.

Als het NSAID of het SSRI wordt VERVANGEN
- lever het vervangende geneesmiddel af

Apothekertekst

Bij gebruik van een SSRI of trazodon neemt het risico op een maagdarmbloeding toe als tevens een NSAID wordt gebruikt.

Advies

Wees bedacht op een verhoogd risico op ulcus. Overweeg maagprotectie volgens de vigerende richtlijnen (misoprostol, protonpomremmer); of dit nodig is hangt af van overige risicofactoren, zoals hogere leeftijd, ulcus in de voorgeschiedenis, hoge doses NSAID, chronisch gebruik NSAID, corticosteroiden of anticoagulantia.

Bij kortdurend gebruik van het NSAID gelden dezelfde overwegingen. Er zijn onvoldoende gegevens bekend om hier anders te handelen.

Een andere optie bij reuma kan zijn vervanging van het SSRI.

Achtergrondinformatie

Mechanisme:

Niet exact bekend. NSAID's remmen de trombocytenuitstrooming. SSRI's remmen de heropname van serotonine door trombocyten, waardoor het bloedingsrisico wordt verhoogd. Er zijn meldingen van bloedingen en blauwe plekken ten gevolge van SSRI's.

Klinische gevolgen:

Volgens een case-control-studie (BMJ) kan er een verband bestaan tussen het gebruik van SSRI's of trazodon en het optreden van maagdarmbloedingen. Fluvoxamine vertoonde geen verhoogd risico. Gelijktijdige behandeling met een NSAID kan het risico hierop vergroten. Ook met lage doses salicylaat is een verhoogd risico gezien.

Overige opmerkingen:

De interactie is ook van toepassing voor het combinatiepreparaat diclofenac+misoprostol (Arthrotec), omdat de hoeveelheid misoprostol onvoldoende maagbescherming biedt.

CUMARINES EN MICONAZOL

Uitleg interactie

Voor mensen die ingesteld zijn op acenocoumarol of fenprocoumon is het bij geneesmiddelinteracties meestal voldoende om de patiënt in te lichten en de trombosedienst op de hoogte te stellen van het gebruik van het nieuwe middel. De trombosedienst zal dan extra prikken en het cumarineschema aanpassen aan de nieuwe situatie. De patiënt moet weten dat hij bij stoppen van het middel en bij dosiswijzigingen zelf contact met de trombosedienst op moet nemen.

Er zijn uitzonderingen, middelen die echt niet gebruikt mogen worden door mensen die cumarinederivaten gebruiken omdat het effect op de stollingstijd te groot of te onvoorspelbaar is. Eén daarvan is miconazol.

Als miconazol gecombineerd wordt met een cumarinederivaat dan wordt de afbraak van het cumarinederivaat in de lever geremd. Hierdoor stijgt de bloedspiegel en neemt de stollingstijd enorm toe. Dit heeft als gevolg dat het risico op langdurige, ernstige bloedingen toeneemt. Het is bijna onmogelijk om dit op te vangen met een aanpassing van het innameschema van de trombosedienst.

Dit geldt voor miconazol in een orale gel of als tablet, voor vaginaal gebruik en voor gebruik op de huid. Alleen bij gebruik van het voetpoeder is de opname van miconazol zo minimaal dat er geen problemen verwacht worden.

Afhandeling

Miconazol niet afleveren maar in overleg met arts vervangen door een alternatief.

Miconazolcrème in de handverkoop kan je zelf vervangen door een ander middel, zoals terbinafine of clotrimazol.

Als de arts niet bereikbaar is, kan in overleg met de apotheker een ander middel afgeleverd worden of gewacht worden tot de arts wel bereikbaar is. Ook dan wordt miconazol niet afgeleverd.

Eerste, tweede en vervolgitgifte

Leg bij een eerste uitgifte van het vervangende middel uit dat voor deze vervanger in overleg met de arts gekozen is omdat miconazol de werking van het cumarinederivaat te veel kan beïnvloeden.

Een tweede of vervolgitgifte zou je in de praktijk niet tegen mogen komen. Is er toch sprake van een herhaalde uitgifte, controleer dan of de interactie de eerste keer juist is afgehandeld en of de trombosedienst nog steeds op de hoogte is van het gebruik. Vertel de patiënt nogmaals dat elke wijziging in het gebruik direct moet worden doorgegeven aan de trombosedienst.

Tekst op de kennisbank

728: CUMARINES + MICONAZOL ORAAL/VAGINAAL/CUTAAN

Let op

Interactie volgens WFG: ja

Vervolg actie nodig: ja

Balietekst

Het effect van de cumarine neemt sterk toe door miconazol. Hierdoor neemt de stollingstijd toe.

- NIET afleveren, gebruik van miconazol is gecontraïndiceerd

- overleg met de apotheker over vervanging van miconazol

Apothekertekst

Miconazol versterkt het effect van cumarines sterk. Hierdoor neemt de stollingstijd toe.

Advies:

Gebruik van miconazol is gecontraïndiceerd. Overleg met de voorschrijver van miconazol over vervanging:

- miconazolgel door nystatinesuspensie OF amfotericine B-suspensie
- miconazoltablet door amfotericine B-tablet
- miconazol vaginaalcreme of -capsule door clotrimazol vaginaalcreme of -tablet OF butoconazol vaginaalcreme of -ovule OF nystatine
- vaginaalcreme
- miconazolcreme, -zalf of -strooipoeder door clotrimazolcreme

Voorschrijver van miconazol is NIET BEREIKBAAR:

Oraal, cutaan of vaginaal miconazolpreparaat mag NIET worden afgeleverd. Vervang miconazol door een alternatief (zie advies). Zo snel mogelijk of uiterlijk op de eerstvolgende werkdag contact opnemen met de voorschrijver van miconazol over deze vervanging.

Achtergrondinformatie

Mechanisme:

Miconazol remt het hepatisch metabolisme van cumarines.

Klinische gevolgen:

Uit een retrospectieve analyse van een aantal op acenocoumarol of fenprocoumon ingestelde patiënten bij diverse Nederlandse trombosediensten bleek starten met miconazolcrème in een aantal gevallen gepaard te gaan met de noodzaak tot dosisverlaging van het cumarine en in sommige gevallen met te hoge INR-waarden. Op grond van deze praktijkervaring heeft de Commissie besloten (juni 2009) om cutaan miconazol op te nemen in de Standaard. Cumarines remmen de synthese van de stollingsfactoren II, VII, IX en X in de lever; de mate van remming wordt gemeten door de bepaling van de protrombinetijd. Streefgebied is 2.0-4.0 INR. Een INR hoger dan 4 geeft een verhoogd risico op bloedingscomplicaties.

RAAS-REMMERS EN DIURETICA**Uitleg interactie**

Diuretica zoals furosemide en hydrochloorthiazide bevorderen de uitscheiding van water en zouten door de nieren. Hierdoor wordt een overmaat aan vocht in het lichaam uitgescheiden met de urine. Thiazidediuretica hebben ook een direct vaatverwijdend effect. Dit geeft allebei een verlaging van de bloeddruk. Het lichaam reageert hierop met een regelmechanisme dat water en zouten vasthoudt en de bloeddruk weer iets verhoogd. Dit regelmechanisme is het renine-angiotensine-aldosteron-systeem (RAAS). Bij mensen die een diureticum gebruiken, wordt het RAAS gestimuleerd en dus veel actiever dan bij mensen die geen diureticum gebruiken. Blokkering van het gestimuleerde RAAS door middel

van een RAAS-remmer zoals enalapril of losartan remt het geactiveerde systeem in één klap. Dit veroorzaakt binnen korte tijd een sterke vaatverwijding met als gevolg een forse bloeddrukdaling, soms zelfs met flauwvallen als gevolg. Dit kan de doorbloeding van de nieren zodanig verminderen dat nierinsufficiëntie kan optreden.

Wat merkt de patiënt hiervan?

Na de eerste dosis van een RAAS-remmer is bij patiënten die al een diureticum gebruikten acute bloeddrukdaling waargenomen, meestal binnen 2-3 uur. Deze acute bloeddrukdaling kan duizeligheid of flauwvallen veroorzaken, omdat er onvoldoende bloed naar het hoofd stroomt. Dit is vooral het geval als de patiënt al staat of als hij plotseling opstaat.

Deze interactie geldt alleen voor toevoeging van een RAAS-remmer aan een diureticum. Alleen dan wordt het gestimuleerde RAAS in één klap geremd. Gebruikt iemand al een RAAS-remmer en wordt hier een diureticum aan toegevoegd dan is er niets aan de hand.

Afhandeling

Als het diureticum voordat de RAAS-remmer gestart wordt een dag of twee gestopt mag worden dan zal de RAAS stimulatie verdwijnen en zal de bloeddrukdaling bij starten van de RAAS-remmer een stuk minder ernstig zijn. Bij hoge bloeddruk is tijdelijk stoppen vaak wel mogelijk. Bij hartfalen kan tijdelijk stoppen gevaarlijk zijn, als er een paar dagen geen diureticum gegeven wordt, kan de patiënt zoveel vocht vasthouden dat opname in het ziekenhuis nodig is. Omdat lisdiuretica meestal bij hartfalen gebruikt worden, wordt bij furosemide en bumetanide tijdelijk staken afgeraden. Bij thiazidediuretica kan dit meestal wel. De voorschrijvend arts is degene die kan beslissen of het verantwoord is het diureticum enkele dagen te stoppen. Vraag aan de patiënt wat er met de arts is afgesproken.

Als het diureticum niet gestopt mag worden, kan de patiënt met een lage dosis (bijv. een halve tablet van de laagste sterkte) van de RAAS-remmer beginnen. De bloeddrukdaling zal hierdoor niet minder erg zijn, maar wel korter duren. Waarschuw de patiënt dat deze bloeddrukdaling kan optreden en dat hij er duizelig van kan worden.

Door de tablet zittend in te nemen en niet plotseling op te staan zal het risico dat hij er duizelig van wordt afnemen. Een veel gebruikte methode is innemen voor het slapen gaan, dan treedt de bloeddrukdaling op terwijl de patiënt ligt en zal hij er minder last van hebben. Dit is echter geen geschikte methode voor mensen die 's nachts vaak naar het toilet moeten.

Eerste, tweede en vervolgitgifte

Deze interactie treedt alleen op bij eerste uitgifte en alleen als er een RAAS-remmer wordt toegevoegd aan een diureticum. Bij eerste uitgifte moet je goed nagaan wat er is afgesproken met de patiënt: mag het diureticum enkele dagen gestopt worden voordat hij met de RAAS-remmer start? Ook dan moet je nog waarschuwen voor duizeligheid in het begin van de therapie, maar dat is zo bij elke eerste uitgifte van een bloeddrukverlager.

Als de patiënt niet mag stoppen met het diureticum laat je starten met een lage dosis van de RAAS-remmer en waarschuw je voor duizeligheid. Ook geef je uitleg over het voorkomen van problemen door te blijven liggen of zitten en niet plotseling op te staan.

Tweede en vervolgitgifte:

Bij tweede of vervolgitgifte zal duizeligheid niet meer voor mogen komen. Het is uiteraard belangrijk om even te informeren hoe het na de eerste uitgifte is gegaan en of de patiënt verder nog last heeft van bijwerkingen. Je kan hierbij ook goed uitleggen dat de interactie alleen opnieuw kan optreden als het gebruik van de RAAS-remmer een tijd gestopt is geweest en daarna opnieuw wordt gestart. Continu gebruik van de combinatie mag geen problemen geven.

Tekst op de kennisbank

19: RAAS-REMMERS + DIURETICA

Let op

Interactie volgens WFG: ja

Vervolg actie nodig: ja

Balietekst

Bij TOEVOEGING van een RAAS-remmer aan een diureticum kan de bloeddruk plotseling dalen.

TOEVOEGING RAAS-remmer aan THIAZIDEDIURETICUM:

Er zijn 2 mogelijkheden, namelijk een lagere startdosis RAAS-remmer of tijdelijk staken van het thiazidediureticum

- thiazidediureticum tijdelijk (2 dagen) gestopt
- vertel de patient dat duizeligheid of flauwvallen kan worden voorkomen door de eerste dagen de RAAS-remmer 's avonds zittend
- in te nemen en niet plotseling op te staan
- geef interactiefolder I-06 mee

Lage startdosis RAAS-remmer

- vertel de patient dat duizeligheid of flauwvallen kan worden voorkomen door de eerste dagen de RAAS-remmer 's avonds zittend
- in te nemen en niet plotseling op te staan
- geef interactiefolder I-06 mee

TOEVOEGING RAAS-remmer aan LISDIURETICUM:

Tijdelijk staken van het lisdiureticum is NIET gewenst bij hartfalen omdat de patiënt dan snel en in hoge mate vocht kan vasthouden en soms moet worden opgenomen

- overleg met de apotheker over verlagen startdosis RAAS-remmer

Als na overleg wordt afgeleverd:

- vertel de patient dat duizeligheid of flauwvallen kan worden voorkomen door de eerste dagen de RAAS-remmer 's avonds zittend in te nemen en niet plotseling op te staan
- geef interactiefolder I-06 mee

TOEVOEGING DIURETICUM:

- lever af, de interactie geldt niet

Tweede uitgifte:

Bij TOEVOEGING van een RAAS-remmer aan een diureticum kan de bloeddruk plotseling dalen.

Controleer:

- of het diureticum weer is gestart OF
 - of de dosering van de RAAS-remmer is opgehoogd
- Informeer naar het optreden van duizeligheid bij de patient

Apothekertekst

Bij toevoeging van een RAAS-remmer aan een diureticum kan de bloeddruk plotseling dalen.

TOEVOEGING RAAS-remmer aan THIAZIDEDIURETICUM:

Er zijn 2 mogelijkheden, namelijk een lagere startdosis RAAS-remmer of tijdelijk (2 dagen) staken van het thiazidediureticum. Dosisverlaging van de RAAS-remmer vermindert de duur maar niet de mate van de hypotensie.

- vertel de patient dat duizeligheid of flauwvallen kan worden voorkomen door de eerste dagen de RAAS-remmer 's avonds zittend in te nemen en niet plotseling op te staan
- geef interactiefolder I-06 mee

TOEVOEGING RAAS-remmer aan LISDIURETICUM:

De startdosis RAAS-remmer moet verlaagd worden. Tijdelijk staken van het lisdiureticum is NIET gewenst bij hartfalen omdat de patient dan snel en in hoge mate vocht kan vasthouden en soms moet worden opgenomen.

- vertel de patient dat duizeligheid of flauwvallen kan worden voorkomen door de eerste dagen de RAAS-remmer 's avonds zittend in te nemen en niet plotseling op te staan
- geef interactiefolder I-06 mee

TOEVOEGING DIURETICUM: bij hypertensie wordt bij een volgende controle de bloeddruk gemeten. Bij hartfalen zijn geen bijzondere maatregelen nodig.

Risicogroep: geactiveerd RAAS, hartfalen, zeer hoge bloeddruk, secundaire hypertensie, dehydratie. Bij combinatie van diureticum + RAAS-remmer + NSAID bij patienten met hartfalen is er een klein risico op acute nierinsufficiëntie doordat de nierperfusie wegvalt. De incidentie is laag, de mortaliteit hoog.

Achtergrondinformatie

Mechanisme:

Diuretica veroorzaken een stimulering van het Renine-Angiotensine-Aldosteron-systeem (RAAS). Blokkering van dit door diuretica

gestimuleerde systeem door middel van een RAAS-remmer veroorzaakt een sterke vaatverwijding met als gevolg een forse bloeddrukdaling, soms zelfs met collaps als gevolg. Tevens kan nierinsufficiëntie optreden.

Klinische gevolgen:

Na de aanvangsdosis van een RAAS-remmer is bij patienten met hypertensie of hartfalen acute hypotensie waargenomen, meestal binnen 2-3 uur.

Hypovolemie ten gevolge van diuretica lijkt hierbij een predisponerende factor te zijn, evenals zeer hoge bloeddruk, secundaire hypertensie, hoge spiegels circulerend renine en angiotensine II.

Folder

RAAS-REMMER EN EEN PLASTABLET (006)

Combinatie van een RAAS-remmer en een plastablet

Geachte mevrouw/heer,

In uw apotheek wordt bijgehouden welke geneesmiddelen u gebruikt. Onderstaande geneesmiddelen die aan u zijn voorgeschreven, kunnen een wisselwerking met elkaar hebben.

In deze folder vindt u informatie over de mogelijke gevolgen van deze wisselwerking en een advies hoe u hiermee moet omgaan.

Volgens onze gegevens gebruikt u een plastablet, ook wel vochtafdrijvend middel genoemd, namelijk: ...

Plastabletten worden vooral gebruikt bij hoge bloeddruk en bij hartzwakte.

Uw arts heeft u het volgende middel voorgeschreven, namelijk: ...

Dit is een middel uit de groep van de RAAS-remmers. RAAS-remmers worden ook bij hoge bloeddruk en bij hartzwakte gebruikt.

Gevolgen van de wisselwerking

In de eerste dagen dat u de RAAS-remmer samen met de plastablet gebruikt, kan uw bloeddruk plotseling dalen. Dit merkt u aan duizeligheid of flauwvallen.

Advies

U kunt duizeligheid en flauwvallen voorkomen door de eerste dagen de RAAS-remmer 's avonds zittend in te nemen en daarna niet plotseling op te staan.

Wanneer u toch last krijgt van ernstige duizeligheid of flauwvallen, moet u contact opnemen met de arts die u deze geneesmiddelen heeft voorgeschreven.

Voor meer informatie kunt u bij uw apotheker terecht.