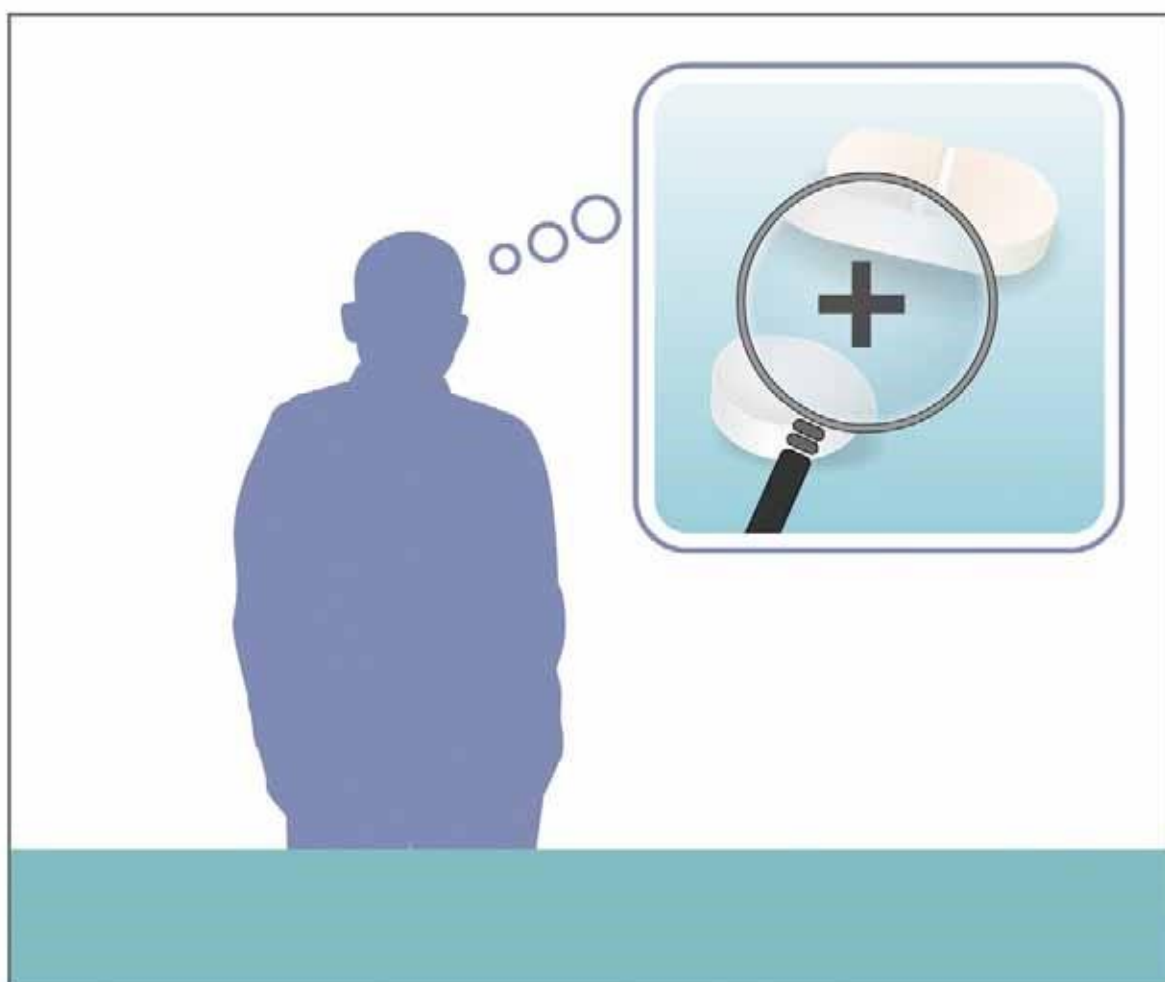


Achtergrondtekst **Interacties**



KNMP 2022

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:

Interactiebewaking gebeurt op basis van Medisch Farmaceutische Beslisregels (MFB's). Dit is een vorm van farmaceutische zorg die meerdere patiëntkenmerken met elkaar combineren waardoor de patiënt zorg op maat krijgt. Dit is nodig omdat er steeds meer ouderen met meerdere aandoeningen zijn die veel geneesmiddelen gebruiken. Het voordeel is ook dat je in je AIS minder niet-relevante signalen krijgt.

De MFB's zijn te vinden door op de KNMP Kennisbank via het menu 'Medicatiebewaking' te klikken op 'Medisch Farmaceutische Beslisregels'. Door in het zoekscherm (rechtsboven in beeld) het gewenste MFB-nummer in te voeren krijg je het stroomschema te zien met daaronder 'toon alle acties'. Je krijgt dan de afhandeling en de uitleg bij de interactie.

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.

De bijbehorende interactiefolder vind je op de KNMP Kennisbank via het menu 'Patiëntenvoorlichting'.

Bij een geneesmiddelinteractie verandert het effect van een geneesmiddel door de combinatie met een ander geneesmiddel. Dit is meestal een ongewenst effect, maar het 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 ciprofloxacine 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 deze achtergrondinformatie vind je voorbeelden van een aantal vaak voorkomende geneesmiddelinteracties met verschillende mechanismen. Als er een patiëntenfolder bestaat over deze interactie dan is deze toegevoegd. Je kunt ze ook terugvinden via de KNMP Kennisbank. 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 vervolgitgifte

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 vervolgitgifte te vragen of de patiënt nog last heeft gehad van bijwerkingen zoals spierpijn.

Tekst op de kennisbank MFB 511

STATINES (SIMVA/ATORVASTATINE) + CYP3A4-REMMERS

Let op

Interactie volgens Werkgroep Interacties: 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.

De combinatie wordt ontraden, overleg met de apotheker. Er zijn meerdere mogelijkheden:

- Vervang simvastatine of atorvastatine door een andere statine
- OF overweeg tijdelijk staken van het statine tijdens de kuur in geval van azolen
- OF overweeg tijdelijk staken van het statine tijdens de kuur in geval van macroliden
- OF vervang het macrolide

Als vervanging of tijdelijk staken niet mogelijk is:

- vertel de patiënt 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, 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.

Combinatie van simvastatine of atorvastatine met een CYP3A4-remmer wordt ontraden. Er zijn meerdere mogelijkheden:

- Vervang simvastatine of atorvastatine door een andere statine
- OF overweeg tijdelijk staken van het statine tijdens de kuur in geval van azolen
- OF overweeg tijdelijk staken van het statine tijdens de kuur in geval van macroliden
- OF vervang het macrolide

Als vervanging of tijdelijk staken niet mogelijk is

- vertel de patiënt
- 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

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:

Myopathie en rhabdomyolyse zijn gemeld.

Overige opmerkingen:

Volgens de FDA is combinatie van simvastatine met azolen, macroliden en ciclosporine gecontra-indiceerd; bij combinatie met diltiazem of verapamil is de dosering simvastatine maximaal 10 mg/dag en bij de combinatie met amiodaron maximaal 20 mg/dag.

Volgens de fabrikant van atorvastatine moet combinatie met itraconazol, ketoconazol of claritromycine bij voorkeur worden vermeden, of wordt controle aanbevolen; bij combinatie met ciclosporine is de dosering atorvastatine maximaal 10 mg/dag; bij de overige stoffen adviseert de fabrikant controle.

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

Interactiefolder

CHOLESTEROLVERLAGEND MIDDEL EN ANDER GENEESMIDDEL (19)

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: ...

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 carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, 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, levonorgestrelbevattend 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 was vroeger 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 was, dat het per vrouw varieert hoe hoog de pil gedoseerd moet worden voordat ze weer normale bloedspiegels heeft. De dosering werd verhoogd tot er geen doorbraakbloedingen meer waren. Helaas is dit geen garantie voor de betrouwbaarheid van de pil als anticonceptie en daarom wordt deze methode niet meer geadviseerd, slechts in uitzonderlijke gevallen als laatste optie.

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 en geval dan moet je haar wijzen op de gevolgen en op mogelijke alternatieven. Eventueel kan ze condooms gebruiken in combinatie met de pil.

Bij een eerste uitgifte van de pil moet je haar er op wijzen dat de pil niet veilig is in deze combinatie. Het kan zijn dat ze de pil voor een andere indicatie gebruikt, zoals acne, een onregelmatige menstruatie of menstruele migraine. Ook in dat geval moet ze weten dat de pil niet betrouwbaar is als anticonceptie.

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. Vraag hierbij altijd na wat de indicatie van de pil is en bespreek dat de werking als anticonceptie middel niet betrouwbaar is.

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 MFB 371

ANTICONCEPTIEPIL + ANTI-EPILEPTICA

Let op

Interactie volgens Werkgroep Interacties: ja

Vervolg actie nodig: ja

Balietekst

Zwangerschap is gemeld bij combinatie van de pil met een enzyminducerend anti-epilepticum. De betrouwbaarheid van de pil is verminderd tijdens het gebruik van en tot ten minste 4 weken na staken van enzyminducerende anti-epileptica.

Perampanel: de interactie geldt alleen bij perampaneldosering 12 mg/dag of hoger.

1. vermijd de combinatie

Alternatief anti-epilepticum: valproïnezuur veroorzaakt geen enzyminductie.

Alternatief voor de pil: een levonorgestrelbevattend spiraaltje, een koperhoudend spiraaltje of de prikpil.

Als vermijden niet kan

1. adviseer een condoom

Condoms in aanvulling op de pil moeten worden gebruikt tot ten minste 4 weken na staken van de inductor.

Na staken van de inductor stijgt de hormoonspiegel geleidelijk, dit kan enkele weken duren.

Verhoging van de pildosering wordt niet meer geadviseerd, uitsluitend als laatste optie.

Apothekerstekst

Idem.

Achtergrondinformatie

Mechanisme:

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

Het enzyminducerend effect is een geleidelijk proces en is na enkele dagen merkbaar. Na staken verdwijnt het enzyminducerend effect pas na enkele weken. Hierin zit een grote spreiding, afhankelijk van inductor en individuele reactie.

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).

Carbamazepine (300-600 mg per dag) halveert de AUC van ethinylestradiol en levonorgestrel (1-malige toediening).

Rufinamide verlaagt de AUC van ethinylestradiol met 22% en de AUC van norethisteron met 14%.

Perampanel 12 mg/dag verlaagt de AUC van levonorgestrel met 40% en die van ethinylestradiol met 18%; perampanel 8 mg/dag en 4 mg/dag hadden geen invloed op de AUC.

Na staken van de inductor stijgt de hormoonspiegel weer. Dit gaat geleidelijk, daarom wordt na staken van de inductor de bewaking standaard met 28 dagen verlengd, ongeacht de inductor en het betrokken geïnduceerde enzym of transporter.

Overige opmerkingen:

Dosisverhoging wordt niet geadviseerd, uitsluitend als laatste optie. Dit is het geval bij goede redenen om spiralen of de prikpil niet te gebruiken en een ander anti-epilepticum geen optie is.

De betrouwbaarheid van een hogere pildosering is echter niet bekend. In geval van doorbraakbloedingen is deze methode bovendien onbetrouwbaar. De richtlijn Epilepsie stelt: als toch een combinatiepil nodig is, kies dan een pil met een hogere dosering progestageen (bv. 2 tabletten ethinylestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg). Hierbij kan het continu gebruik van de pil worden overwogen, alsmede aanvullend gebruik van een barrièremethode voor optimale betrouwbaarheid.

Zie de NHG-Standaard Anticonceptie voor gegevens over betrouwbaarheid van vormen van anticonceptie. De effectiviteit van het levonorgestrelbevattend spiraaltje of de prikpil wordt niet beïnvloed door inductoren.

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

TETRACYCLINES EN ANTACIDA/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 (te vinden via ´zoek in medisch Farmaceutische beslisregels´ : 461

Tetracyclines + Antacida/calcium

Let op

Interactie volgens de werkgroep Interacties: ja

Vervolg actie nodig: ja

Balietekst

De absorptie van het tetracycline vermindert bij gelijktijdig innemen met een antacidum of calcium.

1. vertel de patiënt dat tetracycline ten minste 2 uur VOOR of 4 uur NA het antacidum of calcium moet worden ingenomen en geef interactiefolder I 20 mee
2. OF staak tijdelijk het antacidum of calcium tijdens de tetracyclinekuur

Apothekertekst

Idem

Achtergrondinformatie Mechanisme:

De di- of trivalente kationen in antacida binden het tetracycline in de darm waardoor de absorptie (soms met 90%) 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**

Interactiefolder I-20

Geacht mevrouw/heer,

Combinatie van een tetracycline en een ander geneesmiddel

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 of 4 uur na 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:

- Corticosteroïden 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 trombocytenaggregatie dus effect op bloedstolling)
- VKA ' zoals acenocoumarol en fenprocoumon (bloedingen zijn ernstiger door tragere bloedstolling)
- Andere anticoagulantia zoals clopidogrel, prasugrel, ticagrelor
- NSAID's zoals diclofenac (maagschade door verminderde bescherming maagslijmvlies, remming trombocytenaggregatie 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)
- Spironolacton, hiervan is in onderzoeken gezien dat het risico verhoogd is

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 antidepressivum 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 MFB die te vinden is op de kennisbank. Is de patiënt 60 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 comedatie 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 en misoprostol worden niet meer aangeraden.

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.

MFB 7853

Maagbescherming bij NSAID-/salicylaatgebruik:

Maagcomplicaties

- PPI's reduceren het risico op maagcomplicaties door laaggedoseerde salicylaten met een factor 4-9; de reductie lijkt hoger naarmate het risico op maagschade groter is.
- PPI's reduceren het risico op maagcomplicaties door NSAIDgebruik met een factor 2,5.

Maagcomplicaties kunnen bij NSAID-gebruik optreden zonder voorafgaande maagklachten; complicaties doen zich bijna altijd voor bij hoogerisicogroepen en kunnen ook snel na het starten van een NSAID optreden.

PPI bij gebruikers van een klassiek NSAID

Geef een PPI, ook bij kortdurend NSAID-gebruik, aan patiënten:

- ≥ 70 jaar
- met een ulcus of maagcomplicaties in de voorgeschiedenis
- met ≥ 2 van de volgende factoren:
 - leeftijd 60-70 jaar o ernstige invaliderende reumatoïde artritis,
 - hartfalen o diabetes mellitus
 - hooggedoseerd NSAID-gebruik (diclofenac > 100 mg per dag, ibuprofen > 1200 mg per dag, naproxen > 500 mg per dag)
 - comedatie die het risico op maagcomplicaties verhoogt (elke groep telt als 1 risicofactor): medicatie die ontstolt (vitamine Kantagonist, DOAC, heparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor of laaggedoseerd salicylaat); systemisch corticosteroid; serotonerge antidepressiva (SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon); spironolacton

PPI bij gebruikers van laaggedoseerde salicylaten of COX-2- selectieve NSAID's

Geef een PPI aan patiënten:

- ≥ 80 jaar
- ≥ 70 jaar én comedatie met verhoogd risico op maagcomplicaties (elke groep telt als 1 risicofactor): medicatie die ontstolt (vitamine Kantagonist, DOAC, heparine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, laaggedoseerd salicylaat); systemisch corticosteroid; serotonerge antidepressiva (SSRI, venlafaxine, duloxetine, trazodon); spironolacton
- ≥ 60 jaar én ulcus of maagcomplicatie in de voorgeschiedenis

PPI, type en dosering

- Geef omeprazol capsule (eerste keus), esomeprazol of pantoprazol: 1 dd 20 mg 's ochtends

Als miconazol gecombineerd wordt met een VKA dan wordt de afbraak van het VKA 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 vaginaaltablet en voor gebruik op de huid. Alleen bij gebruik van de nagellak 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 VKA teveel 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 MFB 412

Vitamine K-antagonisten + MICONAZOL ORAAL/VAGINAAL/CUTAAN

Let op

Interactie volgens Werkgroep interacties: ja

Vervolg actie nodig: ja

Balietekst

Het effect van de vitamine K-antagonist (VKA) neemt sterk toe door miconazol (oraal, cutaan, vaginaal). Hierdoor neemt de stollingstijd toe.

- Vermijd de combinatie. Mogelijke alternatieven voor miconazol: amfotericine B, clotrimazol, butoconazol, ciclopirox, nystatine.

Apothekertekst:

Het effect van de vitamine K-antagonist (VKA) neemt sterk toe door miconazol (oraal, cutaan, vaginaal). Hierdoor neemt de stollingstijd toe.

1. vermijd de combinatie
Mogelijke alternatieven voor miconazol: amfotericine B, clotrimazol, butoconazol, ciclopirox, nystatine.

Achtergrondinformatie:

Mechanisme:

Miconazol remt het hepatisch metabolisme van VKA's.

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 de VKA 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.

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 RAASremmer 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 MFB 361

RAAS-REMMERS + DIURETICA

Let op

Interactie volgens Werkgroep interactie: ja

Vervolg actie nodig: ja

Balietekst

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

TOEVOEGING RAAS-remmer aan THIAZIDEDIURETICUM:

De bloeddruk kan plotseling dalen bij TOEVOEGING van een RAAS-remmer aan een thiazidediureticum.

1. staak thiazidediureticum tijdelijk (2 dagen) alvorens de RAAS-remmer te starten
2. OF geef lage startdosis RAAS-remmer
3. vertel de patiënt 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
4. geef interactiefolder I-06 mee

Risicofactoren: geactiveerd RAAS (door een diureticum), hartfalen, zeer hoge bloeddruk, secundaire hypertensie, dehydratie, gebruik van een NSAID (bij combinatie van RAAS-remmer + Diureticum + NSAID bij patiënten met hartfalen is er een klein risico op acute nierinsufficiëntie doordat de nierperfusie wegvalt).

TOEVOEGING RAAS-remmer aan LISDIURETICUM:

De bloeddruk kan plotseling dalen bij TOEVOEGING van een RAAS-remmer aan een lisdiureticum.

1. verlaag de startdosering RAAS-remmer
2. vertel de patiënt 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
3. geeft interactiefolder I-06 mee

Risicofactoren: geactiveerd RAAS (door een diureticum), hartfalen, zeer hoge bloeddruk, secundaire hypertensie, dehydratie, gebruik van een NSAID (bij combinatie van RAAS-remmer + Diureticum + NSAID bij patiënten met hartfalen is er een klein risico op acute nierinsufficiëntie doordat de nierperfusie wegvalt).

Achtergrondinformatie

Mechanisme: Diuretica stimuleren 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 mogelijk 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 patiënten 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.

Dosisverlaging van de RAAS-remmer vermindert de duur maar niet de mate van de hypotensie.

Folder

RAAS-REMMER EN EEN PLASTABLET

Interactiefolder I-06

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.

