

# Interactiemeldingen: wegklikken of niet?

Kees Kramers, internist, Klinisch Farmacoloog  
UMC 'St. Radboud'  
Afd. Farmacologie-Toxicologie.

Interacties

Kinetisch of Dynamisch

Interacties

Kinetisch

Absorptie

Distributie

Metabolisme

Excretie

Complexvorming/zuurremming/PGP

Eiwitverdringing

CYP

Nierfunctie

Interacties

Dynamisch

Thiazide + lisdiureticum

Lisdiureticum + RAAS remmer + NSAID

RAAS remmer + spironolacton

Etc. etc.

Van alles

Soms zelfs  $1 + 1 = 3$

Man, 73 jaar,  
Mechanische mitraliskunstklep

ASA 1 x 80 mg

Acenocoumarol

Simvastatine 1 x 40 mg

Lisinopril 1 x 40 mg

Furosemide 1 x 40 mg

Metoprolol ZOC 1 x 50 mg

Amiodarone 1 x 200 mg

Ferrofumaraat 3 x 200 mg

Paroxetine 1 x 20 mg

Man, 73 jaar,

Start met Flucloxacilline ivm wondinfectie

Interactiemelding:

*Antibiotica versterken indirect het effect van cumarines. Hierdoor neemt de stollingstijd toe. Het versterkte effect van cumarines is waarschijnlijk het gevolg van een verhoogde afbraak van stollingsfactoren gedurende de koortsperiode.*

*Advies:*

*Instrueer de patient contact op te nemen met de trombosedienst.*

.

Wat doen we?

- a) Wegklikken en nu dan INR zoals altijd
- b) Stop acenocoumarol
- c) Vervang acenocoumarol door LMWH
- d) Vervang Flucloxacilline door Cefazoline

Man, 73 jaar,  
Start met Co-trimoxazol ivm urineweginfectie

Interactiemelding:

*Het effect van de cumarine kan toenemen door cotrimoxazol. Hierdoor neemt de stollingstijd toe.*

*Advies:*

*Gebruik van cotrimoxazol is gecontraïndiceerd, tenzij de indicatie *Pneumocystis carinii* pneumonie is.*

*Chronisch cotrimoxazol: een therapeutisch alternatief is vrijwel altijd mogelijk.*



Wat doen we?

- a) Wegklikken en nu en dan INR zoals altijd
- b) Vervang acenocoumarol door high dose LMWH
- c) Vervang co-trimoxazol door amoxicilline
- d) Dagelijks INR en dosis acenocoumarol dagelijks aanpassen

Table 3 Associations between overanticoagulation (INR  $\geq 6.0$ ) and use of antibacterial drugs stratified by time interval\*

<b>Antibacterial drug</b>	<b>RR<sub>adj.</sub> (95% CI)<sup>†</sup> overall</b>	<b>RR<sub>adj.</sub> (95% CI)<sup>†</sup> 1-3 days</b>	<b>RR<sub>adj.</sub> (95% CI)<sup>†</sup> <math>\geq 4</math> days</b>
Amoxicillin	10.5 (5.1-21.7)	7.2 (1.8-29.7)	13.2 (5.6-30.8)
Amoxicillin & enzym inhibitor	5.1 (1.9-13.9)	-	7.3 (2.7-19.9)
Clarithromycin	11.7 (3.6-37.8)	21.3 (5.0-90.6)	6.3 (0.9-46.3)
Doxycycline	4.3 (1.8-10.4)	2.9 (0.4-20.9)	5.2 (1.9-14.0)
Norfloxacin	9.8 (3.0-31.6)	19.3 (4.5-83.7)	5.0 (0.7-36.6)
Pheneticillin	0.9 (0.1-6.1)	-	0.9 (0.1-6.5)
Sulfamethoxazole & trimethoprim	20.1 (10.7-37.9)	16.6 (5.1-54.4)	23.2 (10.9-49.1)
Trimethoprim	5.6 (1.3-23.1)	9.0 (1.2-67.4)	4.1 (0.6-30.6)
Vancomycin	13.6 (1.7-106.8)	-	15.1 (1.9-120.0)

\* time interval is the interval between the first treatment day with an antibacterial drug and an INR  $\geq 6.0$   
<sup>†</sup> adjusted for gender and age

**Welk geneesmiddel mag ook NIET met co-trimoxazol gecombineerd worden??**

- a) Azathioprine (imuran)
- b) Etanercept
- c) Hydroxycarbamide (hydrea)
- d) Methotrexaat

Man, 73 jaar,  
Mechanische mitraliskunstklep

ASA 1 x 80 mg

Acenocoumarol

Simvastatine 1 x 40 mg

Lisinopril 1 x 40 mg

Furosemide 1 x 40 mg

Metoprolol ZOC 1 x 50 mg

Amiodarone 1 x 200 mg

Ferrofumaraat 3 x 200 mg

Paroxetine 1 x 20 mg

Man, 73 jaar,  
Start met Rifampicine ivm endocarditis

Wat is het mogelijke probleem?

- a) Ernstige bloeding agv doorgeschooten INR
- b) Rifampicine onwerkzaam agv interactie
- c) Kans op huidnecrose door acenocoumarol
- d) Bloeding na staken rifampicine

Man, 73 jaar,  
Start met Rifampicine ivm endocarditis

### Interactiemelding:

Het effect van de cumarine neemt af door rifampicine of rifabutine.  
Hierdoor neemt de stollingstijd af.

#### Advies:

Bij kortdurend gebruik van rifampicine bij meningitisprofylaxe (4 dagen) is GEEN actie nodig.

#### Overige situaties:

Vertel de patient: bij dosiswijziging of staken van rifampicine of rifabutine contact opnemen met de trombosedienst.

Vrouw, 23 jaar,

Start met Rifampicine ivm endocarditis  
Verder geen andere morbiditeit

Welk gevaar?

- a) Hemolyse
- b) Rash
- c) Leverfalen
- d) Zwangerschap

## Enzyminductoren:

Rifampicine/Rifabutine

Fenytoïne

Carbamazepine

Phenobarbital

Dexamethason

Efavirenz, nefirapine

St. Janskruid

(alcohol, roken, broccoli, spruitjes)



Man, 73 jaar,  
Mechanische mitraliskunstklep

ASA 1 x 80 mg  
Acenocoumarol  
Lisinopril 1 x 40 mg  
Furosemide 1 x 40 mg  
Sotalol 3 x 80 mg  
Ferrofumaraat 3 x 200 mg  
Paroxetine 1 x 20 mg

Start claritromycine ivm luchtweginfectie

Wat is het mogelijke probleem

- a) Claritromycine werkt niet
- b) Sinustachycardie
- c) Serotonerg syndroom
- d) QT verlenging en torsade

[www.torsades.org](http://www.torsades.org)

QT verlengers:

Amiodarone, sotalol, disopyramide, kinidine, procainamide

Chlorpromazine, Droperidol, Domperidon (Motilium), Ondansetron

Citalopram

Erytromycine, claritromycine

Halofantrine, chloroquine

Haldol, pimozide, thioridazine (antipsychotica)

Methadon

Pentamidine

Man, 73 jaar,  
Status na Myocard infarct en hartfalen

ASA 1 x 80 mg  
Simvastatine 1 x 40 mg  
Lisinopril 1 x 40 mg  
Furosemide 1 x 40 mg  
Metoprolol ZOC 1 x 50 mg  
Ferrofumaraat 3 x 200 mg  
Paroxetine 1 x 20 mg

Start ciprofloxacine ivm UWI

Wat is het mogelijke probleem

- a) Ciprofloxacine werkt niet
- b) Rhabdomyolyse
- c) Serotonerg syndroom
- d) QT verlenging en torsade

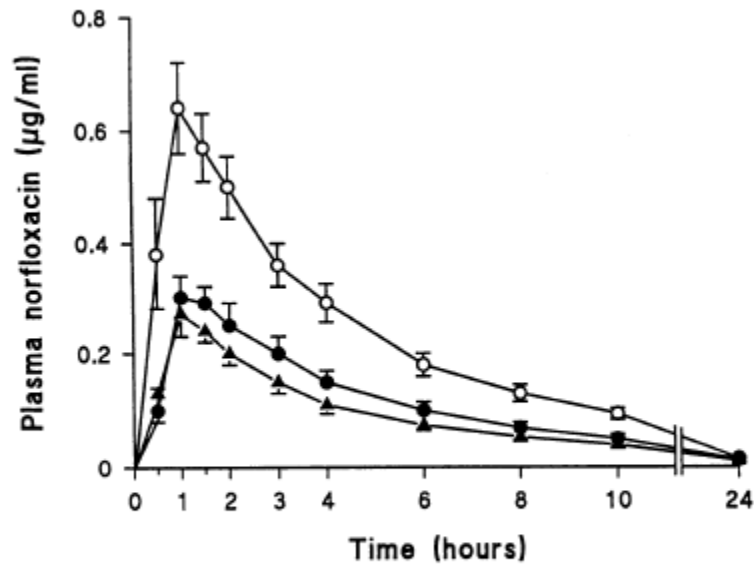


FIG. 1. Norfloxacin concentrations (mean  $\pm$  standard error) in plasma in seven subjects after intake of a single 200-mg dose of norfloxacin with 300 ml of water (○), 300 ml of whole milk (●), or 300 ml of unflavored yoghurt (▲).

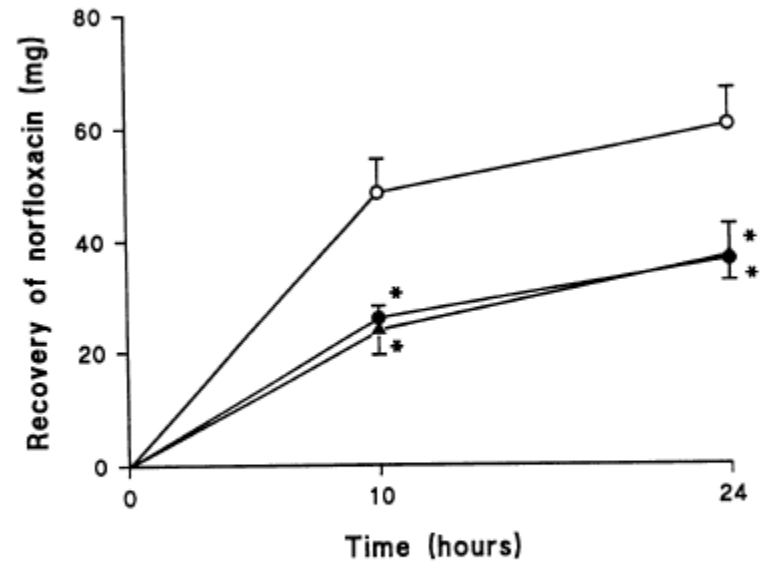


FIG. 2. Cumulative urinary recoveries (mean  $\pm$  standard error) of norfloxacin in seven subjects after intake of a single 200-mg dose of norfloxacin with 300 ml of water (○; control), 300 ml of whole milk (●), or 300 ml of unflavored yoghurt (▲). \*, significantly different from control ( $P < 0.05$ ).

Absorption is reduced by divalent cations, including  $Al^{+++}$ ,  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$  and  $Fe^{++}$ , that are frequently found in antacids and other medications, as well as in dairy products.<sup>[13]</sup> Most drugs have moderate clearance and

Table I. Pharmacokinetic properties of fluoroquinolones

Agent	Usual dosage schedule	% Oral bioavailability <sup>a</sup>	$C_{max}$ (mg/L) <sup>b</sup>
Balofloxacin	200mg daily	NA	2.2
Ciprofloxacin	500mg bid	70-85	2.5
Ciprofloxacin	750mg bid	70-85	3.3

Bij gelijktijdig innemen vermindert de absorptie van het chinolon.

- bij voorkeur wordt ijzer tijdelijk gestaakt  
Als dit niet mogelijk is vertel de patient dat het chinolon ten minste 2 uur VOOR ijzer moet worden ingenomen



Man, 73 jaar,  
Status na myocard infarct en hartfalen

ASA 1 x 80 mg  
Simvastatine 1 x 40 mg  
Lisinopril 1 x 40 mg  
Furosemide 1 x 40 mg  
Metoprolol ZOC 1 x 50 mg  
Ferrofumaraat 3 x 200 mg  
Paroxetine 1 x 20 mg

Start claritromycine ivm luchtweginfectie

Wat is het mogelijke probleem

- a) Claritromycine werkt niet
- b) Rhabdomyolyse
- c) Serotonerg syndroom
- d) QT verlenging en torsade

## CYP 3A4 enzymremmers

Keto/itra/voriconazol,  
ritonavir, indinavir, ritonavir  
claritro/erytromycine

## CYP 3A4 substraten

Alle statines behalve Pravastatine en Rosuvastatine  
Nifedipine, diltiazem, verapamil, (amlodipine)  
Ciclosporine, tacrolimus  
Claritro/erytromycine  
Midazolam

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.

Andere opties:

- Azolen: overweeg tijdelijk staken van het statine tijdens de kuur.
- Macroliden: overweeg tijdelijk staken van het statine tijdens de kuur, of vervang het macrolide.

Als de combinatie toch wordt gegeven moet de patient onverklaarbare spierpijn of spierzwakte direct melden.

Rhabdomyolyse

Kleine kans

Groot probleem

Gemakkelijk te voorkomen

Man, 73 jaar,  
Status na mechanische kunstklep

ASA 1 x 80 mg  
Acenocoumarol  
Simvastatine 1 x 40 mg  
Lisinopril 1 x 40 mg  
Furosemide 1 x 40 mg  
Metoprolol ZOC 1 x 50 mg  
Ferrofumaraat 3 x 200 mg  
Paroxetine 1 x 20 mg

Start Tramadol ivm pijn (liever geen NSAID)

Welk gevaar?

Wat is het mogelijke probleem

- a) Tramadol werkt niet
- b) Rhabdomyolyse
- c) Serotonerg syndroom
- d) QT verlenging en torsade

Bij combinatie kan serotonerge toxiciteit optreden.

- vertel de patient over symptomen van serotonerge toxiciteit: trillen, beven, bewegingsdrang, spiertrekkingen, opgewondenheid, verwardheid, angst, koorts, zweten, versnelde hartslag en verminderd bewustzijn



**Table 1. Drugs and Drug Interactions Associated with the Serotonin Syndrome.**

**Drugs associated with the serotonin syndrome**

Selective serotonin-reuptake inhibitors: sertraline, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, and citalopram

Antidepressant drugs: trazodone, nefazodone, buspirone, clomipramine, and venlafaxine

Monoamine oxidase inhibitors: phenelzine, moclobemide, clorgiline, and isocarboxazid

Anticonvulsants: valproate

Analgesics: meperidine, fentanyl, tramadol, and pentazocine

Antiemetic agents: ondansetron, granisetron, and metoclopramide

Antimigraine drugs: sumatriptan

Bariatric medications: sibutramine

Antibiotics: linezolid (a monoamine oxidase inhibitor) and ritonavir (through inhibition of cytochrome P-450 enzyme isoform 3A4)

Over-the-counter cough and cold remedies: dextromethorphan

Drugs of abuse: methylenedioxymethamphetamine (MDMA, or "ecstasy"), lysergic acid diethylamide (LSD), 5-methoxydiisopropyltryptamine ("foxy methoxy"), Syrian rue (contains harmine and harmaline, both monoamine oxidase inhibitors)

Dietary supplements and herbal products: tryptophan, *Hypericum perforatum* (St. John's wort), Panax ginseng (ginseng)

Other: lithium

**Drug interactions associated with severe serotonin syndrome**

Zoloft, Prozac, Sarafem, Luvox, Paxil, Celexa, Desyrel, Serzone, Buspar, Anaf-ranil, Effexor, Nardil, Manerix, Marplan, Depakote, Demerol, Duragesic, Sublimaze, Ultram, Talwin, Zofran, Kytril, Reglan, Imitrex, Meridia, Redux, Pondimin, Zyvox, Norvir, Parnate, Tofranil, Remeron

Phenelzine and meperidine

Tranylcypromine and imipramine

Phenelzine and selective serotonin-reuptake inhibitors

Paroxetine and buspirone

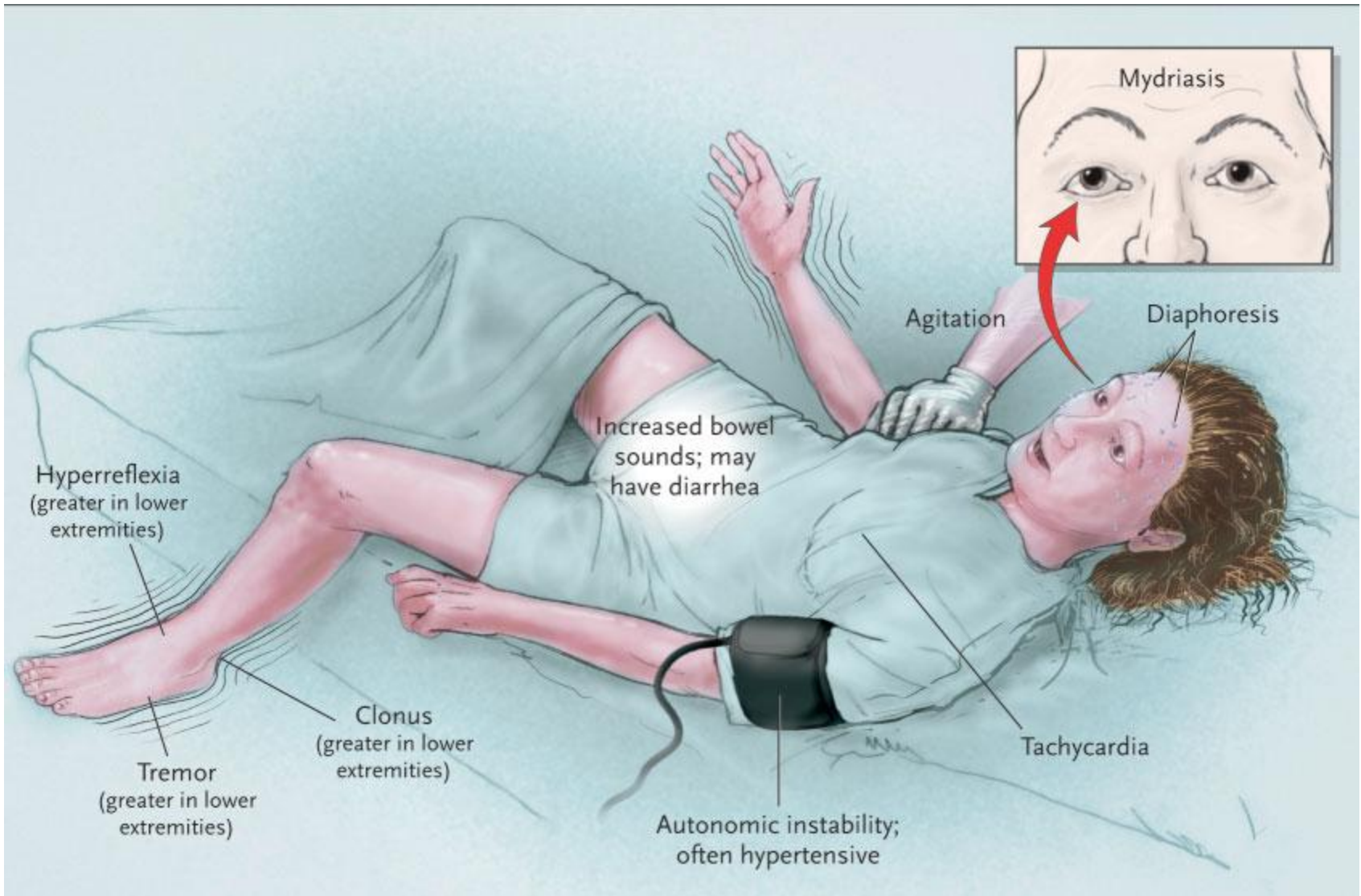
Linezolid and citalopram

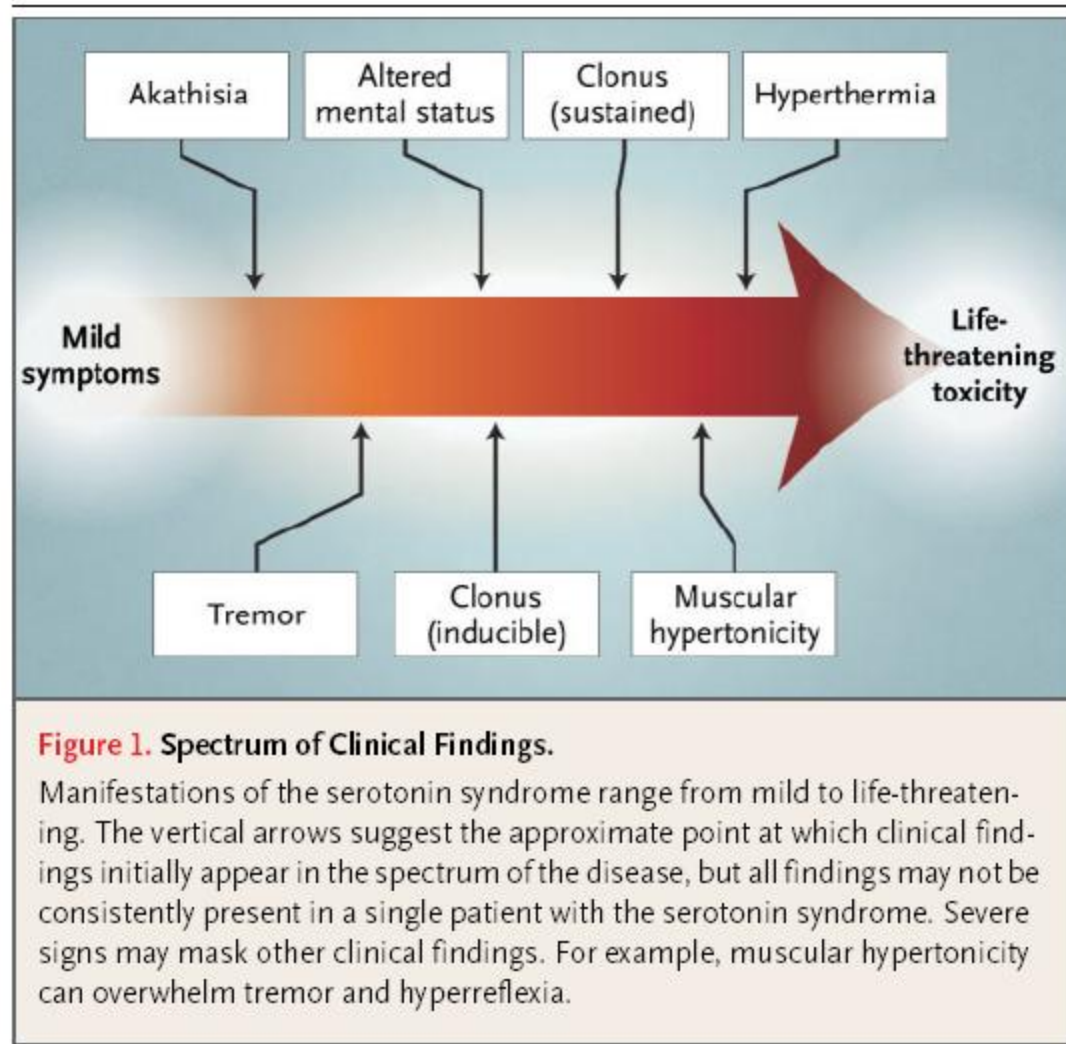
Moclobemide and selective serotonin-reuptake inhibitors

Tramadol, venlafaxine, and mirtazapine

A single therapeutic dose of an SSRI has caused the serotonin syndrome.

Moreover, the addition of drugs that inhibit cytochrome isoforms CYP2D6 and CYP3A4 to therapeutic SSRI regimens has been associated with the condition.





Wat doet u met deze interactie melding?

- a) Wegklikken
- b) Patient instrueren
- c) Tramadol vervangen door low dose MS Contin
- d) Paroxetine vervangen door Amitryptiline

Serotonerg syndroom

Kleine kans

Groot probleem

Gemakkelijk te voorkomen

Man, 73 jaar,  
Bekend met coronaria lijden

ASA 1 x 80 mg  
Simvastatine 1 x 40 mg  
Lisinopril 1 x 40 mg  
Furosemide 1 x 40 mg  
Metoprolol ZOC 1 x 50 mg  
Ferrofumaraat 3 x 200 mg  
Paroxetine 1 x 20 mg

Stel U besluit de paroxetine te vervangen door  
amitriptyline.

Welk gevaar?

- a) Tachycardie en infarct
- b) Bloeding
- c) QT verlenging
- d) Rhabdomyolyse



De metoprololspiegel kan stijgen door remming van CYP2D6. Bij staken van de CYP2D6-remmer kan de metoprololspiegel weer dalen.

- combinatie bij voorkeur vermijden
- \* toevoeging metoprolol
- vervang metoprolol door een andere betablokker
- \* toevoeging CYP2D6-remmer
- kinidine
- vervang metoprolol door een andere betablokker
- fluoxetine of paroxetine
- vervang fluoxetine of paroxetine door een SSRI dat CYP2D6 niet remt

## CYP2D6

Grote interindividuele activiteit

Remmers:

paroxetine, fluoxetine

Substraten:

Metoprolol, propranolol, carvedilol

NIET bisoprolol, atenolol

Tamoxifen

## Tamoxifen en paroxetine: (levens)gevaarlijke combinatie:

SSRI's kunnen de vorming van de actieve endoxifenmetaboliet van tamoxifen verlagen.

Advies:

De combinatie wordt bij voorkeur vermeden. Vervang het SSRI.

Fluvoxamine beïnvloedt de endoxifenspiegel niet en kan als alternatief worden gebruikt.

De te ondernemen actie is individueel; gezien de complexiteit van het onderliggende ziektebeeld is overleg tussen de behandelaars gewenst.

## Interacties

Soms zeer belangrijk (ciclosporine, tamoxifen)

Vaak kleine risico's op grote problemen die eenvoudig te voorkomen zijn