

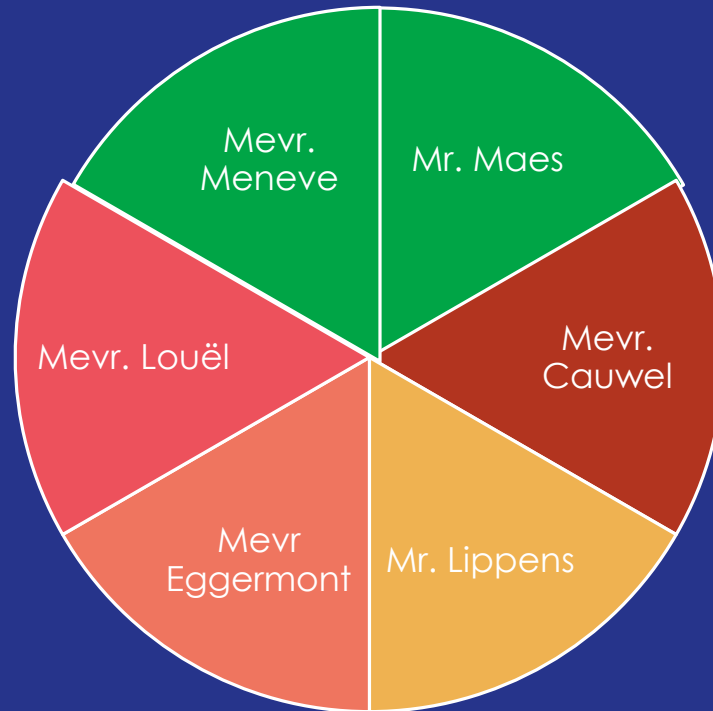
Geneesmiddeleninteracties

FTB december 2019



Uw onafhankelijke geneesmiddelengids

Wachtzaal



Interacties

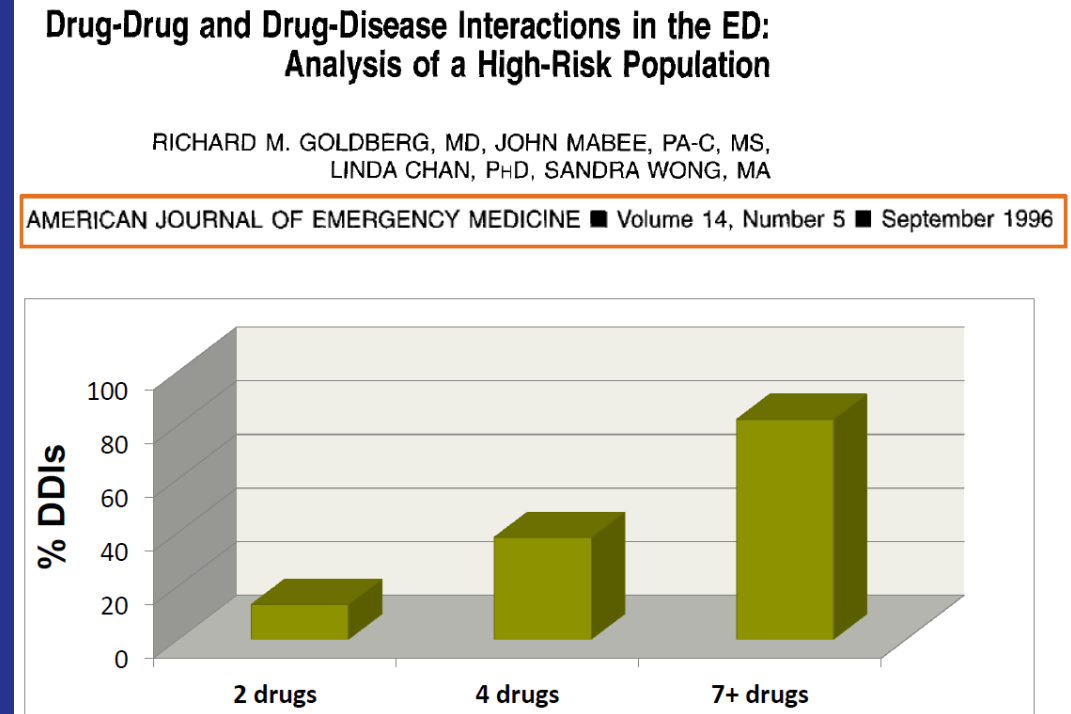
Geneesmiddeleninteracties

~ polyfarmacie

Likelihood ADR 6-10 medicijnen: 7%²

Likelihood ADR 16 – 20 medicijnen: 40%

~ leeftijd



Interactie arts – apotheker

Ik ben apotheker.



Ik ben arts.

Interactie arts – apotheker



Ik ben apotheker

Als apotheker

- A. Bel ik een arts minstens dagelijks.
- B. Bel ik een arts minstens wekelijks.
- C. Bel ik een arts minstens maandelijks.
- D. Geef ik het op en bel nooit nog een arts.

Ik ben arts

- Als arts.
- Hoor ik een apotheker minstens dagelijks.
- Hoor ik een apotheker minstens wekelijks.
- Hoor ik een apotheker minstens maandelijks
- Neem ik mijn telefoon niet op.

Interactie arts – apotheker

- De verantwoordelijkheid om schadelijke geneesmiddeleninteracties te voorkomen ligt grotendeels bij de apotheker.

A. AKKOORD

B. NIET AKKOORD

Medication review and reconciliation by a pharmacist (especially during transitions of care) may reduce the risk of clinically significant drug interactions.

Mevrouw Louël

°27/06/1930; 89 jaar

Mevrouw Louël, 89 jaar

- ⦿ Mevrouw Louël kampt met koorts, milde dyspnoe en een productieve hoest.

Mevrouw Louël, 89 jaar

- Mevrouw Louël kampt met koorts, milde dyspnoe en een productieve hoest.
 - COPD – GOLD II
 - Chronische nierinsufficiëntie graad 3b
 - Paroxysmale VKF
 - Coronairstenose
 - Occlusie mid RCA en LAD
 - 1940: hemolytische anemie waarvoor splenectomie
 - IgE gemedieerde Penicilline – allergie
 - Anoro® 55/22 1 puffs
 - Bisoprolol 5mg 1 dd
 - Burinex® 0,5 mg, 1 dd
 - Eliquis® 2,5mg 2dd
 - Tildiem® 60mg 2dd
 - Aldactazine® (15 – 25mg) 1 dd
 - Atorvastatine 10mg 1dd

Mevrouw Louël, 89 jaar

- ⦿ Na enkele dagen prednisolone overweeg je toch antibiotica.

Mevrouw Louël, 89 jaar

- Na enkele dagen prednisolone overweeg je toch antibiotica. De keuze valt op Moxifloxacin 400mg.

Welke problemen kan je verwachten?

- A. Peesruptuur.
- B. Plotse dood.
- C. Syncope / duizeligheid.
- D. Rhabdomyolyse.
- E. Neuropathie
- F. Hepatotoxiciteit.

Mevrouw Louël, 89 jaar

- Mevrouw Louël kampt met hoest, koorts, milde dyspnoe en een productieve hoest.

Zij komt bij de apotheek met een voorschrift Moxifloxacin 400mg.

- Anoro® 55/22 1 puffs
- Bisoprolol 5mg 1dd
- Burinex® 0,5 mg, 1dd
- Eliquis® 2,5mg 2dd
- Tildiem® 60mg 2dd
- Aldactazine® (15 – 25mg) 1dd
- Atorvastatine 10mg 1dd

Als apotheker:

- A. Ik geef het voorschrift mee.
- B. Ik bel de arts op.
- C. De huisarts heeft altijd gelijk. Hij zal wel weten wat hij voorschrijft.

Mevrouw Louël, 89 jaar.

- ⦿ Welke informatie ontbreekt om adequate monitoring te organiseren?

Mevrouw Louël, 89 jaar.

- De beste therapeutische monitoring voor mij is:
 - A. Informatie geven over het risico op peesruptuur volstaat.
 - B. Ik neem een EKG af na 2 dagen.
 - C. Ik neem enkel een EKG af indien er sprake is van palpitaties, syncope en/of duizeligheid.
 - D. Ik bepaal CK's na 3 dagen antibioticagebruik.
 - E. Na 3 dagen prik ik bloed en bepaal creatinine, ionogram en transaminasen.
 - F. Geen van bovenstaande.

Mevrouw Louël, 89j; leert ons het volgende:

- Een interactie tussen geneesmiddelen is vaak een interactie tussen richtlijnen.
- Meerdere interacties geven meerdere bijwerkingen
 - Gradatie van ernst (plotse dood vs gestegen transaminasen vs orthostatisme)
 - Ontbreken van adequate parameters voor monitoring
 - EKG toestel op huisbezoek?
 - Is een ritmestroom de beste monitoring?
 - Frequentie van controles?
 - Een noodzakelijke beslissing (= voorschrift) in een onzeker milieu
 - Veel alerts
 - Wie voelt therapeutische drempelvrees?

Mr. Maes

°25/10/1961; 58 j

Mr. Maes, 58j

- Chronische rugpijn
 - Lumbaal kanaalstenose
 - Invalide verklaard
- Voorgeschiedenis alcoholisme. Nu sober.
- Fentanyl 50 mcg/u intradermaal

Mr. Maes, 58j

- Relatieproblemen.
- Toenemende onrust.
- Hij wenst een benzodiazepine.

The image shows two overlapping screenshots of medical information tools. The background screenshot is the Medscape Drug Interaction Checker. It features a search bar with 'fent' entered, a 'No Interactions Found' button, and a 'Patient Regimen' section with 'alprazolam' and 'fentanyl' listed. The foreground screenshot is from UpToDate Lexicomp, showing a search for 'ALPRAZolam' and a result for 'FentaNYL (Opioid Agonists) ALPRAZolam (CNS Depressants)'. A disclaimer is visible at the bottom of the UpToDate result.

Medscape
NEWS & PERSPECTIVE DRUGS & DISEASES CME & EDUCATION ACADEMY VIDEO

Drug Interaction Checker

Enter a drug, OTC or herbal supplement: [Print](#)

No Interactions Found

Patient Regimen [Clear All](#)

-
-

UpToDate®
Lexicomp® Drug Interaction
Add items to your list by searching below.

Enter item name

ITEM LIST

D **FentaNYL (Opioid Agonists)**
ALPRAZolam (CNS Depressants)

DISCLAIMER: Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the manufacturer's most current product information), and changing medical practices.

Lexicon
No known interaction
[More about Risk Ratings](#)
Filter Res

Mr. Maes, 58j

Arts

- A. Ik geef hem toch een voorschrift alprazolam maar ga het gesprek aan.
- B. Het zien van zo'n melding weerhoudt me ervan om een voorschrift te geven.
- C. Deze risicoklasse is aanvaardbaar.

Apotheker

- A. Voor zo'n combinatie bel ik steeds de arts.
- B. Ik ga enkel een gesprek aan met de patiënt.
- C. De risicoclassificatie is niet ernstig genoeg. Ik onderneem geen actie.

Geneesmiddeleninteracties

FTB december 2019



Interacties

aanwezigheid (genees)middel induceert een **gewijzigd effect** van een ander geneesmiddel.

- ↑ toxiciteit
 - >> Bijwerking
 - Frequentie en ernst ADR
- ↓ Effectiviteit
- Drug – Drug
- Drug – Food
- Drug – herbal

Interacties

aanwezigheid (genees)middel induceert een **gewijzigd effect** van een ander geneesmiddel.

- Klinische betekenis
 - Wat met een interactie zonder “gewijzigd effect”?
- Onderbouwing
 - Literatuur
 - Interactiemechanisme
- Afhandelbaarheid
- Richtlijnen van de fabrikant
 - SKP – fiches
 - Interactiestudies
 - Unpublished data!

Interacties

○ Kwaliteit van literatuur over interacties

○ Heel variabel!

○ Van degelijk onderbouwde RCT's tot speculatief onderzoek

○ Stand Alone studies:

○ Populatie: gezonde vrijwilligers

○ Outcomes! (AUC, Cmax, ...)

○ In silico

○ PBPK models are mathematical summaries of the known human physiology that governs how the body interacts with drugs

○ Cases van repeated quotation waardoor speculatie zich transformeerde naar feit

○ Fabrikant:

○ Soms heel degelijk

○ Soms speculatief met als doel zelfbeschermend te zijn iom met de zenuwachtigheid van drug regulating authoritiies

Table 1. Classification of Strong and Moderate Perpetrators for CYP Enzymes

| Variable | Strong Inhibitor | Moderate Inhibitor | Strong Inducer | Moderate Inducer |
|--|------------------|--------------------|----------------|------------------|
| Change in AUC of a sensitive index substrate | ↑ ≥5-fold | ↑ ≥2- to <5-fold | ↓ ≥80% | ↓ ≥50% to <80% |

AUC, area under the concentration–time curve.

Table 2. Classification of Sensitive and Moderate Sensitive Substrate for CYP Enzymes

| Variable | Sensitive Substrate | Moderate Sensitive Substrate |
|---|---------------------|------------------------------|
| Change in AUC with a strong index inhibitor | ↑ ≥5-fold | ↑ ≥2- to <5-fold |

AUC, area under the concentration–time curve.

Interacties

- ± 1 - 5% hospitalisaties omv ADR (Nikolic et al., 2014)
 - Hiervan: ± 20% te wijten aan significante DDI (Nikolic et al., 2014; Day et al.; 2016; De Paepe et al.; 2013)
- Eerste lijn?
 - Jazbar et al.. 2017:
 - 1/10 algemene bevolking → blootstelling klinisch relevante
 - 1% van alle potentiële interacties zou leiden naar een negative health outcome...
 - Elliot et al., 2016:
 - community clinic:
 - 41% medicatiefouten → 60% van deze fouten waren perfect te voorkomen.

1. Bloeding
2. Sederende effecten (CNS depression)
3. Anticholinerge effecten
4. Cardiovasculaire effecten

Interactiemechanismen

Farmacodynamisch

= concentratie
≠ antwoord




Farmacokinetisch

≠ concentratie
≠ antwoord

CYP

PgP

Interacties



afleveromgeving: publiek FR MENU

GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELEN REPERTORIUM
SEPTEMBER

- Inleiding
 - 1. Totstandkoming van het Repertorium
 - 2. Handleiding bij het Repertorium
 - 3. Specialiteiten, symbolen en afkortingen
 - 4. Prijzen en terugbetalingsmodaliteiten
 - 5. Het Repertorium online en de BCFI-website www.bcfi.be
 - 6. Goed gebruik van geneesmiddelen
 - 6.1. Doseringaanpassing
 - 6.2. Ongewenste effecten
 - 6.3. Interacties van geneesmiddelen**
 - 6.4. Geneesmiddelen bij zwangerschap en borstvoeding
 - 6.5. Overschakelen van de ene specialiteit naar de andere, generieke geneesmiddelen, biosimilars en voorschrijven op stofnaam
 - 7. Geneesmiddelenintoxicaties en medische urgenties
- 1. Cardiovasculair stelsel
- 2. Bloed en stolling
- 3. Gastro-intestinaal stelsel
- 4. Ademhalingsstelsel
- 5. Hormonaal stelsel
- 6. Gynaeco-obstetrie
- 7. Urogenitaal stelsel
- 8. Pijn en koorts
- 9. Osteo-articulaire aandoeningen
- 10. Zenuwstelsel
- 11. Infecties
- 12. Immunititeit
- 13. Antitumorale middelen
- 14. Mineralen en vitamines
- 15. Dermatologie
- 16. Oftalmologie
- 17. Neus-Keel-Oren
- 18. Anesthesie

zoeken op stofnaam

de leeftijd, de genetische aanleg, comedicatie en de dosis en duur van het gebruik.

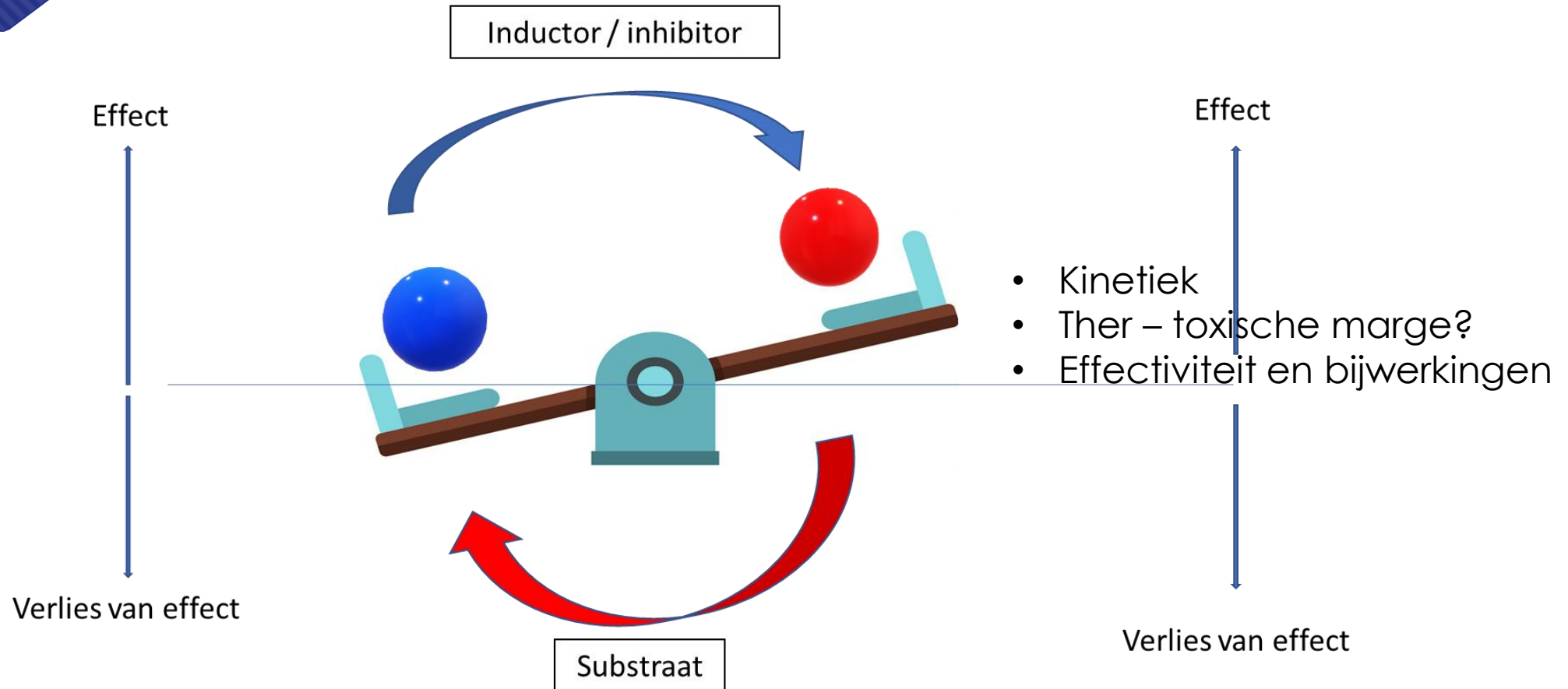
- In de teksten van het Repertorium worden de interacties vermeld in de desbetreffende rubrieken. Verder zijn er nog tabellen voor de interacties t.h.v. de CYP-iso-enzymen (zie Tabel Ic. en Tabel Ie.), voor de interacties t.h.v. P-glycoproteïne (P-gp, zie Tabel Id. en Tabel Ie.) en voor de interacties met de vitamine K-antagonisten (zie Tabel 2a. in 2.1.2.1.1.).

Tabel Ic. De CYP-iso-enzymen, met hun substraten, inhibitoren en inductoren

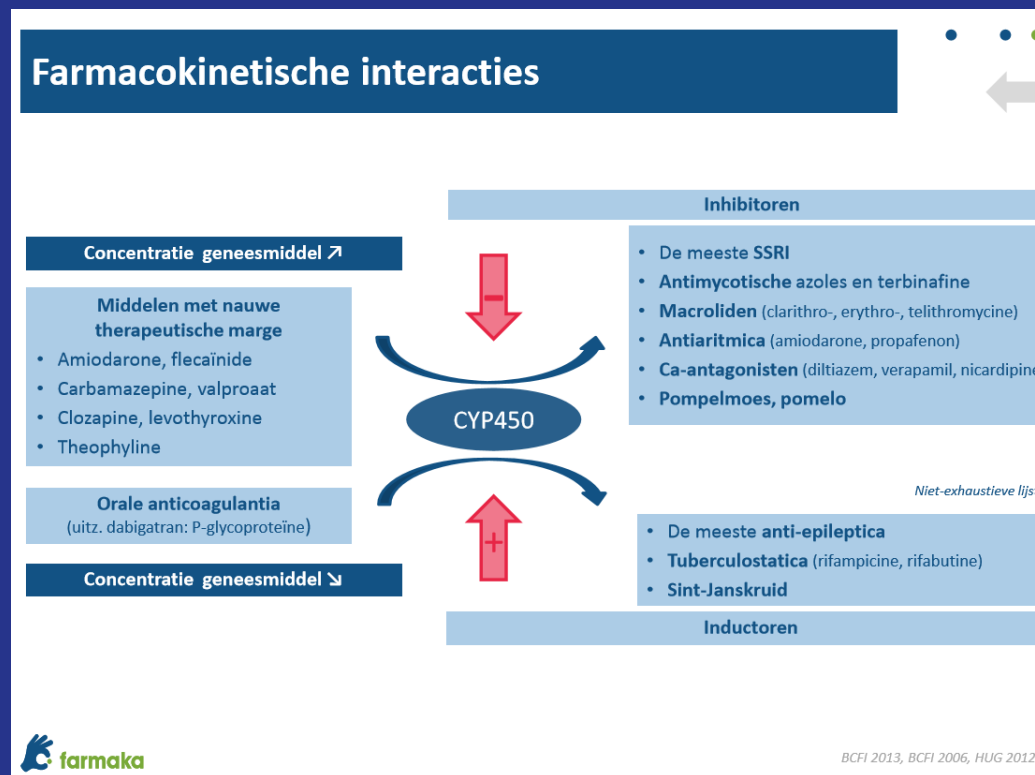
De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn in vetjes gedrukt. Voor meer informatie, zie InL6.3. Interacties van geneesmiddelen

| | Substraten | Inhibitoren († substraatplasmaconcentratie) | Inductoren († substraatplasmaconcentratie) |
|----------------|--|---|---|
| CYP1A2 | • Agomelatine, clozapine , coffeïne, duloxetine, imipramine, melatonine, olanzapine, pirfenidon, pomalidomide, rasagiline, riluzol, ropinirol, ropivacaine, theofylline , tizanidine, zolmitriptan | • Ciprofloxacine, coffeïne, deferasirox, ethinyloestradiol, fluvoxamine , methosaxaleen, norfloxacin, oestrogenen en oestroprogestagenen, propafenon, stiripentol, ticlopidine | • Carbamazepine , fenobarbital , fentyoïne , primidon , rifampicine , sigarettenrook, teriflunomide |
| CYP2B6 | • Bupropion, cyclofosfamide , efavirenz, ifosfamide , methadon , nevirapine, propofol, thiotepa | • Clopidogrel, ticlopidine, thiotepa, voriconazol | • Carbamazepine, efavirenz, fenobarbital, fentyoïne, rifampicine, ritonavir, telotristat |
| CYP2C8 | • Dabrafenib , enzalutamide, loperamide, montelukast, paclitaxel , pioglitazon, repaglinide , selexipag | • Clopidogrel , co-trimoxazol, deferasirox, teriflunomide, trimethoprim | • Dabrafenib, rifampicine |
| CYP2C9 | • Acenocoumarol , brivaracetam , celecoxib, diclofenac, fenprocoumon , fentyoïne , flurbiprofen, fluvastatine, glibenclamide , gliclazide , glimepiride , glipizide , gliquidon , ibuprofen, irbesartan, lesinurad, losartan, midostaurine , naproxen, piroxicam, torasemide, warfarine | • Amiodaron, capecitabine, ceritinib, co-trimoxazol, efavirenz, fluconazol , fluorouracil, fluoxetine, fluvastatine, fluvoxamine, metronidazol, miconazol , stiripentol, sulfamethoxazol, tegafur, voriconazol | • Aprepitant, bosentan, carbamazepine , dabrafenib, elvitegravir, enzalutamide, fenobarbital , fentyoïne , fosaprepitant, primidon , rifampicine , ritonavir, sint-janskruid |
| CYP2C19 | • Citalopram, clopidogrel, diazepam, escitalopram, esomeprazol, fenobarbital , fentyoïne , labetalol, lansoprazol, moclobemide, omeprazol, pantoprazol, proguanil, rabeprazol, voriconazol | • Esomeprazol, felbamaat, fluconazol , fluoxetine, fluvoxamine , isoniazide, lansoprazol, moclobemide, modafinil, omeprazol, stiripentol, ticlopidine , topiramaat, | • Dabrafenib, efavirenz, enzalutamide , rifampicine , sint-janskruid |

Interacties



Interacties



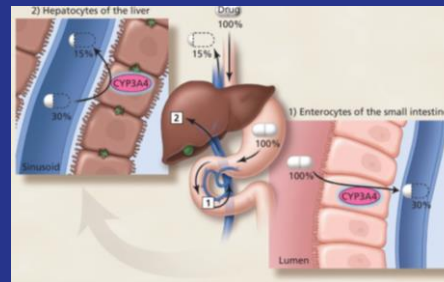
Een bijzonder geval...

- © Mijn patiënt drinkt graag pompelmoessap.



De waarheid van pompelmoessap...

- Pompelmoessap kan op significante wijze de biologische beschikbaarheid van bepaalde GM verhogen.
 - Inhibitie CYP 3A4
 - Vooral intestinaal
 - Omstandigheden
 - Hoeveelheid
 - Tijd tussen sap en inname medicatie



Bailey et al., 2013: Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?

Table 2:

Case reports of serious adverse events related to grapefruit–drug interaction^{18–26}

| Serious adverse event | Drug | Amount of grapefruit consumed |
|-----------------------|--------------------------------------|--|
| Torsade de pointes | Amiodarone ¹⁸ | Juice, 1–1.5 L/d on a regular basis |
| | Quinine in tonic water ¹⁹ | Juice, high volume during preceding days |
| Complete heart block | Verapamil ²⁰ | Juice, high volume during preceding days |
| Rhabdomyolysis | Atorvastatin ^{21,22} | Juice, 1–2 glasses/d for 5 d; juice from fresh grapefruit daily for 2 mo |
| | Simvastatin ²³ | Whole fruit, 1 fruit/d for 2 wk |
| Nephrotoxicity | Tacrolimus ²⁴ | Marmalade, 1.5 kg eaten during preceding 1 wk |
| Myelotoxicity | Colchicine ²⁵ | Juice, 1 L/d for preceding 2 mo |
| Venous thrombosis | Ethinylestradiol ²⁶ | Whole fruit, 1 fruit/d for breakfast for preceding 3 d |

Interacties

- Aantal potentiële interacties
- Aantal klinisch relevante interacties
- Voorspelbaarheid?
 - Bloedingsrisico!
 - Hyperkaliëmie
 - Hypotensie
 - Long QT – syndroom
 - Anticholinerge ongewenste effecten
 - Obstipatie
 - Sedatie
 - Extrapiramidale effecten

Patiëntenkenmerken

- Leeftijd
- Nierinsufficiëntie
- Geslacht
- Gewicht
- Leverfalen
- ... genetica?

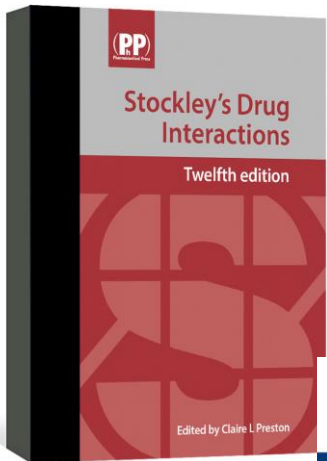
Interacties

- Dus: when drawing your own conclusions
 - Humane populatie = totale mix
 - \gg laboratoriumomstandigheden
 - Outcome $>$ 1 medicijn = altijd onzeker
 - Voorspelbaarheid interacties \sim aantal meldingen

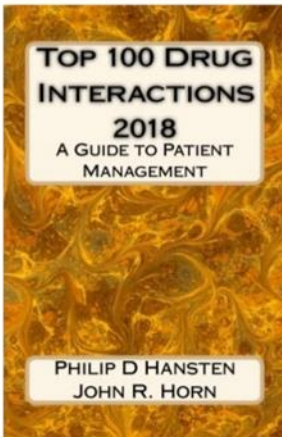
Interacties

- Variabiliteit
 - ... in onderbouwing
 - ... in patiënt respons
 - → therapeutische paralyse
 - Angst
 - Alert fatigue

Interacties



[+][PDF] TOP TREND Top 100 Drug Interactions 2018: A Guide to Patient Management [PDF]



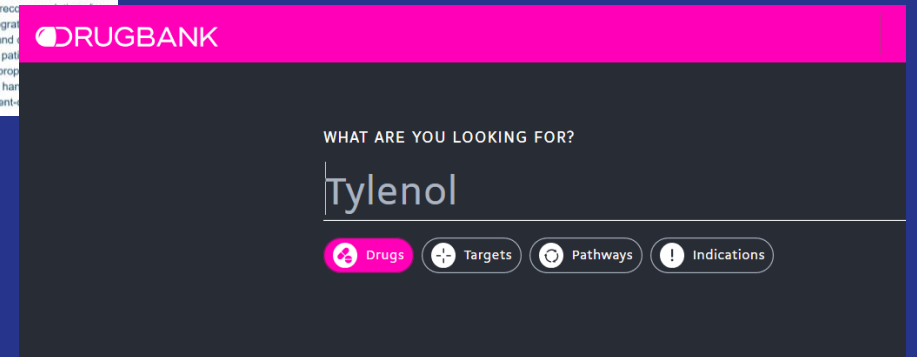
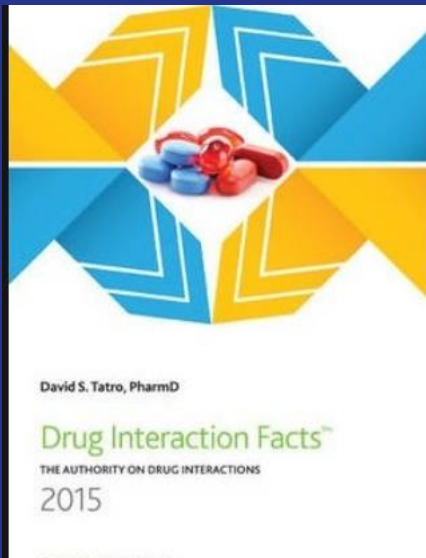
Lexicomp®

Comprehensive Pharmacology Information



enkelijke geneesmiddelengids

→ Databanken



DRUGBANK

The DrugBank database is a unique bioinformatics and cheminformatics resource that combines detailed drug data with comprehensive drug target information.

The latest release of DrugBank (version 5.1.4, released 2019-07-02) contains 13,450 drug entries including

Interacties



Comparative assessment of four drug interaction compendia

Agnes I. Vitry

First published: 07 December 2006 | <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2006.02809.x> | Citations: 78

✉ Dr A. I. Vitry, Pharm. D., Ph. D., Quality Use of Medicines and Pharmacy Research Centre, Sansom Institute, University of South Australia, GPO Box 2471, Adelaide SA 5010, Australia.

Tel.: + 61 8 8302 2392

Fax: + 61 8 8302 1087

E-mail: agnes.vitry@unisa.edu.au

- 50 geneesmiddelen → 1264 interacties
- BNF / VIDAL / Drug Interaction Facts / Micromedex
- Major interactions: 14 – 44% werden niet vermeld in andere compendia

Interacties

Review > Eur J Clin Pharmacol, 71 (2), 131-42 Feb 2015

Drug-drug Interaction Software in Clinical Practice: A Systematic Review

Tina Roblek, Tomaz Vaupotic ... Mitja Lainscak + expand
PMID: 25529225 DOI: 10.1007/s00228-014-1786-7

excellent DDI monographs. In the precision analysis, Lexi-Interact showed the best sensitivity (1.00), followed by Drug-Reax and Pharmavista (0.83 each) and Drug Interaction Facts (0.63). **The analysis of patient profiles revealed that out of 157 DDIs found by all programs, only 18 (11%) were detected by all of them. No program found more than 50% of the total number of DDIs.** A further evaluation using Stockley's Drug interactions as the gold standard revealed that Pharmavista achieved a sensitivity of 0.86 (vs Drug Interaction Facts, Lexi-Interact and Drug-Reax with a sensitivity of 0.71 each) and a

- Review
- Vergelijking 4 grote databanken
 - Micromedex®
 - Pharmavista®
 - Lexi-Interact®
 - Drug Interaction Facts®
- Overlap van soms slechts 11%
- Sensitiviteit 86% - 71%; PPV 0,67

Interacties

- Een databank wordt opgebouwd door ... data

The screenshot displays the BCFi (Beeldvorming en Classificatie van Farmaceutische Informatie) database interface. The top navigation bar includes the BCFi logo, a search bar with the placeholder text 'zoeken naar merknaam, stofnaam of trefwoord', and user information 'afleveromgeving: publiek' and 'FR MEN'. The main content area is divided into several sections:

- Interacties:** A section with a title 'Prescription Analysis' and a search bar containing 'Ethinylestradiol * 30 µg + levonorgestrel'. Below it are two expandable sections: 'Drug interactions (0)' and 'Contraindications (0)'. A green arrow points from this section towards the main content area.
- Specialiteiten:** A sidebar menu listing various drug classes, including 'Anti-epileptica' and 'Anti-epileptica met breed spectrum'. A green arrow points from this section to the 'Interacties' section in the main content area.
- Main Content Area:** Displays detailed information for Lamotrigine, including:
 - Zwangerschap en borstvoeding:** A section with a title 'Zwangerschap en borstvoeding' and a list of points: 'Zie 10.7. Anti-epileptica', 'Op basis van de huidige gegevens lijkt lamotrigine, althans in lage dosis, minder toxisch voor de foetus dan de andere anti-epileptica.', 'Tijdens de zwangerschap kunnen de lamotriginespiegels aanzienlijk dalen zodat dosisaanpassing noodzakelijk kan zijn.', and 'Lamotrigine gaat over in de moedermelk, maar veroorzaakt geen slaperigheid bij het kind.'
 - Interacties:** A section with a title 'Interacties' and a list of points: 'Zie 10.7. Anti-epileptica', 'Verhoogd risico van rash bij gelijktijdige behandeling met valproïnezuur/valproaat.', 'Daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met orale anticonceptiva en met inductoren van het UDP-glucuronyltransferase (o.a. carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital, primidon, rifampicine).', and 'Stijging van de plasmaconcentraties van lamotrigine bij associëren met valproïnezuur/valproaat.'
 - Bijzondere voorzorgen:** A section with a title 'Bijzondere voorzorgen' and a list of points: 'Zie 10.7. Anti-epileptica'.
 - Specialiteiten [Lamotrigine]:** A section with a title 'Specialiteiten [Lamotrigine]' and a list of points: 'preventie van depressieve episoden bij bipolaire stoornissen: startdosis van 12,5 à 25 mg p.d., over meerdere weken op te drijven tot 100 mg p.d., afhankelijk van de gebruikte comediatie'.

Interacties

Ⓒ Het probleem geneesmiddeleninteracties los ik op met een app.

- A. JA
- B. NEEN

Interacties

Is er een interactie?

Welk (mogelijk) gevolg?

Welke vervolgactie?



Mevrouw Cauwel

°31/01/1938

Mevrouw Cauwel: °31/01/1938 (81j)

○ Medische VG:

- Paroxysmale VKF
- Obesitas: BMI > 30
- Depressie
- Maagulcus op Naproxen
- Depressieve episode
- Osteoporose
- Sigmoiddiverticulose
- Hypertensie
- Hypercholesterolemie

○ Medicatielijst

- Clonidine 0,15mg 1 dd
- Atorvastatine 20mg 1 dd
- Pantomed 40mg 1 dd
- Co-lisinopril 20/12,5 1 dd
- Sotalol 80mg 2dd
- Citalopram 20mg 1 dd

Mevrouw Cauwel

- ⦿ A/ Recidiverende bronchitis.
- ⦿ Diagnose en advies pneumoloog:
 - ⦿ Bronchieëctasieën.
 - ⦿ Start Azithromycine 250mg 3 keer per week.

Mevrouw Cauwel

Medicatielijst

Clonidine 0,15mg 1 dd

Atorvastatine 20mg 1 dd

Pantomed 40mg 1 dd

Co-lisinopril 20/12,5 1 dd

Sotalol 80mg 2dd

Citalopram 20mg 1 dd

+
azithromycine

Is er een interactie?

Welk (mogelijk) gevolg?

Welke vervolgactie?

Mevrouw Cauwel

Is er een interactie?

Medicatielijst

Clonidine 0,15mg 1 dd

Atorvastatine 20mg 1 dd

Pantomed 40mg 1 dd

Co-lisinopril 20/12,5 1 dd

Sotalol 80mg 2dd

Citalopram 20mg 1 dd

+

azithromycine

Mevrouw Cauwel

Is er een interactie?

Medicatielijst

Clonidine 0,15mg 1 dd

Atorvastatine 20mg 1 dd

Pantomed 40mg 1 dd

Co-lisinopril 20/12,5 1 dd

Sotalol 80mg 2dd

Citalopram 20mg 1 dd

+

azithromycine

1. Sotalol + azithromycine
2. Sotalol + clonidine
3. Atorvastatine + azithromycine
4. Lisinopril + hydrochloorthiazide
5. Sotalol + lisinopril
6. Sotalol + hydrochloorthiazide

Lexicomp® Drug Interactions

Add items to your list by searching below.

ITEM LIST

Clear List

Analyze

– CloNIDine

– Sotalol

– AtorvaSTATin

– Citalopram-20 (CAN)

– Lisinopril and Hydrochlorothiazide

– Azithromycin (Systemic)

CAN: Canadian brand name

Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.

| | | |
|--|---------------------------|----------------------------------|
| X Avoid combination | C Monitor therapy | A No known interaction |
| D Consider therapy modification | B No action needed | <i>More about Risk Ratings</i> ▼ |

8 Results

Filter Results by Item [Print](#)

| | |
|----------|---|
| X | Citalopram-20 (CAN) (Citalopram) Sotalol (QT-prolonging Agents) (Highest Risk)) |
| D | Azithromycin (Systemic) Sotalol (QT-prolonging Agents) (Highest Risk)) |
| D | Sotalol (Beta-Blockers) CloNIDine (Alpha2-Agonists) |
| C | AtorvaSTATin Azithromycin (Systemic) |
| C | Azithromycin (Systemic) (QT-prolonging Miscellaneous Agents (Moderate Risk)) Citalopram-20 (CAN) (QT-prolonging Antidepressants (Moderate Risk)) |
| C | Citalopram-20 (CAN) (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) CloNIDine (CNS Depressants) |
| C | Lisinopril and Hydrochlorothiazide (Thiazide and Thiazide-Like Diuretics) Citalopram-20 (CAN) (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) |
| C | Sotalol (Hypotension-Associated Agents) Lisinopril and Hydrochlorothiazide (Blood Pressure Lowering Agents) |

DISCLAIMER: Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the independent judgment of the clinician, changing information about a drug (eg, as reflected in the literature and manufacturer's most current product information), and changing medical practices.

Mevrouw Cauwel

Medicatielijst

Clonidine 0,15mg 1 dd

Atorvastatine 20mg 1 dd

Pantomed 40mg 1 dd

Co-lisinopril 20/12,5 1 dd

Sotalol 80mg 2dd

Citalopram 20mg 1 dd

+
azithromycine

Welk (mogelijk) gevolg?

1. Verlengd QT – interval
2. Hypotensie
3. Verhoogd risico op AV – blokkade
4. Rhabdomyolyse



Risicoprofiel
patiënte?
Voorkans op
schade?

Mevrouw Cauwel

Medicatielijst

Clonidine 0,15mg 1 dd

Atorvastatine 20mg 1 dd

Pantomed 40mg 1 dd

Co-lisinopril 20/12,5 1 dd

Sotalol 80mg 2dd

Citalopram 20mg 1 dd

+
azithromycine

Welke vervolgactie?

1. EKG
2. Labo
3. Bloeddruk/pols

Mevrouw Cauwel

Welk van onderstaande is géén risicofactor voor een Long QT – syndroom?

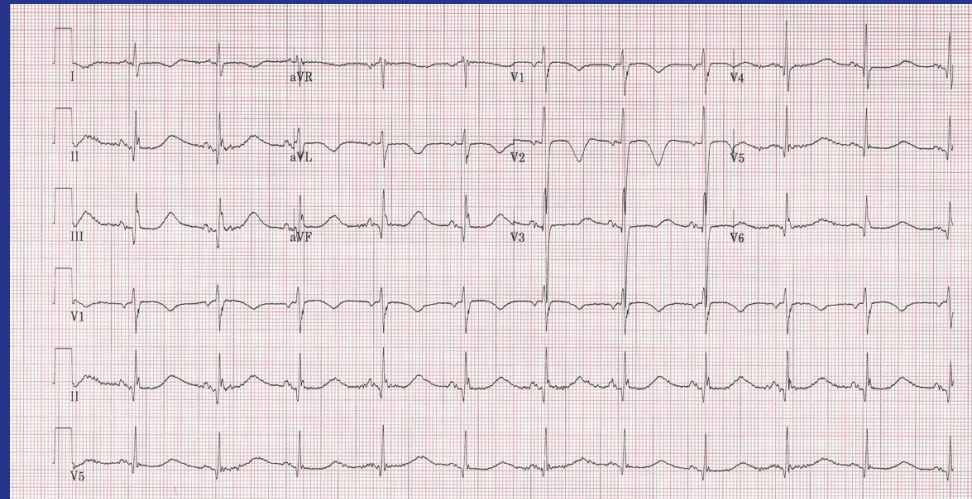
- A. Vrouwelijk geslacht
- B. Leeftijd > 65 jaar
- C. Hyperkaliëmie
- D. Hypomagnesiëmie
- E. Hypokaliëmie
- F. Tachycardie
- G. Bradycardie

Mevrouw Cauwel

- Risicoprofiel:
 - Familiale anamnese
 - Obesitas
 - Risico op hypokaliëmie?
 - Hypertensie
 - Sedentair
 - Medicatie
 - Bradycardie

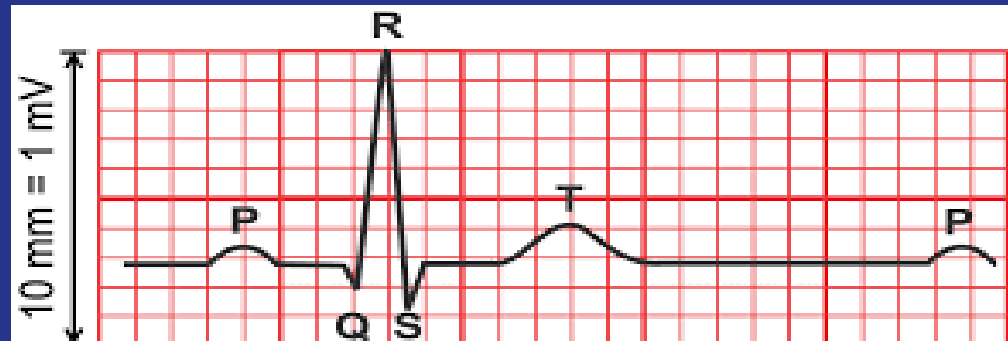
Mevrouw Cauwel

- Hoe lang is het QT – interval op dit EKG – beeld?
- Hoe lang is het QTc-interval?



Mevrouw Cauwel

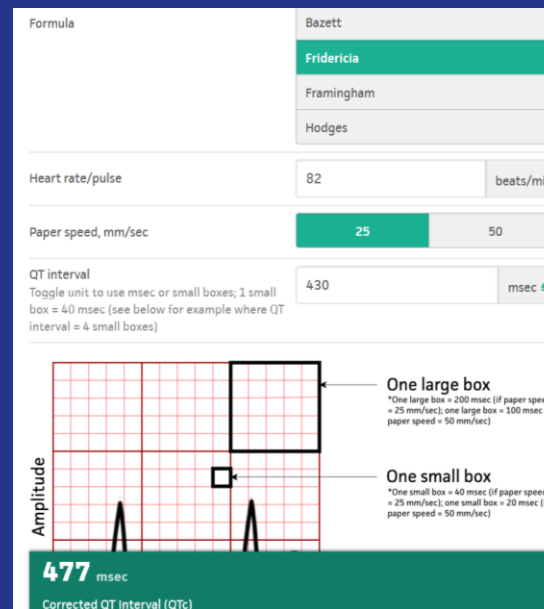
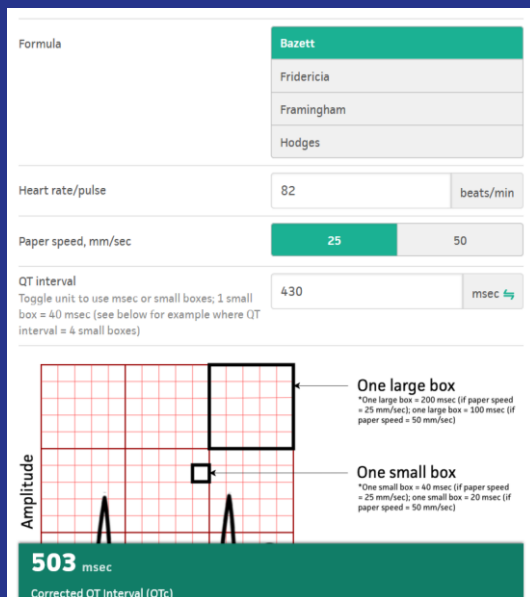
Op welk ECG wordt hier het QT – interval correct weergegeven?



- A
- B
- C

Mevrouw Cauwel

Van QT naar QTc



Factor hartritme!

Formule volgens Bazett

Gebruik altijd dezelfde formule!

Mevrouw Cauwel

Het QTc – interval is verlengd indien:

- A. Het QTc – interval > 420 msec
- B. Het QTc – interval > 445 msec
- C. Het QTc-interval > 460 msec
- D. Het QTc – interval stijgt met 10msec na het innemne van QT – verlengende medicatie

Verlenging QT – interval

- Pro – aritmisches effect
 - $QTc > 500 \text{ msec}^2 \rightarrow$ risico op TdP (SCD: 3% op 5j)¹
 - Congenitale vorm // verworven vorm
 - Gender!
 - Berekeningsmethode QTc varieert
 - Drempelwaarde in msec voor een klinisch relevante verlenging van het QT-interval is niet te geven.
 - $< 10 \text{ msec}$: meestal klinisch niet relevant
 - Uitgangswaarde QT: Naarmate QT-interval langer is, zal een eerder geringe verlenging eerder tot TdP kunnen leiden.
 - Er is een consistente relatie tussen QT en mortaliteit (bij bepaalde subpopulaties?)¹
 - Bij niet-cardiale geneesmiddelen is potentieel levensbedreigende pro-aritmie voor niet-levensbedreigende en alledaagse klachten niet acceptabel.
 - klinische relevantie stijgt **bij combinatie van risicofactoren** en leng minder de focus op ECG bevinding van QT (cfr Amiodarone)

Table 3:

Normal QTc Values by Age and Gender (Bazget formula)

| QTc value (msec) | 1–15 years | Males | Females |
|------------------|------------|---------|---------|
| Normal | <440 | <430 | <450 |
| Borderline | 441–460 | 431–450 | 451–470 |
| Prolonged | >460 | >450 | >470 |

QTc = corrected QT. Note absence of gender difference until early adolescence. Bazget formula adapted from Goldenberg, et al., 2006[103]

1: Antoniou et al. 2017: QT prolongation and malignant arrhythmia: how serious a problem? Eur Cardiol. 12(2): 112 – 120

2: Commentaren geneesmiddelenbewaking

Verlenging QT – interval

The screenshot shows the homepage of CredibleMeds.org. At the top, there is a navigation bar with the site's logo and a search bar. Below the navigation bar, there are several sections: a banner for mobile apps, a section for healthcare providers and researchers, and a central area with a search bar and a 'Donate to AZCERT' button. The main content area features a 'QUICK SEARCH for drugs on the QTdrugs Lists' section with two buttons: 'Click Here Quick Search QTdrugs for a drug (No registration required)' and 'Click Here Review/download QTdrugs list (Free, registration required)'. Below this, there is a 'See News below!' section with links to 'New List of QT Clinical Factors - QTFactors.org' and 'Multilingual Smartphone App for QTdrugs (click here)'. The footer contains a disclaimer about commercial use and reproduction of the QTdrugs lists.

The screenshot shows a page from the BCFI website, specifically the 'GECOMMENTARIEERD GENEESMIDDELEN REPERTORIUM' for September. The page is organized into a table with columns for drug names and their associated risks. The table is divided into sections for 'Inteiding' and 'Geneesmiddelenbewaking'. The 'Geneesmiddelenbewaking' section is further divided into '6.2.1. Geneesmiddelenbewaking' and '6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes'. The '6.2.2. QT-verlenging en torsades de pointes' section contains a list of drugs and their associated risks, including '1.8. Antiarritmica', '3.4.1. Gastroprokinetica', '3.4.2. 5HT3-antagonisten', '5.5.2. Vasopressine-analogen', and '9.2.1. Hydroxychloroquine'. The table also includes a 'Tabel 1b. Geneesmiddelen met risico van QT-verlenging en torsades de pointes (niet-exhaustieve lijst)'.

Verlenging QT – interval

Basisadvies:

- Vermijd combinaties van twee of meer potentieel QT – verlengende middelen
 - Zeker bij risicofactoren!
- Vermijd combinatie van een QT – verlengend middel en een middel dat het metabolisme in sterke mate remt.
- Ouderen = hoog risicogroep!
- Is geneesmiddel toch absoluut nodig:
 - ECG om eventuele QT-verlenging vast te stellen +
 - voorlichting over symptomen van hartritmestoornissen (duizeligheid, palpitaties...)
- Bij symptomen: overweeg opname

Mevrouw Meneve

°03/05/1930

Mevrouw Meneve

- Paroxysmale voorkamerfibrillatie
 - Laatste QTc 450msec.
- Type 2 diabetes
- Hypertensie
- Nierinsufficiëntie stadium 3A
 - eGFR 40ml/min
- Osteoporose
- Hypothyreoidie omv VG toxisch multinodulair struma waarvoor radio – iood.
- Glucophage 850mg 1 dd
- L-thyroxine 0,1mg 1 dd
- Indapamide 2,5 mg
- Pradaxa (dabigatran) 110 mg 2dd
- Sotalol 80mg 2dd ½

Mevrouw Meneve, 89j

- Probleem van frequente recidieven VKF. De vraag stelt zich tot onderhoudsbehandeling Amiodarone 200mg.

Glucophage 850mg 1 dd

L-thyroxine 0,1mg 1 dd

Indapamide 2,5 mg


Pradaxa 110 mg 2dd

Sotalol 80mg 2dd ½

Welke interactie kan hier mogelijks problematisch zijn?

Mevrouw Meneve, 89j

Tabel Id. De substraten, inhibitoren en inductoren van P-glycoproteïne (P-gp)

De substraten, inhibitoren en inductoren waarvan men verwacht dat ze de klinisch meest relevante interacties zullen geven, zijn in vetjes gedrukt. Voor meer informatie, zie Inl.6.3. Interacties van geneesmiddelen 

| Substraten | Inhibitoren (↑ substraatplasmaconcentratie) | Inductoren (↓ substraatplasmaconcentratie) |
|--|--|--|
| Afatinib, apixaban, bictegavir, brentuximab vedotin, carfilzomib, ceritinib, ciclosporine, cobimetinib, colchicine, crizotinib, dabigatran, daclatasvir, daunorubicine, digoxine, dolutegravir, doxorubicine, edoxaban, elbasvir, empagliflozine, erlotinib, etoposide, everolimus, fexofenadine, fidaxomicine, glecaprevir, grazoprevir, idelalisib, indacaterol, lapatinib, ledipasvir, lenvatinib, linagliptine, loperamide, maraviroc, nilotinib, nintedanib, olaparib, osimertinib, paclitaxel, paliperidon, panobinostat, pibrentasvir, pomalidomide, posaconazol, riociguat, ritonavir, rivaroxaban, saquinavir, saxagliptine, silodosine, sirolimus, sitagliptine, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir, ticagrelor, topotecan, trabectedine, trametinib, trastuzumab-emtansine, velpatasvir, venetoclax, vinblastine, vincristine, vismodegib, voxilaprevir | Alectinib, amiodaron , atorvastatine, azithromycine, cabozantinib, carfilzomib , ceritinib, ciclosporine , clarithromycine , cobicistat, crizotinib, daclatasvir, diltiazem, eliglustat, erythromycine, glecaprevir, itraconazol , ivacaftor, ketoconazol , lapatinib , nocardipine, pibrentasvir, ponatinib, propafenon, ribociclib, ritonavir , saquinavir , ticagrelor, vandetanib, velpatasvir, venetoclax, verapamil , voxilaprevir | Carbamazepine, dabrafenib, rifampicine , sint-janskruid , tipranavir |

Mevrouw Meneve, 89j

- Is er een interactie?
 - Ja, Pradaxa + Amiodarone
- Mogelijk gevolg?
 - Bloedingsrisico ↑
- Onderbouwing?
 - P-gp mechanisme
 - Verdere onderbouwing: klinische relevantie
- Vervolgactie?
 - Dosisaanpassing nog nodig?
 - Andere vorm van anticoagulantia?
 - Hoe monitoren?

Table 2. Dosing Adjustment for Selected Direct Oral Anticoagulant Interactions

| Rivaroxaban (Xarelto) ²⁶ | Apixaban (Eliquis) ²⁷ | Dabigatran (Pradaxa) ²⁸ |
|---|---|---|
| Avoid use in combination with drugs that are both strong CYP3A4 inhibitors and P-gp inhibitors (e.g., ketoconazole, ritonavir [Norvir]) | If prescribing 5 mg or 10 mg twice daily, reduce apixaban dosage by 50% with strong CYP3A4 inhibitor (e.g., ketoconazole) | Treatment for thromboembolism; avoid use with any P-gp inhibitor (e.g., amiodarone) if CrCl < 50 mL per minute per 1.73 m ² (0.83 mL per second per m ²) |
| | If prescribing 2.5 mg twice daily, avoid use of apixaban with strong CYP3A4 inhibitor | Treatment for atrial fibrillation; avoid use with any P-gp inhibitor if CrCl < 15 mL per minute per 1.73 m ² (0.25 mL per second per m ²) |

CrCL = creatinine clearance; CYP = cytochrome P450; P-gp = P-glycoprotein.
Information from references 26 through 29.

Mevrouw Meneve, 89j

- Mevrouw Meneve ondervindt een neerslachtige episode. Gezien de algemene weerslag op het functioneren wordt een klinische depressie vermoed.
 - Welk SSRI start u op?

Mevrouw Meneve, 89j

Escitalopram

| ITEM LIST | 11 Results |
|--|--|
| <input type="button" value="Clear List"/> <input type="button" value="Analyze"/> | X Citalopram Amiodarone (QT-prolonging Agents (Highest Risk)) |
| <input type="radio"/> Dabigatran Etexilate | X Citalopram Sotalol (QT-prolonging Agents (Highest Risk)) |
| <input type="radio"/> Amiodarone | D Amiodarone Sotalol (QT-prolonging Class III Antiarrhythmics (Highest Risk)) |
| <input type="radio"/> Sotalol | D Dabigatran Etexilate Amiodarone |
| <input type="radio"/> Indapamide | C Amiodarone (Hypotension-Associated Agents) Indapamide (Blood Pressure Lowering Agents) |
| <input type="radio"/> MetFORMIN | C Dabigatran Etexilate Citalopram (Agents with Antiplatelet Properties) |
| <input type="radio"/> Citalopram | C Indapamide (Thiazide and Thiazide-Like Diuretics) Citalopram (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) |
| <small>Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.</small> | C MetFORMIN (Antidiabetic Agents) Indapamide (Hyperglycemia-Associated Agents) |
| | C MetFORMIN (Antidiabetic Agents) Indapamide (Thiazide and Thiazide-Like Diuretics) |
| | C MetFORMIN (Blood Glucose Lowering Agents) Citalopram (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) |
| | C Sotalol (Hypotension-Associated Agents) Indapamide (Blood Pressure Lowering Agents) |

Sertraline

| ITEM LIST | 11 Results |
|--|---|
| <input type="button" value="Clear List"/> <input type="button" value="Analyze"/> | D Amiodarone Sotalol (QT-prolonging Class III Antiarrhythmics (Highest Risk)) |
| <input type="radio"/> Dabigatran Etexilate | D Dabigatran Etexilate Amiodarone |
| <input type="radio"/> Amiodarone | C Amiodarone (Hypotension-Associated Agents) Indapamide (Blood Pressure Lowering Agents) |
| <input type="radio"/> Sotalol | C Amiodarone (QT-prolonging Agents (Highest Risk)) Sertraline (QT-prolonging Agents (Indeterminate Risk - Caution)) |
| <input type="radio"/> Indapamide | C Dabigatran Etexilate Sertraline (Agents with Antiplatelet Properties) |
| <input type="radio"/> MetFORMIN | C Indapamide (Thiazide and Thiazide-Like Diuretics) Sertraline (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) |
| <input type="radio"/> Sertraline | C MetFORMIN (Antidiabetic Agents) Indapamide (Hyperglycemia-Associated Agents) |
| <small>Display complete list of interactions for an individual item by clicking item name.</small> | C MetFORMIN (Antidiabetic Agents) Indapamide (Thiazide and Thiazide-Like Diuretics) |
| | C MetFORMIN (Blood Glucose Lowering Agents) Sertraline (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors) |
| | C Sotalol (Hypotension-Associated Agents) Indapamide (Blood Pressure Lowering Agents) |
| | C Sotalol (QT-prolonging Agents (Highest Risk)) Sertraline (QT-prolonging Agents (Indeterminate Risk - Caution)) |

DISCLAIMER: Readers are advised that decisions regarding drug therapy must be based on the in

Meneer Lippens

°28/11/1944 – 74 jaar

Meneer Lippens, 74j

- Type 2 diabetes
 - Laatste HbA1c 8,9%
- Chronische nierinsufficiëntie
 - Stadium 3B, met albuminurie
- Hypertensie
- Coronair lijden: 3 takslijden waarvoor recent stenting
- VG van een TIA
- Medicatieschema:
 - Atorvastatine 20mg 1 dd
 - Ticlid 250mg 1 dd
 - Co-lisinopril 20/12,5 1 dd
 - Bisoprolol 5mg 1 dd
 - Asaflow 100mg 1 dd
 - Glucophage 850mg 1 dd
 - Novomix 30/50 27E – 0 – 15^E

Meneer Lippens

- Laatste labo:
 - K+: 5,8 mmol/L
 - Géén hemolyse

Een Kalium van 5,8 mmol/L is een probleem.

- A. WAAR
- B. ONWAAR

Meneer Lippens, 74j

- “goed voor de bloeddruk en de spieren”



2E PRODUCT VOOR 1 EURO

Holland & Barrett Kalium, 99mg (100 Tabletten)
€12.99
€0.13/tablet

★★★★★
[18 Beoordelingen](#)

1 ▾ **Toevoegen**

Meneer Lippens, 74j

- Voorstel aanpak:
 - Niet gebruiken bij patiënten met voorafbestaande hyperkaliëmie
 - Kaliumsupplementen en kaliumsparende diuretica niet gelijktijdig gebruiken en zijn contra-indicatie bij nierinsufficiëntie
 - Gelijktijdig gebruik van meerdere kaliumverhogende middelen dient voorzichtig (in lage dosis) te gebeuren (bv. lage doses spironolacton samen met ACE-inhibitor bij hartfalen, NSAID)
 - Controleer K⁺ één week na starten of ophogen van kaliumverhogende middelen (bvb na ACE-inhibitor, K⁺ van 5,5 mmol/L : geen verdere verhoging van ACE-remmers of AII-blokkers)
 - Ernstige hyperkaliëmie (K⁺ > 6,5 mmol/l, of K⁺ > 6,0 mmol/l gepaard gaande met ECG-veranderingen) is levensbedreigende situatie => verwijzing ziekenhuis

Take home messages

Take home

- ① Communiceer!
 - ① De beste dynamische interactie: (huis)arts + apotheker
 - ① Informeer je patiënt en organiseer monitoring
- ① Interacties
 - ① Potentiële interacties >> klinisch relevante interacties maar het is nog steeds een klinisch relevant probleem.
 - ① → zelden formele contra – indicatie; wel klinisch relevant
 - ① Dosisgerelateerd
 - ① Aandacht hebben maar niet vervallen in therapeutische paralyse
- ① Databank → veel verschil tussen databanken onderling.
- ① Ken je pappenheimers: high – risk medicatie
- ① Eerste lijn:
 - ① Moduleren en registeren van risicofactoren voor interacties
- ① Denk soms eerder in “ongewenst effect” dan in “interactie”.
- ① Ouderen!
 - ① QT verlengende medicatie te vermijden
 - ① effect van interacties moeilijk te voorspellen gezien gewijzigde farmakodynamiek en kinetiek

Bedankt!

En met dank aan:

- Prof. Dr. Buylaert Walter
- Prof. Dr. Christiaens Thierry
- Dr. De Loof G.
- Prof. Dr. Vandenneede Hadewijch
- Prof. Dr. Bogaert Marc
- Dr. Van Leeuwen Ellen
- Apr. Roos Anais
- Dr. Vandenhoven Joachim
- Dr. Walgraeve Toon
- Dr. Celis Charlotte
- Dr. Campens Laurence