

Inventarisatie van potentieel geneesmiddelgerelateerde problemen bij oncologiepatiënten (ONCOMIND)

Arjan Bulsink ^{a*}, Sharon D. Boor ^{ab}, Alex L.T. Imholz ^c,
Jacobus R.B.J. Brouwers ^d en Frank G.A. Jansman ^{ad}

^a Afdeling Klinische Farmacie, Deventer Ziekenhuis, Deventer.

^b Masterstudent, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

^c Afdeling Interne geneeskunde, Deventer Ziekenhuis, Deventer.

^d Basiseenheden Farmacotherapie en Farmaceutische Patiëntenzorg, Rijksuniversiteit Groningen.

* Thans: Apotheek Streekziekenhuis Koningin Beatrix, Winterswijk.
Correspondentie: a.bulsink@skbwinterswijk.nl.

KERNPUNTEN

- De meest voorkomende potentieel geneesmiddelgerelateerde problemen bij oncologiepatiënten zijn geneesmiddelinteracties en contra-indicaties.
- De meest voorkomende geneesmiddelinteracties zijn mild of matig van ernst.
- Verificatie van medicatielijsten door oncologiepatiënten levert wijzigingen op in gebruik van medicatie, maar leidt niet tot extra identificatie van klinisch relevante geneesmiddelgerelateerde problemen.

Inleiding

Medicatiebegeleiding en -overdracht zijn belangrijke instrumenten in het voorkómen van geneesmiddelgerelateerde problemen (GGP's). De oncologiepatiënt heeft door zijn ziekte en door de behandeling met oncolytica theoretisch een verhoogd risico op GGP's. Immers, oncolytica hebben meestal een geringe therapeutische breedte, terwijl bij patiënten met kanker er een vergrote kans is op orgaanfunctiestoornissen, waaronder nier- en leverfunctiestoornissen. Ook nemen het aantal oncologiepatiënten en hun gemiddelde leeftijd toe, en daarmee de kans op comorbiditeiten en geneesmiddelgebruik. In 2009 werden 91.400 nieuwe tumoren vastgesteld, een toename van 30% ten opzichte van 2000. Van alle nieuwe patiënten in 2009 was 40% tussen 60 en 75 jaar en 30% ouder dan 75 jaar [1]. Tussen 20 en 30% van de bijwerkingen bij oncologiepatiënten worden veroorzaakt door een geneesmiddelinteractie [2]. Potentiële oncologiegerelateerde interacties komen voor bij 18-58% van de patiënten [3-5]. Doel van dit onderzoek is de potentiële geneesmiddelgerelateerde problemen (pGGP's) bij oncologiepatiënten te inventariseren.

Methoden

In de periode van maart 2010 tot en met maart 2011 werden alle patiënten geïnccludeerd die werden behandeld op de (poli)kliniek

ABSTRACT

Screening for potential drug-related problems in oncology patients

OBJECTIVE

To evaluate the occurrence of potential drug-related problems (pDRPs) among oncology patients.

DESIGN AND METHODS

A prospective, longitudinal observational study was carried out from March 2010 through March 2011 at the Deventer Teaching Hospital, Deventer, The Netherlands. All patients older than 18 years, receiving anticancer drugs prescribed by an internal medicine-oncologist or a pulmonologist-oncologist, were included. pDRPs were identified using screening methods according to Dutch guidelines.

RESULTS

Among 546 patients with cancer, 760 oncology-related pDRPs were identified. These were mainly drug interactions (246 in 157 patients) and potential contraindications (201 in 143 patients). Most oncology-related interactions could be attributed to NSAIDs (40%) and vitamin K antagonists (23%) in combination with one or more anticancer drugs or oncology-related supportive care, and were classified as having minor (50%) and moderate (48%) interaction severity levels. Analysis of patient-verified medication lists, supplementary to analysis of drug dispensing history records (DDHRs), led to identification of 20 additional oncology-related interactions compared to 95 oncology-related interactions with DDHR alone. Patient interview supplementary to analysis of patient-verified medication list combined with DDHR led to identification of 1 additional oncology-related interaction.

CONCLUSION

Most identified pDRPs in cancer patients were interactions and potential contraindications. Most frequently occurring oncology-related interactions had minor or moderate severity and their clinical relevance was limited due to non-chronic use, simultaneous use of preventive drugs to reduce the risk of harmful effects (proton pump inhibitors), or therapeutic monitoring of laboratory parameters. Patient involvement in verifying medication list did lead to identification of differences in usages but not to identification of additional pDRPs.

Bulsink A, Boor SD, Imholz ALT, Brouwers JRB, Jansman FGA. Inventarisatie van potentieel geneesmiddelgerelateerde problemen bij oncologiepatiënten (ONCOMIND). PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1215.

Oncologie Interne Geneeskunde en Longziekten van het Deventer Ziekenhuis, indien ze ouder waren dan 18 jaar, een voorschrift hadden voor oncolytica en toestemming gaven. Dit onderzoek is

TABEL 1

Inclusie, demografische en uitgangskkenmerken [aantal (%) of gemiddelde (spreiding)]

	ASP [□]	ASP + lijst [□]	ASP + lijst + gesprek [□]	Totaal
Aantal patiënten	258 (51%)	188 (37%)	64 (12%)	510
Aantal analyses	278	201	67	546
• 1	239	175	62	477
• 2	35	23	3	60
• 3	4	3	2	9
• aantal analyses per patiënt	1,06	1,07	1,04	1,07
Geslacht				
• man	130 (47%)	75 (37%)	33 (49%)	238 (44%)
• vrouw	148 (53%)	126 (63%)	34 (51%)	308 (56%)
Leeftijdverdeling (jaar)	64 (29-83)	63 (28-90)	65 (32-93)	64 (28-93)
Aantal analyses per type kanker				
• maag/darm/lever	71	66	35	172 (32%)
• borst	58	69	19	146 (27%)
• long	87	0	0	87 (16%)
• hematologisch	27	28	7	62 (11%)
• urologisch	17	17	2	36 (7%)
• gynaecologisch	14	12	2	28 (5%)
• overig	4	9	2	15 (3%)
Behandelintentie				
• curatief	98 (35%)	107 (53%)	43 (64%)	248 (45%)
• palliatief	180 (65%)	94 (47%)	24 (36%)	298 (55%)
Overleving (3 maanden)	239 (86%)	188 (94%)	67 (100%)	494 (90%)
Aantal medicatieopdrachten				
• oncologisch	2,0 (1-5)	2,2 (1-4)	2,2 (1-5)	2,1 (1-5)
• ondersteunend	1,8 (0-4)	1,6 (0-3)	1,4 (0-3)	1,6 (0-4)
• overig	4,5 (0-19)	4,5 (0-15)	6,1 (0-15)	4,7 (0-19)
• totaal	8,3 (1-19)	8,2 (1-15)	9,8 (1-15)	8,5 (1-19)
Afwijkende labwaarden				
• afwijkende nierfunctie [◇]	19 (7%)	12 (6%)	3 (4,5%)	34 (6%)
• 30 < MDRD < 50	17 (6%)	11 (5,5%)	2 (3%)	30 (5,5%)
• MDRD < 30	2 (1%)	1 (0,5%)	1 (1,5%)	4 (1%)
• gemiddelde van de afwijkende MDRD's	39,6 (13-49)	39,3 (26-49)	32,7 (19-45)	38,9 (13-49)

□ ASP: thuismedicatie via Apotheek Service Punt; lijst: door patiënt ingevuld medicatieformulier; gesprek: interview met patiënt.

◇ Afwijkende nierfunctie is gedefinieerd als MDRD ≤ 50 (mL/min)/1,73m².

door de CCMO-erkende medisch-ethische toetsingscommissie van de Isala Klinieken Zwolle beoordeeld en is niet-WMO-plichtig bevonden.

Gegevensverzameling

Nadat de patiënt en de oncoloog een behandeling met oncolytica waren overeengekomen of wanneer de patiënt veranderde van chemokuur, werd de patiënt aangemeld voor een intake- en voorlichtingsgesprek bij de verpleegkundig oncologieconsulent. Bij het maken van een afspraak voor het voorlichtingsgesprek werd de patiënt schriftelijk uitgenodigd voor deelname aan dit onderzoek. Naast de standaard medicatiebegeleiding binnen het Deventer Ziekenhuis, in de vorm van doseringscontrole van oncologische

geneesmiddelen conform de circulaire van de Inspectie voor de Gezondheidszorg [6], werd op basis van aflevergegevens van de thuisapotheek een actueel medicatieoverzicht opgesteld, geanalyseerd en beoordeeld. Het actuele medicatieoverzicht werd geverifieerd aan de hand van een door de patiënt thuis ingevuld medicatieformulier. De ziekenhuisapotheek nodigde alle patiënten uit voor een interview dat direct voorafging aan het voorlichtingsgesprek bij de verpleegkundig oncologieconsulent en waar het door de patiënt zelf ingevulde medicatieformulier werd besproken. Patiënten die onder behandeling waren voor longcarcinoom, werden op verzoek van de longartsen, vanwege hoge psychische patiëntbelasting, alleen geanalyseerd op basis van de afleverhistorie.

Gegevens over het gebruik van oncolytica, oncologiegerelateerde geneesmiddelen, doel van de behandeling, comorbiditeiten en laboratoriumwaarden (nierfunctie, leverfunctie, elektrolyten) werden verzameld door middel van een vragenlijst voor de patiënt en/of raadpleging van het medisch dossier.

Uitkomstmaat en gegevensverwerking

De uitkomst omvatte het aantal en het soort GGP's volgens het algoritme van Shumock [7]. De gevonden GGP's zijn gerubriceerd volgens de NVZA-classificatie voor medicatiefouten [8], waarbij de categorie 'therapeutische fouten' wordt beschouwd als 'potentieel geneesmiddelgerelateerd probleem' (pGGP). Classificatie en beoordeling van de mate van ernst van oncologische interacties vonden plaats volgens de consensus van de Werkgroep Oncolytica Interacties [9]. Classificatie en beoordeling van overige pGGP's gebeurden volgens de G-Standaard [10].

De gegevens werden verzameld met behulp van MS Excel 2003 en de beschrijvende statistiek werd uitgevoerd met behulp van MS Access 2003 en SPSS 19.0.

Resultaten

Inclusie

In totaal hebben 577 intake- en voorlichtingsgesprekken plaatsgevonden bij de verpleegkundig oncologieconsulent. Al deze patiënten werden uitgenodigd voor deelname aan dit onderzoek. Bij 546 gesprekken (95%), voor 510 patiënten, zijn de pGGP's in kaart gebracht. Er werden 31 gesprekken (5%) geëxcludeerd omdat uiteindelijk niet is behandeld met oncolytica.

De aflevergegevens van de thuisapotheek werden 268 keer vergeleken met een door de patiënt zelf opgesteld actueel medicatieoverzicht; 67 keer werd bovendien een medicatiegesprek gevoerd. Er is 278 keer geanalyseerd op basis van uitsluitend aflevergegevens van de openbare apotheek; in 191 van deze gevallen was geen reactie van de patiënt ontvangen en 87 keer betrof het een patiënt met longcarcinoom. Het gemiddelde aantal gesprekken per patiënt was 1,07. In tabel 1 zijn de patiëntgegevens weergegeven.

Potentieel geneesmiddelgerelateerde problemen

In totaal zijn 1238 pGGP's gevonden, waarvan 760 (61%) oncologisch van aard waren. De meest voorkomende pGGP's waren contra-indicaties en interacties. Er zijn in totaal 447 contra-indicaties (189 patiënten) vastgesteld, waarvan 201 oncologische contra-indicaties (143 patiënten), en 423 interacties (194 patiënten), waarvan 246 oncologische interacties (157 patiënten). Er is 288 keer onterechte monotherapie geconstateerd. Hiervan waren 286 gevallen (99%) oncologiegerelateerd; in al deze gevallen ontbrak een laxans bij gebruik van een 5-HT₃-receptorantagonist, hoewel de IKN-richtlijn *Obstipatie* deze combinatie voorschrijft [11].

De meest gevonden oncologische contra-indicatie is het gebruik van corticosteroïden bij hypertensie. De meest gevonden oncologische interactie is het gebruik van NSAID's in combinatie met corticosteroïden. Bij 68 van de 99 (67%) gevonden interacties gebruikte de patiënt echter al een protonpompremmer of werd het NSAID 'zo nodig' gebruikt. De interactie irinotecan + enzyminductoren had in alle gevallen betrekking op corticosteroïden die werden

voorgeschreven als onderdeel van een chemokuur. In tabel 2 zijn de meest gerapporteerde oncologische contra-indicaties en interacties weergegeven.

Actueel medicatieoverzicht

Aanvullende verificatie van de aflevergegevens met het door de patiënt ingevulde medicatieformulier leverde 597 verschillen op in 2308 medicatieopdrachten (26%). Daarmee werden 20 oncologische interacties extra gevonden (21%) naast de 95 oncologische interacties in deze groep bij analyse van alleen de aflevergegevens. Het interview leverde nog eens 52 verschillen op ten opzichte van de afleverhistorie nadat die was gecorrigeerd met het door de patiënt opgestelde medicatieoverzicht (8%). Er werd daarbij 1 (0%) extra interactie gevonden. Alle met behulp van patiëntverificatie extra gevonden interacties betreffen de oncologische interactie NSAID's (exclusief coxibs) + corticosteroïden. Bij 85% daarvan was er ook een protonpompremmer voorgeschreven of was het gebruik van het NSAID incidenteel.

Zowel de door de patiënt opgestelde medicatieoverzichten als de medicatiegesprekken leverden geen extra contra-indicaties op.

Beschouwing

Er zijn in dit onderzoek 246 oncologische interacties gevonden bij 157 patiënten in een groep van 546 patiënten (29%). Dit komt overeen met de door Riechelmann gevonden waarden (27%) [3], maar is meer dan Voll (18%) [4] en minder dan Van Leeuwen (58%) [5] hebben gevonden. In het onderzoek van Voll zijn echter alleen interacties gescoord met oncolytica (geen ondersteunende geneesmiddelen), op basis van afleverhistories welke niet door de patiënt werden geverifieerd, wat mogelijk het kleinere aantal gevonden interacties verklaart. Zowel Riechelmann als Van Leeuwen scoorde interacties op basis van Drug Interaction Facts software [12]. Van Leeuwen scoorde daarnaast interacties specifiek voor QT-verlenging (op basis van de Arizona-lijst [13]) en geneesmiddelen die zijn geassocieerd met vallen. Beide verklaren mogelijk het grotere aantal gevonden interacties. Ondanks een aantal methodologische verschillen zijn de in dit onderzoek meest voorkomende interacties gelijk aan de meest voorkomende interacties in de onderzoeken van Riechelmann en Van Leeuwen.

De gevonden interacties zijn mild (50%) en matig (48%) van ernst, waarbij de afhandeling in de meeste gevallen bestaat uit extra monitoring. De meest voorkomende interactie is het gebruik van NSAID's in combinatie met corticosteroïden, waarbij er een verhoogd risico is op maagbloedingen. Het advies bij deze interactie is om eveneens een protonpompremmer voor te schrijven. Bij 68 van de 99 (67%) gevonden interacties was al een protonpompremmer voorgeschreven of werd het NSAID 'zo nodig' gebruikt. Alle gevonden pGGP's uit de categorie 'onterechte monotherapie' hebben betrekking op het gebruik van een 5-HT₃-receptorantagonist zonder laxans. In het Deventer Ziekenhuis wordt niet standaard een laxans voorgeschreven maar wordt de noodzaak daarvoor, volgens procedure, gemonitord door de verpleegkundig oncologieconsulent en zo nodig gericht voorgeschreven.

Een beperking van dit onderzoek is de vrijwillige deelname aan een medicatiegesprek en/of het door de patiënt zelf opstellen van een medicatieoverzicht. Daardoor kan selectiebias zijn opgetreden.

TABEL 2

Meest voorkomende oncologische contra-indicaties en interacties

N	Bewijs en ernst [□]	ASP [◇]	ASP + lijst [◇]	ASP + lijst + gesprek [◇]	Totaal
		278	201	67	546
Top-5 oncologische interacties					
• NSAID's (exclusief coxibs) + corticosteroiden [△]	3C	52 (33)	35 (26)	12 (9)	99 (68)
• vitamine-K-antagonisten + oncolytica	1B	24	17	15	56
• simvastatine/atorvastatine + inductor	3B	22	13	8	43
• irinotecan + inductor	3C	9	6	0	15
• corticosteroiden + inductor	3A	6	1	0	7
• totaal		130	78	38	246
• aantal patiënten met oncologische interacties		81	52	24	157
Top-5 oncologische contra-indicaties					
• corticosteroiden + hypertensie		42	34	17	93
• glucocorticoïden + diabetes		24	13	8	45
• glucocorticoïden + ulcus		6	5	3	14
• corticosteroiden + depressie		5	6	0	11
• fluorpyrimides + angina pectoris		1	3	1	5
• totaal		93	73	35	201
• aantal patiënten met oncologische contra-indicaties		67	52	24	143

[□] Classificatie volgens G-Standaard [10]: 1: incomplete, gepubliceerde *case reports*; 3: gecontroleerde, gepubliceerde interactieonderzoeken bij patiënten/vrijwilligers met relevante surrogaatendpunten; A: klinisch onbeduidend of klinisch geen effect; B: kortdurend ongemak (< 24-48 uur) zonder restverschijnselen; C: Langdurend ongemak (48-168 uur) zonder restverschijnselen.

[◇] ASP: thuismedicatie via Apotheek Service Punt; lijst: door patiënt ingevuld medicatieformulier; gesprek: interview met patiënt.

[△] Tussen haakjes het aantal afgehandelde interacties.

Conclusie

pGGP's komen veel voor bij patiënten die (poli)klinisch behandeld worden door de internist-oncoloog of longarts-oncoloog. Standaard medicatiebegeleiding voorziet niet in afhandeling van alle pGGP's. Het overgrote deel van de gevonden pGGP's, al dan niet oncologisch, zijn contra-indicaties en interacties. De gevonden oncologische interacties zijn mild of matig van ernst en relatief gemakkelijk te voorkomen of op te lossen door voorschrijven van maagbeschermers of extra monitoring. Het betrekken van de patiënt bij het opstellen van een actueel medicatieoverzicht levert een substantiële bijdrage aan het actuele medicatieoverzicht (onder andere aangaande verschillen in gebruik) maar leidt nauwelijks tot extra identificatie van klinisch relevante GGP's.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van A. Bulsink.

Uitvoering van dit onderzoek was niet mogelijk geweest zonder medewerking van G.J. Altena, G.J. Borst en F. Karabulut, masterstudenten Farmacie RUG/UU, van M.M. Voogel-Fuchs, staffunctionaris oncologie, van dr. M.E.L. Arbouw, ziekenhuisapotheker, en van het Apotheek Service Punt, Deventer Ziekenhuis.

LITERATUUR

- Nederlandse Kankerregistratie. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland. www.ikcnet.nl. Geraadpleegd 2010 januari 20. [Sinds 2011 september 1: www.ikcnet.nl/page.php?nav_id=298&id=3244.]
- Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol*. 2004;5(8):489-96.
- Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, et al. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(8):592-600.
- Voll ML, Yap KD, Terpstra WE, Crul M. Potential drug-drug interactions between anti-cancer agents and community pharmacy dispensed drugs. *Pharm World Sci*. 2010;32(5):575-80.
- van Leeuwen RW, Swart EL, Boven E, et al. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. *Ann Oncol*. 2011;22(10):2334-41.
- Maatregelen ter voorkoming van doseringsfouten bij cytostatica [circulaire 2005-06-IGZ]. Den Haag: Inspectie voor de Gezondheidszorg; 2005.
- Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm*. 1992;27(6):538.
- van den Bemt PMLA, Egberts ACG. Bijwerkingen en medicatiefouten systematisch ingedeeld. Geneesmiddelenrelateerde problemen gedefinieerd en geclassificeerd. *Pharm Weekbl*. 2002;137(44):1540-3.
- Jansman FG, Reyners AK, van Roon EN, et al. Consensus-based evaluation of clinical significance and management of anticancer drug interactions. *Clin Ther*. 2011;33(3):305-14.
- G-Standaard. Den Haag: Z-Index.
- Obstipatie. Landelijke richtlijn, versie 2.0. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland; 2009. www.ikcnet.nl. Geraadpleegd 2010 januari 20. [Sinds 2011 september 1: www.oncoline.nl/richtlijn/doc/download.php?id=654.]
- Drug Interaction Facts software. St Louis: Facts and Comparisons.
- QT drug lists. Tucson: Arizona Centre for Education and Research on Therapeutics. www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm. Geraadpleegd 2011 december 19.