

# Interacties en dubbelmedicatie bij poliklinische patiënten met kanker

Roelof W.F. van Leeuwen<sup>ab\*</sup>, Eleonora L. Swart<sup>a</sup>, Frits A. Boom<sup>b</sup>, Martin G. Schuitenmaker<sup>b</sup> en Jacqueline S. Hugtenburg<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacologie en Apotheek, VU medisch centrum, Amsterdam.

<sup>b</sup> Afdeling Apotheek en Centrale Sterilisatie Afdeling, Zaans Medisch Centrum, Zaandam.

\* Correspondentie: rwf.vanleeuwen@vumc.nl.

## Kernpunten

- Potentiële geneesmiddeleninteracties worden zeer frequent gesignaleerd bij kankerpatiënten die behandeld worden op de poliklinieken oncologie en hemato-oncologie.
- Interacties met cumarines, chinolonen, anti-epileptica en hydrochloorthiazide zijn het vaakst gezien.
- QT-interacties, gastro-intestinale interacties en interacties betreffende het centraal zenuwstelsel zijn ook veel waargenomen.
- Zelfmedicatiemiddelen zijn frequent betrokken bij een geneesmiddeleninteractie.

De farmacotherapeutische behandeling van patiënten met kanker gaat doorgaans gepaard met veel bijwerkingen. Geneesmiddelgerelateerde problemen zoals interacties en dubbelmedicatie kunnen bijwerkingen in de hand werken. Deze problemen worden vaak niet opgemerkt omdat de voorschrijver van de oncolytica niet altijd op de hoogte is van de medicatie die de patiënt thuis gebruikt en de elektronische medicatiebewaking door de openbare apotheek veelal onvolledig is [1]. Over de prevalentie van interacties en dubbelmedicaties bij patiënten die voor kanker worden behandeld met geneesmiddelen, zijn weinig gegevens bekend [2, 3]. Naar de invloed van het gebruik van zelfmedicatie is zelfs helemaal geen onderzoek verricht. Het doel van dit onderzoek is meer inzicht te verkrijgen in de prevalentie van dubbelmedicaties en interacties tussen oncolytica, kankergerelateerde comedatie, thuismedicatie en zelfmedicatie bij patiënten die poliklinisch worden behandeld voor oncologische en hemato-oncologische aandoeningen.

## Methoden

Een multicentrisch dwarsdoorsnede-onderzoek is verricht onder poliklinische patiënten die voor oncologische aandoeningen werden behandeld met geneesmiddelen tegen kanker. Het onderzoek is uitgevoerd op de afdelingen dagbehandeling oncologie van het Zaans Medisch Centrum en het VU medisch centrum gedurende een periode van vier maanden. De patiënten zijn geïnterviewd en ze hebben een vragenlijst ingevuld. Gegevens over het gebruik van

## Abstract

*Drug interactions and duplicate prescriptions in outpatients receiving cancer treatment*

### Objective

The pharmacotherapeutic treatment of patients with cancer is generally associated with multiple side-effects. Drug interactions can reinforce or intensify side-effects. We assessed the prevalence of drug interactions among ambulatory cancer patients being treated with cytotoxic drugs using a novel advanced screening method.

### Design and methods

The patients were asked to complete a questionnaire and an interview to obtain demographic and medication data. Drug interactions were identified by using electronic (Drug Interaction Facts software, version 4.0) and manual (e.g. PubMed) screening methods.

### Results

In this study 278 patients were enrolled and 348 potential drug interactions were identified. Of all patients 161 (58%; 95% confidence interval 52-64%) experienced at least one interaction. Of all drug interactions 34% was classified as major and 60% as moderate. In 40% of all drug interactions an anti-cancer agent and in 60% a supportive agent was involved. OTC drugs were involved in 11% of all drug interactions. Drug interactions with cumarins, quinolones, anti-epileptics and hydrochlorothiazide were seen frequently. Interactions that potentially cause QT prolongation, gastroduodenal toxicity and CNS depression were also common. Duplicate prescriptions were not found.

### Conclusion

Potential drug interactions are common in (hemato)oncology. Screening for drug interactions should take place routinely before administering cytotoxic drugs.

*PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(6):99-103*

oncolytica, diagnose, doel (palliatief/curatief) en startdatum van de behandeling en over kankergerelateerde comedatie en thuismedicatie zijn verzameld door middel van een interview met de patiënt en raadpleging van de medische status. Gegevens over de medicatie die de patiënt thuis gebruikt, zijn verzameld door een interview met de patiënt en een actueel afleveroverzicht van de openbare apotheek.

Alle oncologische en hemato-oncologische patiënten die op de poliklinische dagbehandeling worden behandeld met oncolytica, zijn in het onderzoek geïnccludeerd. Het onderzoek is goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissies van het VU medisch

## Tabel 1

Classificatie van geneesmiddeleninteracties volgens de 'Drug Interaction Facts Software' [4]

Classificatie	Omschrijving
Ernst	
1	ernstig: levensbedreigend of permanente schade
2	gemiddeld: verslechtering van toestand patiënt
3	mild: mild of geen effect op toestand patiënt
Documentatie	
1	vastgesteld: bewezen in klinische trials
2	waarschijnlijk: zeer waarschijnlijk, maar niet bewezen in klinische trials
3	verdacht: interactie komt voor; goede gegevens aanwezig maar moet nader onderzocht worden
4	mogelijk: interactie kan voorkomen; goede gegevens zijn niet aanwezig
5	onwaarschijnlijk: twijfelachtig; geen bewijs voor klinisch effect

centrum en het Zaans Medisch Centrum. De exclusiecriteria waren: een vragenlijst niet kunnen invullen, gebruik van studiemedicatie, de Nederlandse taal niet beheersen en een leeftijd lager dan 18 jaar. Interacties en dubbelmedicaties zijn gesignaleerd met behulp van de G-Standaard en het programma 'Drug Interaction Facts Software' [4]. Interacties zijn volgens dit programma geïdentificeerd naar ernst en onderbouwing en staan vermeld in tabel 1 [4]. Er is alleen gekeken naar interacties waarbij oncolytica of kankergerelateerde comediatie betrokken waren. Interacties tussen combinaties van thuismedicatie en/of zelfmedicatie zijn niet meegenomen in de analyse.

De gegevens zijn verzameld en geanalyseerd in een database (SPSS 15.0). Beschrijvende statistische methoden (mediaan  $\pm$  spreiding) zijn gebruikt om de resultaten te beschrijven. Het primaire eindpunt is inzicht in het vóórkomen van geneesmiddeleninteracties.

### Resultaten

In totaal zijn 278 patiënten in de studie geïnccludeerd. De demografische en uitgangskarakteristieken worden getoond in tabel 2. In deze populatie zijn 348 interacties geïdentificeerd (tabel 3). Van alle patiënten hadden 161 (58%; 95%-betrouwbaarheidsinterval 52-64%) minstens één interactie. Bij 34% van alle interacties was sprake van een ernstige interactie. Bij 83% van de ernstige en matig ernstige interacties had de onderliggende wetenschappelijke bewijsvoering niveau 2 of 3. Bij 64% van alle interacties was sprake van een farmacodynamische interactie; bij 40% was een oncolyticum bij de interactie betrokken. Bij 11% van de 346 interacties was een handverkoopmiddel betrokken.

In de tabellen 4 en 5 staan de geïdentificeerde interacties beschreven. Milde interacties zijn buiten beschouwing gelaten vanwege de geringe klinische betekenis. Bijna 20% van alle interacties is toe te schrijven aan combinaties met cumarines, chinolonen, anti-epileptica en hydrochloorthiazide. De andere 80% van de interacties vertoont grote variabiliteit in betrokken geneesmiddelen groepen. Geneesmiddelencombinaties die het QT-interval kunnen verlengen (QT-interacties), die gastro-intestinale toxiciteit kunnen geven (GI-interacties) en die het risico op vallen vergroten [interacties betreffende het centraal zenuwstelsel (CZ-interacties)] zijn verant-

woordelijk voor respectievelijk 16%, 11% en 33% van alle interacties.

Dubbelmedicaties zijn niet waargenomen.

### Beschouwing

Deze studie laat zien dat de prevalentie van potentiële geneesmiddeleninteracties bij poliklinisch behandelde kankerpatiënten hoog is. Bij ongeveer 60% van de patiënten is ten minste één interactie waargenomen tussen oncolytica of kankergerelateerde comediatie en de overige medicatie die de patiënt gebruikt. In 30% van alle interacties was sprake van een ernstige interactie. Interacties met cumarines, chinolonen, anti-epileptica en hydrochloorthiazide kwamen het vaakst voor. QT-interacties, GI-interacties en CZ-interacties deden zich eveneens vaak voor. Bij 10% van alle interacties was een handverkoopmiddel betrokken. Dubbelmedicaties daarentegen zijn niet waargenomen.

Een sterk punt van het onderzoek is dat geen van de patiënten weigerde aan het onderzoek deel te nemen. Bovendien is de studie multicentrisch opgezet in een groot academisch ziekenhuis en een klein perifeer ziekenhuis.

In deze studie hebben we interacties in kaart gebracht waarbij óf een oncolyticum óf kankergerelateerde comediatie betrokken was. Naast de interacties met de thuismedicatie zijn ook de interacties met zelfmedicatie onderzocht. Interacties die alleen de thuismedicatie en/of de zelfmedicatie betreffen, vallen buiten de scope van dit onderzoek. Niet bekend is in hoeverre de behandelend artsen van de interacties op de hoogte waren. We veronderstellen dat artsen over het algemeen niet van interacties tussen oncolytica, thuismedicatie en zelfmedicatie op de hoogte zijn. Verder is door de retrospectieve opzet van het onderzoek niet na te gaan in hoeverre de interacties klinisch relevant waren.

Verschillende studies beschrijven de prevalentie van interacties in de algemene populatie [5-7]. Van klinische kankerpatiënten beschreven Riechelmann e.a. dat 63% van in totaal honderd patiënten een interactie had [8]. De farmaco-epidemiologie van interacties en dubbelmedicaties in poliklinische kankerpatiënten is maar beperkt onderzocht [2]. Naar het voorkomen van interacties tussen oncolytica en zelfmedicatie is geen onderzoek gedaan.

**Tabel 2**  
Demografische en uitgangskarakteristieken <sup>□</sup>

	n	%
Studiepopulatie	278	100
Leeftijd (jaren)	61 (19-82)	
Geslacht		
• vrouw	124	45
• man	154	55
Ziekenhuis		
• VU medisch centrum	158	57
• Zaans Medisch Centrum	120	43
Kankertype oncologie	223	80
• gastro-intestinaal	75	27
• borst	66	24
• long	23	8
• urologisch	21	8
• gynaecologisch	21	8
• overig	17	6
Kankertype hematologie	55	20
• maligne lymfoom	26	9
• plasmacel dyscrasie	12	4
• leukemie	11	4
• myelodysplastisch syndroom	5	2
• immunocytoom	1	0
Doel van de behandeling		
• curatief/adjuvant	131	47
• palliatief	147	53
Soort kankerbehandeling		
• chemotherapie	195	70
• monoklonale antilichamen	36	13
• hormoontherapie	1	0
• combinaties	46	17
Aantal geneesmiddelen per patiënt per groep		
• totaal	9 (2-22)	
• oncolyticum	2 (1-5)	
• kankergelateerde comedicatie	2 (0-6)	
• thuismedicatie	3 (0-14)	
• zelfmedicatie	1 (0-7)	

<sup>□</sup> De gegevens zijn beschreven als mediaan (spreiding) of aantal

Riechelmann e.a. vonden dat 27% van alle poliklinische kankerpatiënten minstens één geneesmiddelinteractie had. Ernstige en gemiddeld ernstige interacties zijn gevonden bij respectievelijk 9% en 77% van alle geneesmiddeleninteracties, en hiervan is 50% onderbouwd met wetenschappelijk bewijs van niveau 1 of 2 [2]. In deze studie zijn interacties tussen thuismedicatie in de analyse geïnccludeerd, maar is zelfmedicatie buiten beschouwing gelaten. Interacties zijn geïdentificeerd door alleen gebruik te maken van het programma 'Drug Information Software'. Naar QT-interacties, GI-interacties en CZ-interacties is geen additionele screening gedaan. In onze studie hebben we gezien dat deze interacties vaak

**Tabel 3**  
Uitkomsten <sup>□</sup>

Potentiële geneesmiddeleninteracties	n	%
Totaal	348	100
Potentiële geneesmiddeleninteracties per patiënt	1 (0-7)	-
Geneesmiddeleninteracties per groep		
• antikankergeneesmiddel betrokken	138	40
• kankergelateerde comedicatie betrokken	210	60
Ernst classificatie		
• ernstig	118	34
• gemiddeld	210	60
• mild	20	6
Graad wetenschappelijke onderbouwing		
• 1	0	0
• 2	242	70
• 3	46	13
• 4	47	14
• 5	11	4
Mechanisme geneesmiddeleninteractie		
• farmacodynamische interacties	224	64
• interacties betreffende het centraal zenuwstelsel	116	33
• QT-interacties	56	16
• gastro-intestinale interacties	39	11
• overige farmacodynamische interacties	13	4
• farmacokinetische interacties	92	26
• onbekend	32	9

<sup>□</sup> De gegevens zijn beschreven als mediaan (spreiding) of aantal

niet gedetecteerd worden door het programma 'Drug Interaction Facts'. Het substantieel hogere percentage interacties (60% versus 27% van Riechelmann) is toe te schrijven aan deze extra screening en de inclusie van zelfmedicatie in de analyse.

### Conclusie

Bij patiënten die behandeld worden voor solide en hematologische tumoren komen veel geneesmiddeleninteracties voor. Het is heel goed mogelijk dat de behandelend oncoloog vaak niet op de hoogte is van interacties tussen oncolytica, kankergelateerde medicatie, thuismedicatie en zelfmedicatie, omdat hij niet op de hoogte is van de thuis- en zelfmedicatie. Het risico op problemen met de geneesmiddelen wordt daardoor bij deze groep van vaak ernstige zieke patiënten nog verder vergroot. Meer inzicht krijgen in de mogelijke klinische gevolgen van de in dit onderzoek gevonden interacties is van belang. Hiertoe zou een retrospectief of prospectief onderzoek moeten worden verricht naar de geneesmiddelengerelateerde problemen in relatie tot het voorkomen van interacties. Verbetering van de medicatiebewaking bij patiënten met kanker is noodzakelijk. Dit zou bewerkstelligd kunnen worden door de

**Tabel 4****Potentiële geneesmiddeleninteracties met oncolytica**

	n	Beschrijving	Ernst	Niveau onderbouwing <sup>□</sup>
<b>Potentiële geneesmiddeleninteracties tussen oncolytica en kankergerelateerde comedicatie</b>				
Ondansetron met doxorubicine / epirubicine / tamoxifen	37	QT-interactie	ernstig	2
<b>Potentiële geneesmiddeleninteracties tussen oncolytica en thuismedicatie</b>				
Cumarines met capecitabine / etoposide / carboplatine / gemcitabine	11	verhoogd risico op bloedingen	ernstig	2
Doxorubicine met sotalol / amiodaron / claritromycine / levofloxacin	6	QT-interactie	ernstig	2
Bleomycine met (peg)filgastrim	4	mogelijke pulmonale toxiciteit	ernstig	3
Methotrexaat met prednisolon	1	prednisolon kan de klaring van methotrexaat verminderen	ernstig	4
	1	acetylsalicylzuur kan de plasma-spiegel van methotrexaat verhogen	ernstig	3
Chinolonen met carboplatine / etoposide / mitoxantron / vincristine / cisplatine / cyclofosfamide / doxorubicine	13	afname van de $C_{max}$ en de AUC van chinolonen	gemiddeld	5
Cumarines met cyclofosfamide / fluorouracil / docetaxel	10	verhoogd risico op bloedingen	gemiddeld	2
Hydrochloorthiazide met cyclofosfamide / fluorouracil	7	verhoogde myelosuppressie door thiazides	gemiddeld	4
Interacties betreffende het centraal zenuwstelsel <sup>◇</sup>	7	combinaties geven verhoogde kans op vallen	gemiddeld	2
Fenytoïne met cyclofosfamide / etoposide / vincristine / doxorubicine	5	plasmaconcentraties van fenytoïne kunnen beïnvloed worden	gemiddeld	3
Valproïnezuur met cisplatine / doxorubicine / bleomycine	4	mogelijk lagere AUC valproïnezuur	gemiddeld	4
Cyclofosfamide met allopurinol	2	beenmergtoxiciteit door cyclofosfamide kan verhoogd zijn	gemiddeld	4
Overige <sup>△</sup>	7	–	gemiddeld	3 / 4
<b>Potentiële geneesmiddeleninteracties tussen oncolytica en zelfmedicatie</b>				
Methotrexaat met ibuprofen	2	verhoogde toxiciteit door mogelijk verhoogde plasmaspiegel methotrexaat	ernstig	3
Foliumzuur met capecitabine / fluorouracil	18	werking en toxiciteit van fluorouracil of capecitabine kunnen toenemen door foliumzuur	gemiddeld	4
Irinotecan met hypericum	2	plasmaconcentraties van irinotecan worden mogelijk verlaagd	gemiddeld	3

<sup>□</sup> zie tabel 1

<sup>◇</sup> azacitadine met levocetirizine; codeïne met procarbazine; levocetirizine met thalidomide; tramadol met thalidomide; oxycodon met thalidomide; oxazepam met procarbazine; thalidomide met morfine

<sup>△</sup> fluorouracil met metronidazol; claritromycine met vinorelbine; claritromycine met irinotecan; cyclofosfamide met digoxine; doxorubicine met digoxine; docetaxel met metronidazol; metronidazol met paclitaxel

ontwikkeling van een programma voor farmaceutische patiëntenzorg betreffende het risicomanagement van geneesmiddeleninteracties bij kankerpatiënten. Hierdoor kunnen geneesmiddeleninteracties bij kankerpatiënten worden voorkomen of kunnen de risico's op problemen met de geneesmiddelen als gevolg van een geneesmiddeleninteractie worden geminimaliseerd.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van R.W.F. van Leeuwen. Dit onderzoek is geregistreerd in het Nederlands Trial Register onder nummer NTR2238.

Op 4 juni 2010 verscheen een PW Special over interacties met oncolytica en de signalering van zulke interacties bij poliklinisch behandelde kankerpatiënten.

**Tabel 5****Potentiële geneesmiddeleninteracties met kankergerelateerde comeditatie**

		n	Beschrijving	Ernst	Niveau onderbouwing <sup>□</sup>
<b>Potentiële geneesmiddeleninteracties tussen combinaties van kankergerelateerde comeditatie</b>					
Interacties betreffende het centraal zenuwstelsel <sup>◇</sup>					
		23	combinaties geven verhoogde kans op vallen	gemiddeld	2
<b>Potentiële geneesmiddeleninteracties tussen kankergerelateerde comeditatie en thuismedicatie</b>					
Dexamethason met	diclofenac / naproxen / rofecoxib / indometacine / prednisolon	25	gastro-intestinale interactie	ernstig	2
Ondansetron met	levofloxacin / sotalol / amiodaron / claritromycine / flecaïnide	14	QT-interactie	ernstig	2
Aprepitant met	ethinylestradiol	1	plasmaconcentraties van ethinylestradiol kunnen verlaagd zijn	ernstig	3
	fentanyl	1	aprepitant kan de plasmaconcentratie van fentanyl verhogen	ernstig	3
Fluvoxamine met	metoclopramide	1	serotoninesyndroom met extrapiramidale stoornissen kunnen voorkomen	ernstig	3
Interacties betreffende het centraal zenuwstelsel <sup>△</sup>					
Cumarines met	dexamethason / aprepitant	12	effect van cumarines kan verminderen	gemiddeld	3
Chinolonen met	dexamethason	7	ciprofloxacin-geïnduceerde peesruptuur kan voorkomen	gemiddeld	3
Dexamethason met	ethinylestradiol	5	farmacologische effecten van dexamethason kunnen verhoogd zijn	gemiddeld	3
Overige <sup>▽</sup>		3	-	gemiddeld	3 / 4
<b>Potentiële geneesmiddeleninteracties tussen kankergerelateerde comeditatie en zelfmedicatie</b>					
Dexamethason met	ibuprofen / naproxen	14	gastro-intestinale interactie	ernstig	2
Ginkgo biloba met	metoclopramide	1	combinaties geven verhoogde kans op vallen	gemiddeld	2

□ zie tabel 1

◇ clemastine met metoclopramide; lorazepam met metoclopramide

△ clemastine met temazepam / oxazepam / morfine / codeïne / diazepam / fentanyl / levocetirizine / lorazepam / pregabaline / cetirizine / levetiracetam / loperamide / mirtazapine / olanzapine / oxycodon / paroxetine / sertraline / tramadol; metoclopramide met fentanyl / oxazepam / temazepam / levocetirizine / oxycodon / amitriptyline / diazepam / midazolam / mirtazapine / zolpidem; zopiclon / pregabaline / valproïnezuur / lorazepam met temazepam / morfine / hydrochlorothiazide / nitroglycerine / oxycodon; dexamethason met oxazepam

▽ ciclosporine met metoclopramide; claritromycine met dexamethason; dexamethason met fenytoïne

**LITERATUUR**

- van Leeuwen RWF, Boom FA, Kolman RGJF. Stroomlijning medicatiegegevens bij ziekenhuisopname verhoogt kwaliteit en efficiëntie. *PW Wet Platf* 2008;2(9):194-7.
- 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.
- Beijnen JH, Schellens JH. Drug interactions in oncology. *Lancet Oncol* 2004;5:489-96.
- Drug Interaction Facts. Version 4.0. 2006. Wolters Kluwer Health. <http://www.factsandcomparisons.com>. Geraadpleegd 5 december 2009.
- Egger SS, Drewe J, Schlienger RG. Potential drug-drug interactions in the medication of medical patients at hospital discharge. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;58:773-8.
- Geppert U, Beindl W, Hawranek T, et al. Drug interactions in clinical practice. A pilot project for quality assurance in prescribing. *Hautarzt* 2003;54:53-7.
- Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Drug-drug interactions among recently hospitalised patients. Frequent but mostly clinically insignificant. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:675-81.
- Riechelmann RP, Moreira F, Smaletz O, et al. Potential for drug interactions in hospitalized cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005;56:286-90.