

Incidentie en klinische relevantie van geneesmiddelinteracties bij parenterale chemotherapie. Het belang van lokale afhandeling

D.C. van Renswouw ^{a*}, R. ten Broeke ^a,
A.V.M. Brands-Nijenhuis ^b en R.J.E. Grouls ^a

^a Afdeling Apotheek, Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

^b Afdeling Inwendige Geneeskunde, Hematologie, Catharina Ziekenhuis Eindhoven.

* Thans: Apotheek Elkerliek ziekenhuis, Helmond. Correspondentie: dvanrensouw@elkerliek.nl.

Hartelijk dank aan iedereen die een bijdrage heeft geleverd aan dit onderzoek: Afdeling Apotheek, Afdeling Oncologie en Service-eenheid Onderwijs & Onderzoek van het Catharina Ziekenhuis Eindhoven. Geen belangenverstrengeling gemeld.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van D.C. van Renswouw.

Citeer als: van Renswouw DC, ten Broeke R, Brands-Nijenhuis AVM, Grouls RJE. Incidentie en klinische relevantie van geneesmiddelinteracties bij parenterale chemotherapie. Het belang van lokale afhandeling. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1612.

Kernpunten

- Parenterale chemotherapie kan in combinatie met andere medicatie leiden tot geneesmiddelinteracties, mogelijk zelfs met fatale afloop.
- Welk deel van zulke potentiële geneesmiddelinteracties daadwerkelijk leidt tot interventies, is onbekend.
- Om specifiek patiënten te signaleren bij wie volgens lokale inzichten interventie gewenst is, zijn reguliere medicatiebewakingssignalen onvoldoende onderscheidend.
- Medicatiebewaking wordt doelmatiger door integratie van lokale protocollen en gestandaardiseerde werkwijzen in reguliere medicatiebewaking.

Inleiding

Parenterale chemotherapie geeft in combinatie met andere medicatie aanleiding tot potentiële geneesmiddelinteracties (PDI's), mogelijk zelfs met fatale afloop [1, 2]. In de praktijk worden (medicatie)gegevens van oncologiepatiënten in verschillende elektronische systemen geregistreerd. Dit compliceert het opstellen van een actueel medicatieoverzicht, dat het risico op medicatiegerelateerde fouten verlaagt. Ook andere praktische problemen, zoals niet-gestandaardiseerde en beperkt geëvalueerde PDI's en het ontbreken van een methode voor vroege

ABSTRACT

Incidence and clinical relevance of potential drug interactions related to parenteral chemotherapy. The importance of local practice

OBJECTIVE

To investigate the incidence and clinical relevance of potential drug interactions related to parenteral chemotherapy in relation to local practice.

DESIGN

Prospective observational pilot study.

METHODS

In this pilot study, 100 patients who received parenteral chemotherapy at the department of oncology of the Catharina Hospital Eindhoven between March and September 2014, were included prospectively. Patients were included if an actual medication list was available. For each patient, demographic characteristics and identified potential drug interactions related to parenteral chemotherapy were registered. Potential drug interactions were identified and classified according to the national guideline (G-Standaard) and reviewed by a local expert panel (oncologist, haematologist and pharmacist) for local relevance.

RESULTS

An incidence of 14% was found for potential drug interactions related to parenteral chemotherapy. Altogether 19 alerts for potential drug interaction were identified with a maximum of 2 per patient. 9 different potential drug interactions were identified. Only 16% of identified potential drug interactions were clinically relevant according to the national guideline. In 16% of potential drug interaction alerts, intervention was necessary according to the local expert panel. For 2 potential drug interactions the desired intervention differed between national guideline and local expert panel.

CONCLUSION

Incidence of potential drug interactions related to parenteral chemotherapy is 14% in the Catharina Hospital Eindhoven. In local practice, only in part of these potential drug interactions an intervention was considered desirable. These findings could serve as a basis to optimize current medication surveillance and decrease potential alert fatigue.

opsporing van PDI's, moeten worden aangepakt om de medicatieveiligheid voor oncologiepatiënten te optimaliseren [3]. Verder kan presentatie van medicatiebewakingssignalen die in praktijk niet tot interventie leiden, signaalmoetheid in de hand werken [4]. Daarom lijken beslissingsondersteunende systemen, als schakel tussen verschillende elektronische systemen, een veelbelovende uitkomst voor het tijdig signaleren van specifieke PDI's gerelateerd aan parenterale chemotherapie. Indien lokale protocollen en gestandaardiseerde werkwijzen hierin geïntegreerd worden, zijn beslissingsondersteunende systemen ook in staat om te onderscheiden wanneer interventie gewenst is in de lokale situatie.

Momenteel zijn geen lokale gegevens bekend over de incidentie van PDI's die zijn gerelateerd aan parenterale chemotherapie. In de literatuur wordt een incidentie beschreven van 13-40% voor het optreden van PDI's bij oncologiepatiënten [2, 5]. In deze studies is uitgegaan van standaard medicatiebewaking en zijn lokale protocollen en gestandaardiseerde werkwijzen niet geïntegreerd.

Meer inzicht in de aard en de klinische relevantie van deze PDI's is noodzakelijk voor het optimaliseren van de huidige methode van medicatiebewaking en de ontwikkeling van praktisch toepasbare medisch-farmaceutische beslisregels (*clinical rules*) op lokaal niveau. In deze pilot worden incidentie en klinische relevantie van PDI's die zijn gerelateerd aan parenterale chemotherapie, bestudeerd in relatie tot de lokale afhandeling.

Methoden

Opzet en populatie

In deze pilot op de afdeling oncologie van het Catharina Ziekenhuis Eindhoven zijn, op basis van de verwachte inclusiesnelheid, achtereenvolgens 100 patiënten prospectief geïnccludeerd in de periode maart t/m augustus 2014. Het betrof volwassen patiënten die parenterale chemotherapie ontvingen en van wie een actueel medicatieoverzicht beschikbaar was. Voorafgaand aan de studie was medicatieverificatie bij opname geïmplementeerd op de klinische afdeling oncologie. Na inclusie van 50 klinische patiënten is een interimanalyse uitgevoerd. Vervolgens zijn 50 poliklinische oncologiepatiënten toegevoegd.

In dit prospectieve onderzoek is de patiëntenzorg inclusief afhandeling van medicatiebewakingssignalen op reguliere wijze verlopen. De patiënten werden niet onderworpen aan additionele handelingen of vragenlijsten. Dit maakt het onderzoek niet WMO-plichtig en derhalve is het niet voorgelegd aan een medisch-ethische toetsingscommissie.

Gegevensanalyse

Patiëntkarakteristieken conform het elektronisch patiëntendossier en gesignaleerde PDI's die waren gerelateerd aan parenterale chemotherapie, werden per patiënt vastgelegd. Bijbehorende bewijsvoering en klinische relevantie

conform de G-Standaard werden hierbij geregistreerd [6]. Vervolgens zijn deze PDI's beoordeeld door een lokaal expertpanel, bestaande uit een hematoloog, een oncoloog en een apotheker, waarbij steeds consensus werd beoogd. De PDI-signalen zijn besproken in een multidisciplinair overleg, waarbij in elk geval risico, frequentie en traceerbaarheid meegewogen werden (analoog aan de *failure mode and effects analysis*). Uitgangspunten hierbij waren de risico-inventarisatie en de besliskaart interactiebeoordeling uit de G-Standaard, de praktijkervaring van de experts, lokale protocollen en gestandaardiseerde werkwijzen.

Verschillen tussen het optreden van PDI-signalen werden geanalyseerd met behulp van een t-toets, Pearson's chi-kwadraattoets of Fisher's exacttoets (bij kleine aantallen). De analyses werden uitgevoerd met SPSS versie 19 en het resultaat werd statistisch significant beschouwd indien $P < 0,05$.

Resultaten

De incidentie van PDI-signalen gerelateerd aan parenterale chemotherapie bedroeg 14% (tabel 1). In totaal werden 19 PDI's gesignaleerd, maximaal 2 per patiënt.

De gemiddelde leeftijd in de groep met PDI-signalen was significant lager dan in de groep zonder signalen (respectievelijk 56 en 65 jaar). De mediaan van het aantal comorbiditeiten bedroeg 2 (spreiding 0-7). Het aantal comorbiditeiten, de setting en de cyclus verschilden niet significant tussen patiënten met en zonder PDI's. Van de 100 oncologiepatiënten was de helft opgenomen in een klinische setting en de behandelindicatie was divers. Het type tumor verschilde significant tussen de groepen met en zonder gesignaleerde PDI's.

Er werden 9 verschillende PDI's gesignaleerd (tabel 2) en het expertpanel bereikte consensus over alle PDI-signalen. De vaakst gescoorde PDI (frequentie 7) was klinisch niet relevant en interventie was niet wenselijk. Slechts 16% (3 van 19) van de gevonden PDI's was klinisch relevant en bij 16% was volgens lokale inzichten interventie gewenst.

De klinisch relevante PDI's werden gesignaleerd bij 2 patiënten (71 en 72 jaar). De interagerende middelen bij deze interacties waren acenocoumarol met carboplatine/gemcitabine respectievelijk valproïnezuur met methotrexaat. Bij één van deze PDI's vond het expertpanel interventie wenselijk. Daarnaast werd interventie wenselijk bevonden bij combinatie van acetylsalicylzuur of carbasa-laatacalcium met etoposide (gesignaleerd bij 2 patiënten, van 62 en 74 jaar).

Beschouwing

Bij 14% van de patiënten werd minimaal 1 PDI gesignaleerd die was gerelateerd aan parenterale chemotherapie. Dit zit onder in het bereik van 13-40% dat in de literatuur wordt gerapporteerd [2, 5]. In deze studies werd echter niet specifiek naar parenterale chemotherapie gekeken, wat

Tabel 1 Patiëntkarakteristieken en incidentie van signalen voor PDI's

Variabele	Totaal	PDI-sigitaal aanwezig	PDI-sigitaal afwezig	P
Aantal patiënten	100	14	86	
Leeftijd (jaar; gemiddelde ± standaarddeviatie)	64 ± 12	56 ± 16	65 ± 11	0,005
Aantal comorbiditeiten				0,4
• geen	10 (10%)	3 (21%)	7 (8%)	
• 1	34 (34%)	5 (36%)	29 (34%)	
• 2	18 (18%)	1 (7%)	17 (20%)	
• 3 of meer (spreiding 3-7)	38 (38%)	5 (36%)	33 (38%)	
Type tumor				0,02
• longen	36 (36%)	4 (29%)	32 (37%)	
• gastro-intestinaal	18 (18%)	–	18 (21%)	
• hematologisch	18 (18%)	3 (21%)	15 (17%)	
• mamma	17 (17%)	7 (50%)	10 (12%)	
• ovarium/endometrium/cervix	9 (9%)	–	9 (10%)	
• prostaat	1 (1%)	–	1 (1%)	
• overig	1 (1%)	–	1 (1%)	
Setting				0,2
• klinisch	50 (50%)	5 (36%)	45 (52%)	
• poliklinisch	50 (50%)	9 (64%)	41 (48%)	
Cyclus				0,7
• eerste	46 (46%)	7 (50%)	39 (45%)	
• vervolg	54 (54%)	7 (50%)	47 (55%)	

PDI: potentiële geneesmiddelinteractie.

Tabel 2 PDI's en relevantie

PDI-sigitaal*	Frequentie (n = 19)	Parenterale chemotherapie	Interagerend middel	WFG-code*	Klinisch relevant*	Lokaal interventie gewenst†
8214	2	carboplatine, gemcitabine	acenocoumarol	1D	ja	nee
6211	1	methotrexaat	valproïnezuur	2D	ja	ja
6262	1	cytarabine	ciprofloxacine	3A	nee	nee
7714	1	pemetrexed	ibuprofen	3A	nee	nee
6505	1	methotrexaat	allopurinol	0–	nee	nee
7811	7	cyclofosfamide	aprepitant	0–	nee	nee
6920	2	etoposide	acetylsalicylzuur, carbasalaatcalcium	0–	nee	ja
6084	2	cyclofosfamide	lorazepam, temazepam	0–	nee	nee
7706	2	docetaxel	aprepitant	0–	nee	nee

PDI: potentiële geneesmiddelinteractie.

* Conform nationale richtlijn (G-Standaard [6])

† Conform expertpanel.

een mogelijke verklaring is voor de hogere incidentie.

Van de 19 gevonden PDI's was slechts 16% klinisch relevant, ook was bij 16% volgens lokale inzichten interventie gewenst. Andere studies laten meer klinisch relevante PDI's zien (25-94%), maar hierbij zijn alle PDI's op basis van het medicatieoverzicht meegenomen [2, 5]. Het relatief

lage aantal PDI's waarbij in de praktijk interventie gewenst is, laat zien dat integratie van lokale afspraken over interactieafhandeling zinvol kan zijn om medicatiebewaking doelmatiger en efficiënter te laten verlopen.

Zowel leeftijd als type tumor waren significant verschillend tussen de groepen met dan wel zonder gesignaleerde

PDI's. Opvallend was dat een lagere gemiddelde leeftijd gevonden werd onder de patiënten met PDI-signalen. De leeftijd bleek normaal verdeeld, de spreiding was echter groot, wat het verschil tussen de groepen minder sterk maakte. Het type tumor verschilde significant tussen de patiënten met en zonder PDI's. Hierbij moet opgemerkt worden dat de typen die het meest voorkwamen ook de meeste patiënten met PDI's opleverden. Daarnaast wordt de chemotherapie bepaald door het type tumor, waardoor bij een bepaalde indicatie een middel met veel PDI's vaker kan voorkomen. Door het kleine aantal patiënten met PDI-signalen was een analyse met een multivariaat model niet mogelijk en konden geen voorspellers worden aangegeven.

Deze pilot schetst de omvang, de klinische relevantie en het nut van lokale afhandeling op het gebied van PDI's bij parenterale chemotherapie. Daarnaast geeft deze studie inzicht in de dagelijkse praktijk in het Catharina Ziekenhuis Eindhoven. Dit kan als ondersteuning dienen bij optimalisatie van lokale interactieafhandelingsprotocollen en ontwikkeling van specifieke medisch-farmaceutische beslissingsregels. Bij het optreden van een PDI tussen anti-epileptica en parenterale chemotherapie, zou advies kunnen volgen over het heroverwegen van het specifieke anti-epilepticum of een labaanvraag ter controle van de spiegel ervan.

Twee PDI's zijn door het lokale expertpanel anders beoordeeld dan de nationale richtlijn aangeeft. PDI 6920 (acetylsalicylzuur/carbasalaatcalcium en etoposide) is klinisch niet relevant, maar volgens lokale inzichten is interventie wenselijk. De literatuur is niet eenduidig over de risico's van deze combinatie. Trombocytenaggregatieremmers verbeteren de overleving na acuut coronair syndroom, zonder toename van ernstige bloedingen bij oncologiepatiënten [7]. Bij gebruik van trombocytenaggregatieremmers bij trombocytopenie wordt echter aanbevolen het beleid per patiënt af te wegen [8]. Voor PDI 8214 (acenocoumarol en carboplatine/gemcitabine) geldt dat gewerkt wordt volgens een lokale standaardwerkwijze. Op de afdeling oncologie volgt men een standaardprotocol, in nauwe samenwerking met de trombosediensdienst, over communicatie met de trombosediensdienst en het beleid bij antistolling (inclusief INR-controles) voor oncologiepatiënten. Een medicatiebewakingssignaal over deze interactie leidt daarom lokaal niet tot daadwerkelijke interventies.

Irrelevante signalen kunnen signaalmoedigheid in de hand werken en komen de medicatiebewaking niet ten goede [4]. De grootste winst van medicatiebewaking met beslissingsondersteunende systemen lijkt de mogelijkheid om gegevens uit verschillende systemen automatisch mee te nemen voor medicatiebewaking op maat.

Conclusie

In het Catharina Ziekenhuis Eindhoven blijkt de incidentie voor PDI-signalen die zijn gerelateerd aan parenterale chemotherapie 14%. Slechts bij een deel van deze PDI's is volgens lokale inzichten interventie gewenst. Dit kan als uitgangspunt dienen voor het optimaliseren van de medicatiebewaking en de medicatieveiligheid op lokaal niveau. Ten slotte kunnen mogelijke voorspellers worden geïdentificeerd voor PDI's die zijn gerelateerd aan parenterale chemotherapie, indien uitgegaan wordt van een grotere onderzoekspopulatie. ■

Literatuur

- Jacobson JO, Polovich M, Gilmore TR, et al. Revisions to the 2009 American Society of Clinical Oncology/Oncology Nursing Society chemotherapy administration safety standards: expanding the scope to include inpatient settings. *Oncol Nurs Forum*. 2012 jan;39(1):31-8.
- van Leeuwen RW, Swart EL, Boom FA, Schuitenmaker MS, Hugtenburg JG. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among ambulatory cancer patients: a prevalence study using an advanced screening method. *BMC Cancer*. 2010 dec 13;10:679.
- Maggiore RJ, Gross CP, Hurria A. Polypharmacy in older adults with cancer. *Oncologist*. 2010;15(5):507-22.
- van der Sijs H, Aarts J, Vulto A, Berg M. Overriding of drug safety alerts in computerized physician order entry. *J Am Med Inform Assoc*. 2006 mrt-apr;13(2):138-47.
- Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L, Saad ED, Taback NA, Krzyzanowska MK. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2007 apr 18;99(8):592-600.
- Werkgroep Oncolytica Interacties. *Oncolytica-interacties 2012*. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2012.
- Sarkiss MG, Yusuf SW, Warneke CL, et al. Impact of aspirin therapy in cancer patients with thrombocytopenia and acute coronary syndromes. *Cancer*. 2007 feb 1;109(3):621-7.
- Yusuf SW, Iliescu C, Bathina JD, Daher IN, Durand JB. Antiplatelet therapy and percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome and thrombocytopenia. *Tex Heart Inst J*. 2010;37(3):336-40.