23rd EAHP Congress
21.-23.03.2018, Gothenburg/ Sweden
Abstract No. 4CPS-112
ATC Code L01 – Cytostatics

Pharmacy
University Medical Center Mainz
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany

J. Krause, C. Mildner, I. Krämer

Synoptic table of relevant drug interactions to be used as clinical decision support tool on haemato-oncology wards

Objectives

The vast majority of oncology patients is older than 65 years. Due to comorbidities and age-related multimorbidity, patients often use multiple drugs on a routine basis when cancer is diagnosed. The start of antineoplastic drug therapy poses an additional risk to the patients regarding adverse events caused by drug-drug interactions.

The aim of our study was to reduce the incidence of drug-drug interactions in haemato-oncology patients by providing a synoptic table of relevant interactions between antineoplastic drugs and drugs frequently used in elderly cancer patients. The synoptic table is meant to facilitate clinicians' prescribing decisions by offering a quick overview on the most relevant interactions in this specific patient population.

Methods

Interaction characteristics of pre-elected drugs were evaluated by a systematic literature search covering the summaries of product characteristics and five drug interaction databases (*bccancer.bc.ca, drugs.com, Lexi-Interact, Micromedex, Stockley's Drug Interactions*). For each combination of potentially interacting drugs, the information retrieved on severity, type of interaction and suggested clinical management was assessed by three hospital pharmacists and the final dataset agreed. Concise and standardized wording for type and management of interactions was defined. A self-developed questionnaire was used to determine the clinicians' satisfaction with the tool.

Results

The synoptic table (see Table 1) features 26 antineoplastic drugs in alphabetic order and 36 potentially interacting drugs. Only interactions categorized as *clinically highly significant* or *clinically significant* (colour-coded in red and yellow, respectively) are recorded. Interactions emerging as class phenomenon were compiled as combined dataset. 30% of 47 listed interactions were classified as *clinically highly significant.* Hardcopies and electronic versions of the table were introduced to the clinicians. 56% (9/16) of prescribing clinicians completed the questionnaire. The decision support tool was well received by clinicians (compare Figure 1) and members of the certification body.

Conclusion

The synoptic table on clinically significant drug interactions in elderly cancer patients has proven as an easy-to-use and well accepted decision support tool. Regular updates and education of the users are necessary.

Table 1: Synoptic table of relevant drug-drug interactions in elderly oncology patients

Ausgewählte klinisch bedeutsame Arzneimittelinteraktionen (3. Medizinische Klinik)

ROT: klinisch SEHR schwerwiegende Interaktion
GELB: klinisch schwerwiegende Interaktion

Wirkstoff 1	Wirkstoff 2	Schweregrad	Grund	Klinisches Management
Abirateron	Johanniskraut		Reduzierte Wirksamkeit von Abirateron durch CYP3A4-Induktion	Kombination möglichst vermeiden
	Rifampicin			
Afatinib Axitinib Bosutinib Dasatinib Erlotinib Gefitinib Ibrutinib Idelalisib Imatinib Nilotinib Ponatinib Ruxolitinib	Azol-Antimykotika		Stark erhöhte Plasmaspiegel der "Tinibe" durch CYP3A4-Inhibition	Kombination möglichst vermeiden, ansonsten engmaschig auf Toxizität überwachen. CAVE: Clarithromycin QT-Zeit-Verlängerung!
	Makrolide			
	Carbamazepin		Stark reduzierte Plasmaspiegel der "Tinibe" durch CYP3A4-Induktion	Kombination möglichst vermeiden
	Cumarine		Erhöhtes Blutungsrisiko	Kombination möglichst vermeiden oder engmaschige INR-Kontrolle
	Dexamethason		Stark reduzierte Plasmaspiegel der "Tinibe" durch CYP3A4-Induktion	Kombination möglichst vermeiden
	Johanniskraut		Sehr stark reduzierte Plasmaspiegel der "Tinibe" durch CYP3A4-Induktion	Kombination vermeiden
	Phenytoin		Stark reduzierte Plasmaspiegel der "Tinibe" durch CYP3A4-Induktion	Kombination möglichst vermeiden
	Rifampicin			
Bosutinib Erlotinib Ibrutinib	Ciprofloxacin		Erhöhte Plasmaspiegel der "Tinibe" durch CYP3A4-Inhibition	Kombination möglichst vermeiden, ansonsten engmaschig auf Toxizität überwachen
Axitinib Bosutinib Dasatinib	Protonenpumpen-inhibitoren/H2 Blocker		Reduzierte Wirksamkeit der "Tinibe"	Kombination möglichst vermeiden; Al-Mg-haltige Antacida verwenden, 2 h Einnahmeabstand
Erlotinib	Protonenpumpen-inhibitoren/H2 Blocker		Reduzierte Wirksamkeit von Erlotinib	Kombination mit PPIs möglichst vermeiden; Ranitidin: Gabe 2 h vor oder 10 nach Erlotinib, Al-Mg-haltige Antacida: Gabe 4 h vor oder 2 h nach Erlotinib
Idelalisib Imatinib Nilotinib	Statine		Erhöhtes Myopathie- und Rhabdomyolyserisiko	Kombination möglichst vermeiden
Arsentrioxid	Chinolone, Makrolide		QT-Zeit-Verlängerung, Torsades de Pointes	Kardiologisches Monitoring empfohlen
Azol-Antimykotika	Phenytoin		Cmax- und AUC-Verringerung des Azol-Antimykotikums und evtl. Erhöhung der Phenytoin-Plasmaspiegel	Bei gleichzeitiger Gabe Phenytoin-Plasmaspiegel messen, evtl. Dosisanpassung von Phenytoin und/oder Azol-Antimykotikum
	Statine		Erhöhtes Myopathie- und Rhabdomyolyserisiko	Kombination möglichst vermeiden
Fluconazol	Erythromycin		Erhöhtes Risiko einer Kardiotoxizität (verlängertes QT-Intervall, Torsades de Pointes) und damit eines plötzlichen Herztods	Kombination vermeiden
Brivudin	Capecitabin / 5-FU		Erhöhte (tödliche) Fluoropyrimidintoxizität	Kombination vermeiden, mindestens 4 Wochen Abstand zwischen den Therapien
	Tegafur			
Ciclosporin	Dronedaron		Erhöhte Dronedaron-Plasmaspiegel	Kombination vermeiden
	Johanniskraut		Stark reduzierte Ciclosporin-Plasmaspiegel => Erhöhung des Risikos der Organabstoßung	Kombination vermeiden
	Makrolide		Erhöhte Ciclosporin-Plasmaspiegel durch CYP3A4-Inhibition	Monitoring der Ciclosporin-Plasmaspiegel und Nierenfunktion
	Methotrexat		Erhöhte Leber- und Nephrotoxizität; erhöhte Methotrexat-Plasmaspiegel	Monitoring der Ciclosporin- und Methotrexat-Toxizität
	Nicht steroidale Antiphlogistika		Erhöhtes Risiko Ciclosporin-induzierter Nephrotoxizität	Monitoring der Ciclosporin-Plasmaspiegel und Nierenfunktion
	Statine		Stark erhöhtes Myopathie- und Rhabdomyolyserisiko sowie erhöhte Ciclosporin-Toxizität	Statin absetzen
Enzalutamid	Azol-Antimykotika Bortezomib Cabazitaxel Clopidogrel Makrolide Statine		Reduzierte Wirksamkeit der Kombinationspartner durch starke CYP3A4-Induktion sowie moderate CYP2C9- und CYP2C19-Induktion durch Enzalutamid	Kombination möglichst vermeiden
	Cumarine		Reduzierte Wirksamkeit des Cumarins	Kombination vermeiden bzw. engmaschige INR-Kontrolle
Makrolide	Statine		Stark erhöhtes Myopathie- und Rhabdomyolyserisiko	Statin absetzen oder auf Nicht-Makrolid Antibiotikum umstellen
Mercaptopurin	Allopurinol		Starke Cmax- und AUC-Erhöhung von Mercaptopurin	Allopurinol absetzen, ansonsten Dosisreduktion von Mercaptopurin um 75%
Methotrexat	Ciclosporin		Erhöhte Leber- und Nephrotoxizität; erhöhte Methotrexat-Plasmaspiegel	Monitoring der Ciclosporin- und Methotrexat-Toxizität
	Ciprofloxacin		Erhöhte Methotrexat-Toxizität	Engmaschiges Monitoring der Methotrexat-Toxizität
	Metamizol		Erhöhte Methotrexat-Toxizität	Gleichzeitige Gabe vermeiden; als Analgetikum und/oder Antipyretikum Paracetamol einsetzen, ansonsten engmaschiges Monitoring der Methotrexat-Toxizität
	Nicht steroidale Antiphlogistika			
	Probenecid		Probenecid halbiert die Methotrexat-Clearance	Kombination möglichst vermeiden oder Methotrexat-Dosisreduktion
	Protonenpumpen-inhibitoren		Erhöhte Methotrexat-Toxizität	Protonenpumpeninhibitoren durch Ranitidin ersetzen
	Sulfamethoxazol / Trimethoprim		Erhöhtes Risiko für eine Panzytopenie	Kombination möglichst vermeiden bzw. Blutbildkontrolle
Panobinostat	Azol-Antimykotika		Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung durch erhöhte Panobinostat-Plasmaspiegel	Dosisreduktion der Azol-Antimykotika und kardiologisches Monitoring
	Makrolide		Hohes Risiko einer QT-Zeit-Verlängerung durch erhöhte Panobinostat-Plasmaspiegel	Kombination vermeiden
	Johanniskraut		Reduzierte Wirksamkeit von Panobinostat durch CYP3A4-Induktion	Kombination vermeiden
	Rifampicin			
Procarbazin	Antidepressiva: SSRIs, trizyklische, tetrazyklische		Erhöhtes Risiko für Serotoninsyndrom (Procarbazin hat eine schwache MAO-hemmende Eigenschaft)	Kombination möglichst vermeiden. Mindestabstände zwischen den Therapien sind den Fachinformationen zu entnehmen.
	Linezolid			
	Morphin			
	Tramadol			
Tamoxifen	Fluoxetin / Paroxetin (Cyp 2D6-Inhibitoren)		Reduzierte Wirksamkeit von Tamoxifen sowie dessen aktiven Metaboliten	Kombination vermeiden. Mögliche alternative Antidepressiva: Venlafaxin, Sertralin
Vincristinsulfat	Azol-Antimykotika		Erhöhtes Risiko für starke durch Vincristin verursachte Neurotoxizität	Monitoring der Vincristin-Toxizität, ggf. Dosisreduktion (50%) oder absetzen; Kombination mit Posaconazol vermeiden

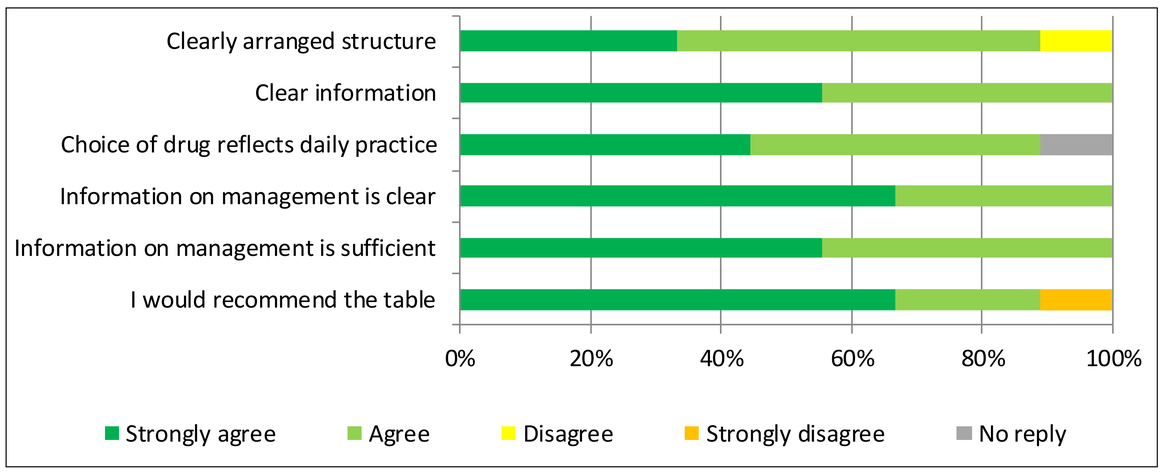

Figure 1: Clinicians' satisfaction with the synoptic table according to the questionnaire (n=9)