

Potential interactions of medication prescribed in discharge letters from a clinic for hematology and oncology

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

von Louisa Schäfer

geboren am 02.07.1987 in Huánuco

Gutachter *(akademischer Grad, Vor- und Nachname sowie Wirkungsort)*

1.**Prof.Dr.med. Jutta Hübner Universitätsklinikum Jena**.....

2. **Prof. Dr. rer.nat. / med.habil. Michael Hartmann Universitätsklinikum Jena**.....

3.**Prof.Dr.med. Franz-Josef Prott RNS Wiesbaden**.....

Tag der öffentlichen Verteidigung:04.08.2020.....

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	4
ZUSAMMENFASSUNG	5
EINLEITUNG	6
ZIELE DER ARBEIT.....	7
POTENTIAL INTERACTIONS OF MEDICATION PRESCRIBED IN DISCHARGE LETTERS FROM A CLINIC FOR HEMATOLOGY AND ONCOLOGY.....	8
DISKUSSION	20
SCHLUSSFOLGERUNG.....	22
ANHANG.....	24

Abkürzungsverzeichnis

ATG	Antithymozytenglobulin
I.V.	interaction value
J.W. Goethe University	Johann Wolfgang Goethe Universität
KAM Therapie	Komplimentäre und Alternative Medizin Therapie

Zusammenfassung

Die Komplexität der onkologischen Medikationen und die teilweise umfassenden Medikamentenlisten bei Komorbiditäten von Patienten mit einer Krebserkrankung gehen mit einem Risiko für Wechselwirkungen einher. Aktuell liegen nur wenige Daten über Interaktionen und ihre Konsequenzen vor.

Ziel der Arbeit war es, die Häufigkeit potentieller Interaktionen von Entlassmedikationen zu erfassen.

Aus allen Arztbriefen eines Jahrgangs der hämatologisch-onkologischen Station des Universitätsklinikums der J.W. Goethe Universität wurden demografische einschließlich medizinischer Daten wie onkologische Grunderkrankung, Komorbiditäten und alle als Entlassmedikation aufgeführten Substanzen erfasst. Alle auftretenden Medikamentenkombinationen wurden paarweise mithilfe von drei online freizugänglichen Instrumenten für Wechselwirkung (<http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, <http://umm.edu/health/medical/drug-interaction-tool>, <http://www.apothekenumschau.de/Medikamente/Wechselwirkungscheck>) evaluiert. Jeder Wechselwirkung wurde ein Interaktionswert zugeordnet von Interaktionswert 1 (unwahrscheinlich) über Interaktionswert 2 (möglich) bis zu Interaktionswert 3 (wahrscheinlich).

Mithilfe von Pivot Tabellen wurde eine Übersicht mit den 20 häufigsten Interaktionen mit Interaktionswert 2 und 3 erstellt.

Für die Mehrheit der Kombinationen (88 Prozent) besteht kein Risiko für eine Interaktion. Von insgesamt 4303 Kombinationen ergeben sich bei 10 Prozent Hinweise auf ernstzunehmende, potentielle Interaktionen. Fast die Hälfte aller Patienten hatte mindestens eine Kombination mit einem Interaktionsrisiko in ihrer Medikamentenliste.

Sowohl Patienten als auch Ärzte sollten dem Thema der Medikamenteninteraktionen vermehrt Aufmerksamkeit schenken. Nur, wenn alle eingenommenen Medikamente eines Patienten bekannt sind und mithilfe von valider Software auf Interaktionen überprüft wird, kann für den Patienten ein Maximum an Sicherheit erreicht werden.

Als Lösungsansatz in der klinischen Routine sollte die Zusammenarbeit zwischen Ärzten und Pharmakologen/Apothekern intensiviert werden.

Einleitung

Medikamenteninteraktionen können in der Behandlung von Patienten mit einer Krebserkrankung ein häufig nicht erkanntes bzw. zu wenig beachtetes Risiko darstellen.

Die Verschreibung der Medikamente eines Patienten geschieht oft nicht nur durch einen Arzt, sondern durch Ärzte mehrerer medizinischer Fachgebiete. Zunehmend komplexe Therapieschemata werden durch spezialisierte Ärzte erstellt, häufig aber vorwiegend unter Beachtung des eigenen Fachgebietes.

Mehrere Gründe für eine unzureichende, frühzeitige Identifikation von potentiellen Interaktionsrisiken liegen hier vor, zum Beispiel die Unkenntnis von Patient und Arzt über alle aktuell eingenommenen Medikamente, inklusive der Medikamente bei Komorbiditäten und auch aller zusätzlichen Substanzen im Rahmen einer komplementären Therapie.

In einer Studie mit Mammakarzinom-Patienten aus dem Jahr 2013 (Zeller 2013) wurden Arzneimittelinteraktionen zwischen Substanzen, die die Patienten im Rahmen einer Selbstmedikation aus der Naturheilkunde einnahmen, und Onkologika untersucht. Rund drei Viertel der Patienten mit einer naturheilkundlichen Therapie waren einem Risiko für Arzneimittelinteraktionen ausgesetzt.

In einer Arbeit mit an Melanom erkrankten Patienten wurden ebenfalls Arzneimittelinteraktionen zwischen konventioneller Therapie und naturheilkundlichen Medikamenten untersucht (Dechent 2015). Die Autoren schlagen vor, den Nutzen der einzelnen Medikamente zu überprüfen und dem Risiko für Arzneimittelinteraktionen gegenüberzustellen. Dabei verweisen sie auch auf die Bedeutung von Interaktionen zwischen Medikamenten gegen Komorbiditäten und naturheilkundlichen Medikamenten.

In den Arbeiten von Zeller et al. (2013), Dechent et al. (2015) und der vorliegenden Arbeit wurde eine Klassifizierung angelehnt an Cassileth et al (2003) mit vier

Kategorien für die untersuchten Wechselwirkungen verwendet. Ziel aller drei Arbeiten war, mithilfe dieser Klassifizierung eine Einteilung verschiedener Interaktionen hinsichtlich ihres potentiellen Schadens treffen zu können.

Arzneimittelinteraktionen haben eine große Bedeutung hinsichtlich des Therapieerfolgs. Interaktionen können den Wirkstoffspiegel verändern und so die Wirkung reduzieren oder verstärken. Im ersten Fall ist eine geringere Wirkung auf den Tumor zu erwarten, im letzteren muss mit einem erhöhten Nebenwirkungspotential gerechnet werden. Verstärkte Nebenwirkungen können wiederum zu Dosisreduktionen, Intervallverlängerungen, Hospitalisierungen der Patienten oder sogar zum Therapieabbruch führen (Loquai 2016, Colalto 2010, Chen 2015). Auch unmittelbare Veränderungen der Wirkung von Tumormedikamenten in der Zelle können über Interaktionen zu einer verminderten Wirkung führen.

Zusammenfassend bergen all diese Konsequenzen der Interaktionen die Gefahr der Verschlechterung der onkologischen Therapie und damit der Prognose (Loquai 2016).

Ziele der Arbeit

Ziel der Arbeit war die Erfassung möglicher Arzneimittelinteraktionen zwischen Medikamenten, mit denen Patienten einer hämato-onkologischen Station entlassen werden.

Dazu sollten alle Medikamente paarweise mit einer frei zugänglichen Software für Interaktionschecks auf mögliche Interaktionen untersucht und diese nach der Wahrscheinlichkeit ihres Auftretens bewertet werden.

Aus den Daten zur Häufigkeit potentieller Interaktionen sollen Hinweise gewonnen werden, die relevant für das Thema im Versorgungsalltag ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit können dazu beitragen, die Arzneimittelsicherheit in der realen Versorgung von Patienten mit onkologischen Erkrankungen zu verbessern, indem das Bewusstsein für die Gefahr von Medikamenteninteraktionen geschärft wird.

Potential interactions of medication prescribed in discharge letters from a clinic for hematology and oncology

L. Schaefer¹, C. Keinki¹, M. Baron von Osthoff¹, J. Huebner¹

¹ Department of Medicine, Hematology and Medical Oncology

University Hospital Jena

Am Klinikum 1

07747 Jena

Germany

Corresponding Author:

Prof. Dr. med. Jutta Huebner

Department of Medicine, Hematology and Medical Oncology

University Hospital Jena

Am Klinikum 1

07747 Jena

Germany

Tel.: 0049 (0)3641 9324256

Mail: jutta.huebner@med.uni-jena.de

Abstract

Background

As there is little data worldwide concerning the frequency and relevance of interactions of prescribed drugs in hemato-oncology we analysed the medication prescribed to patients of a clinic for hematology and oncology within a Comprehensive Cancer Center.

Patients and methods

Prescribed medication of all patients in 2011 were extracted from discharge letters. All potential medication combinations were assessed with respect to the risk of interaction using three specialized websites.

Results

The files of 202 patients receiving 275 drugs were extracted. 4303 combinations were created. Overall, 88% of these combinations were found to be harmless with an interaction value (IV) of 1. However 10% showed potential risk of probable interaction (IV 2 + 3). A total of 47% of the patients had at least one drug combination with a risk of interaction. A maximum of 29 drugs with 15 probable and possible interactions were found.

Conclusion

Awareness to the topic should be raised in physicians as well as in patients. An important step to avoid risks from interactions is a systematic check of all drugs prescribed. There is urgent need in reliable data on clinical relevant interactions and in a better network of physicians and pharmacists can contribute to data exchange about relevant interactions.

Key words

Interaction, prescription, medication, cancer, comorbidities, supportive therapy

Key message

In cancer care, a structured assessment of risks for interactions for all patients is mandatory. Patients should be encouraged to disclose any intake of additional

substances to the oncologist. Interactions, drug intake and self-medication should be addressed at every contact. Web-based interaction check software helps to discover risks. Drugs less urgently needed may be paused.

Introduction

Drug interactions are a growing challenge in oncology. Reasons for this are a growing number of different drugs and drug combinations available for cancer treatment. Furthermore, cancer is becoming a chronic disease with the patient undergoing sequences of therapy or even longterm treatment. Additionally, the number of older patients with comorbidities under active cancer treatment increases. Accordingly, the number of drugs taken and the risk of potential interactions increases [1-3].

Drug interactions are a considerable health risk leading to an increased risk for hospitalization of the patient [4]. Apart from direct harm, interactions on the one hand may weaken the effect of tumor treatment . On the other hand, they may increase the risk of organ damage as side effect of tumor therapy (i.e. liver, kidney) [5-7]. Interactions with drugs for comorbidities may happen unnoticed by the oncologist in case he is not informed by the patient or the colleague prescribing the drug. All these interactions may lead to interruptions of cancer therapies and worsening of prognosis [5].

Not only the number of cancer drugs increases rapidly but also the number of supportive drugs. As a consequence the risk of interactions increases [8]. As early as 2007, Riechelmann et al. [9] published the results of a survey of 405 patients suffering from solid tumours. Considering the medication they have received during the last four weeks, they found 276 potential drug interactions. 27% of patients were under risk of at least one drug interaction. These potential interactions were qualified as severe in 9 % and moderate in 77% of cases. In addition, almost half of the potential interactions (49%) were based on data with an evidence level of 1 or 2. Most potential interactions (87%) were not related to antineoplastic drugs. In most hospitals, no systematic analysis of potential drug interactions for every patient is performed. In addition, different databanks report the interaction potential of the

same two substances differently [8,10]. For new drugs and those under development, the data regarding interactions is often incomplete.

There is little data worldwide concerning the frequency and relevance of interactions between cancer drugs, supportive drugs and medication prescribed for comorbidities.

Accordingly, the goal of our research was to determine the rate of potential interactions and their relevance in everyday clinical practice. We performed a retrospective analysis of the medication prescribed in discharge letters of patients of a clinic for hematology and oncology within a Comprehensive Cancer Centre.

Patients and Methods

In this study, data of all patients dismissed in 2011 of the Department of Haematology and Medical Oncology, University Hospital, J.W Goethe University at Frankfurt were enrolled. All patients signed an agreement of data analysis before discharge.

We analyzed all patient files with respect to prespecified patient characteristics:

- Demographic data (sex, age)
- Oncological disease
- Comorbidities
- Medication prescribed at discharge (cancer drugs including supportive drugs and drugs for comorbidities)

The evaluation was carried out anonymously.

- Three different internet websites with free access available at that time were used to assess drug interactions: Medscape interaction checker [11]
- Drug-interaction tool of the University of Maryland Medical Center [12]
- German webbased online tool addressing patients [13].

In the first step a list of all drugs prescribed and taken by the patients was created. In the next step, all duplications were removed from the list. Finally all possible combinations of cancer drugs were represented in pivot tables. For each combination, the interaction probability of the combination was assessed through a four-part grading system.

So far there is no official grading for drug-drug interactions. Therefore, we decided to adopt the idea from the manual of Cassileth et al. [14]. We classified the probability of

interaction into four categories:

1. Interaction unlikely (no evidence in the literature regarding interaction)
2. Interaction possible (at least one database gives a warning for possible interactions)
3. Interaction likely (in one or more databases there was a warning that severe interactions might occur)
4. No data (no data available at any of the three databases)

In the case of ambiguous data, we decided to grade the interaction as possible. This methodology has already been used by our group in several settings [5,15].

Ethical vote

The study was approved by the Ethical Committee of the J.W. Goethe University, Frankfurt/Main.

Results

Altogether, discharge letters of 202 patients were analysed (Table 1). The mean age was 56.2 years (range 26 to 82 years). Seventy-three patients (36.1%) were female and 129 (63.9) male. The most frequent types of malignancy were leukemia, multiple myeloma and myelodysplastic syndrome. The prevailing comorbidities were arterial hypertension (n=50, 24.8%), diabetes mellitus type 2 (n=31, 15.3%), hyper- or hypothyroidosis (n=18; 8.9%) and coronary heart disease/infarction (n=16, 7.9%). The mean number of comorbidities was 4.54 per patient for which a mean of 7.15 basic drugs per patient were prescribed. Only 10.6% of the patients had no comorbidity.

All patients together received 275 different drugs, 68 from which were cancer drugs and 207 were drugs for comorbidities. The mean number of cancer drugs per patient was 2.4 and the mean number of drugs for comorbidities was 7.2. All in all, 484 different cancer drugs were listed and 1445 different drugs for comorbidities.

From all the drugs a list of 4303 possible combinations was created. The mean number of combinations per patient was 21.3. The majority of these combinations (n=3785, 88.0%) were assessed as without risk with an interaction value (IV) of 1. A tenth (n=438, 10.1%) was assessed as carrying a risk of a possible or probable

interaction (IV 2 + 3). Only 1.7% of the combinations were not assigned any grade (IV 4) due to lack of appropriate information in the databases (Fig. 1).

Ninety-five patients (47%) had at least one of the 438 combination of medications that might lead to an interaction (IV 2 or 3). Fifty-nine patients (29%) had several prescriptions but none with an IV of 2 or 3 and 48 patients (24%) had no cancer drug on dismissal. The twenty most frequent combinations with possible and probable interactions are shown in Tables 2 and 3. Among the combinations with potential interactions, combinations of immunosuppressive agents and virostatics, glucocorticoid and proton pump inhibitor or immunosuppressive agents and antibiotics were the most prominent. In the twenty most often occurring pairs of interactions with IV 2 dexamethason (4 times) and prednisolon (7 times) were the most frequent partners. For IV 3, ciclosporin was one partner in twelve pairs and mycophenolatmofetil in another three. Most interactions were found in pairs where both drugs most probably were due to cancer therapy. In fact, only the pairs ciclosporin-levothyroxin, dexamethason-simvastatin, ciclosporin-amlodipin and prednisolon-hydrochlorothiazid include one partner, which most probably is prescribed against a comorbidity. With regard to cancer drugs as a combination partner for possible interactions, cyclophosphamide, rituximab, melphalan and ifosfamid were most frequently involved.

Considering individual patients (Figure 2), a maximum value of 29 drugs with 137 combinations, 15 of which were probable and possible interactions, were reported in one patient. Twenty-seven patients (13.4%) had 50 or more drug combinations. Four patients (2.0%) had 10 and more "likely" interactions and ten patients (5.0%) had 10 and more "possible" or "likely" interactions. Another 23 patients (11.7%) had at least five combinations for which interactions were likely.

Discussion

About half of the patients (47%) in this cohort were at risk of at least one potential drug interaction. Thus, our results reveal a risk that is twice as high as what other authors report [9, 16]. There may be several reasons for this phenomenon. One may be, that with the advances in oncology, more and more patients are undergoing complex treatment regimens. With increasing knowledge, even more fragile and elder patients are treated. As a consequence, more side effects occur and supportive drugs are needed as prophylaxis or for therapy.

In fact, the interactions we found mostly include one supportive drug. Others may arise from drugs for comorbidities. Also these risks will raise as more and more older patients are treated due to the rapidly evolving field of geriatric oncology. Moreover, older patients partly require intensive support therapy [17], which leads to further prescriptions and extends the scope of possible interactions.

With increasing complexity of patient treatment as well as patients having a history of more extensive comorbidities the number of possible drug interaction combinations increases. This makes it nearly impossible to check all possibilities in routine care. In our collective, more than 10% of the patients had 50 or more drug combinations to check.

As our results show, interaction checks are often positive with quite often used combinations. In most of these cases, the physician in charge will decide to prescribe the combination but should be alerted in case of any deterioration in the condition of the patient. In contrast to a systematic check of all possible interactions, two other strategies might help to reduce the risk of interactions.

One strategy might be a more systematic check of all drugs prescribed in an older patient. Drugs that were once prescribed might be stopped if not of high importance. Particularly in patients with low life expectancy, the clinical relevance of optimal adjustment of metabolic disorders, hypertension etc. is to be asked. On the other hand, patients with a high compliance towards this medication, may interpret the loosening of recommendations as a signal of near death. The patient must be thoroughly informed and educated before the decision is made [1] .

While oncological treatment and supportive therapy is ordered by the oncologist, the treatment of chronic comorbidities and intercurrent diseases is mostly done by the family physician or other specialists. The lack of reciprocal information and also insufficient knowledge regarding therapy ordered by other specialists increases the risk of interactions [18]. Thus, the second strategy consists of a strong collaboration between the different physicians and pharmacist as well as other healthcare professionals

For both strategies, the essential step is to increase the awareness of those concerned, including the patient. Patients often do not report on drugs taken on their own account for diverse reasons. Accordingly, physicians should actively address this topic. Patients should be informed by the physician about the risk of interactions and the need to be informed about all changes concerning their therapy. They should be questioned at every contact with their doctor or nurse about their prescribed medication as well as drugs taken on their own account [19]. In two surveys, we found a third of the patients with breast cancer or melanoma undergoing cancer therapy at risk for interactions between some complementary drug and the anticancer drugs [5,15]. For some methods of complementary medicine as Traditional Chinese Medicine with herbs, the rate of patients at risk was nearly 90% [5].

A digital report of all the prescribed medication that could be found on a single health summary would provide further support. First regulatory steps were taken in Germany by the Action Plan for the Improvement of Drug Therapy Safety [20]. Yet, over the counter medication would presumably not be recorded with this method but could be added at pharmacies in case the patient uses them for supply. In case of acquisition from drugstores or the internet, only integrating the patient in keeping the card actual will be successful. As many cancer patients are not so comfortable with IT-based solutions, a uniform medication plan as a paper print might be helpful in case it is kept up to date maybe by the help of the general practitioner. Since 2016 in Germany this plan is provided by law. An electronic file is planned for 2018 [21].

One of the most urgent problems to solve is the evidence grade for most interactions. In fact, an analysis of lists for drug interactions for new oncological drugs revealed highly heterogeneous recommendations for the same drug even in lists provided by the same pharmaceutical company [10]. We also found rather heterogeneous data in the three databases we used. These differences not only point to the lack of reliable databases but more important to the fact, that most data on interactions are derived from preclinical data as clinical studies on interactions are difficult to conduct.

Nevertheless, databases with the best available evidence on interactions may greatly increase patient safety. In a study, a computer based prescription software gave alarm in case of potential interactions. In this study, the number of potential interactions could be reduced significantly [16].

One problem which so far is hard to address is interaction from the combination of several drugs - for example three or more drugs being metabolized by Cytochrome P 450 3A4. While the capacity may be sufficient in a doublet, a triplet or additional intercurrent medication may lead to interactions.

One of the online tools we use is explicitly aimed at patients. This tool is part of the website of a patient journal that is distributed in all pharmacies in Germany for free and which addresses different health issues. The website is easily found in a web-based search [22]. While integrating the patient in interaction checks seems mandatory, web-based tools for self-checks may not only provide advantages. While supporting patients' autonomy and furthering informed consent, the web-based check by the patient himself may result in some danger as the usefulness of the tools relies on their comprehensiveness, on the patient checking for all interactions (which would mean that the patient knows all drugs he gets even those given as co-medication during infusional therapies) and on the patient arriving at a correct interpretation. In case of an interaction warning the patient might decide which drug to omit instead of addressing the physician in charge.

There are several limitations to our study. The most prominent is that we only included patients from one haemato-oncological department. Yet, as this department is one of the Comprehensive Cancer Centers in Germany, it is possible that the rate of disregarded interactions may even be higher in other institutions. The second limitation is that we only used three databases for the interaction check. Yet, the databases we chose have different origins and are available for free for physicians (and the third for patients). Furthermore, there are at least two drugs, which are not given in an outpatient setting: Amphotericin and Anti-T-Lymphocyte Globulin (ATG). While ATG was not a risk factor for interactions, Amphotericin was part of several of the described possible drug pairs with interactions. Another limitation of our work is that we analyzed discharge letters from 2011 and there has been a rapid development of new drugs in the meantime. Yet, there is no evidence that with the new drugs, interactions occur less often. In fact, with more and more longtime oral medication the patient takes at home, the risk of interactions might even be higher as the patient may get more prescriptions for comorbidities and long time side effects.

Funding Statement

None declared

Disclosure:

The authors have declared no conflicts of interest.

References

1. Avorn J, Shrank WH. A substantial cause of preventable illness. *BMJ* 2008. April 08 doi: 10.1136/bmj.39520.671053.94
2. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB et al. Cancer treatment and survivorship statistics *Cancer J Clin* 2014. June 01 doi: 10.3322/caac.21235
3. Simon SR, Gurwitz JH. Drug therapy in the elderly: improving quality and access. *Clin Pharmacol Ther* 2003;73:387–393
4. Chen CC, Cheng SH Potentially Inappropriate Medication and Health Care Outcomes: An Instrumental Variable Approach. *Health Serv Res J* 2015. November 25 doi: 10.1111/1475-6773.12417
5. Loquai C, Dechent D, Garzarolli M et al. Risk of interactions between complementary and alternative medicine and medication for comorbidities in patients with melanoma. *Med Oncol* 2016. April 18 doi 10.1007/s12032-016-0764-6
6. Colalto C. Herbal interactions on absorption of drugs: mechanisms of action and clinical risk assessment. *Pharmacol Res J* 2010. April 22 doi: 10.1016/j.phrs.2010.04.001
7. Shord SS, Shah K, Lukose A. Drug-botanical interactions: a review of the laboratory, animal and human data on 8 common botanicals. *Integr Cancer Ther* 2009; 8(3): 208-227
8. Wong CM, Ko Y, Chan A. Clinically Significant Drug–Drug Interactions Between Oral Anticancer Agents and Nonanticancer Agents: Profiling and Comparison of Two Drug Compendia. *Annals Pharmacother* 2008; 42:1737–1748.
9. Riechelmann RP, Tannock IF, Wang L et al. Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients. *J Nat Cancer Inst* 2007; 99: 592-600

10. You B, You B, Pond G et al. Heterogeneity among lists of cautioned or prohibited drugs in protocols of early-phase oncology trials. *Annals Oncol* 2012; 23:1633-1639
11. WebMD LLC- Medscape Drug Interactionchecker; <http://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>, last assessed 28.11.2017
12. University of Maryland Medical Center - Drug Interaction Tool; <http://umm.edu/health/medical/drug-interaction-tool>, last assessed 28.11.2017
13. Wort & Bild Verlag Konradshöhe GmbH & Co. KG - Apotheken Umschau Wechselwirkungscheck; <http://www.apotheken-umschau.de/Medikamente/Wechselwirkungscheck>, last assessed 28.11.2017
14. Cassileth BR, Lucarelli CD. *Herb-Drug Interactions in Oncology*, BC Decker Inc London, 2003.
15. Zeller T, Muenstedt K, Stoll C et al. Potential interactions of complementary and alternative medicine with cancer therapy in outpatients with gynecological cancer in a comprehensive cancer center. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013; 139:357–365
16. Vecchia S, Orlandi E, Confalonieri C et al. Prevalence study on potential drug–drug interaction in cancer patients in Piacenza hospital’s Onco-Haematology department. *J Oncol Pharm Pract* 2017. January 01 doi: 10.1177/1078155217717324
17. Grunberg S, Clark-Snow RA, Koeller J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: contemporary approaches to optimal management. *Supp Care Cancer* 2010. January 19 doi: 10.1007/s00520-009-0807-z
18. Farley TM, Shelsky C, Powell S et al. Effect of clinical pharmacist intervention on medication discrepancies following hospital discharge. *Int J Clin Pharm* 2014. February 11 doi: 10.1007/s11096-014-9917-x
19. Stevenson FA, Cox K, Britten N et al. A systematic review of the research on communication between patients and health care professionals about medicines: the consequences for concordance. *Health Expect* 2004; 7:235–245.
20. Sommer H, Dwenger A. Der Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS). *Z Evidenz Fortbild Qual Gesundheitswesen* 2016. August 17 doi: 10.1016/j.zefq.2012.10.020

21. Schwenzer S. Der bundeseinheitliche Medikationsplan. *Arzneiverordnung Praxis* 2017; 44:11–18
22. Liebl P, Seilacher E, Koester MJ et al. What cancer patients find in the Internet – the visibility of evidence-based patient information - Analysis of information on German websites. *Oncol Res Treat* 2015. April 14 doi: 10.1159/000381739

Diskussion

In unserer Kohorte hatte beinahe die Hälfte der Patienten ein Risiko für eine Interaktion. Die Patientengruppe bestand vorwiegend aus älteren und multimorbiden Patienten. Diese Patientengruppe ist allein aufgrund der Komorbiditäten ein Risikokollektiv, das einer erhöhten Aufmerksamkeit bedarf. Interaktionen erhöhen das Risiko von unerwünschten Therapiefolgen. Aus den Daten unserer Arbeit lässt sich ableiten, dass ein hoher Anteil der Patienten aus einer stationären hämato-onkologischen Versorgung zu diesem Risikokollektiv zählt und wahrscheinlich bei der medizinisch-medikamentösen Versorgung besonders gut betreut werden muss.

In den von uns erstellten Tabellen der häufigen Interaktionen (Table 2, Table 3) findet man vor allem Kombinationen, die aus Medikamenten der Komorbiditäten und aus Supportiva bestehen, die im klinischen Alltag häufig genutzt werden. In einer alternden Bevölkerung ist davon auszugehen, dass die Häufigkeit dieser Art von Interaktionen in ihrer Anzahl weiter ansteigen wird. Möglicherweise entgehen gerade die (potentiellen) Interaktionen zwischen Supportiva und Medikamenten der Komorbiditäten eher der Aufmerksamkeit im Vergleich zu denen mit der eigentlichen onkologischen Medikation, da die Aufmerksamkeit sich stark auf letztere richtet.

Die Komplexität onkologischer Medikamentenschemata und die steigende Anzahl an Komorbiditäten stellen eine besondere Schwierigkeit in der Übersichtlichkeit der Medikationen dar. Wie unsere Arbeit zeigt, entstehen unzählige Medikamentenkombinationen, die es im Kontext des klinischen Alltags zu überprüfen gilt.

Hier ist ein strukturiertes Vorgehen zur Verbesserung der Situation sinnvoll. Ein wichtiger Schritt hinsichtlich der Reduktion der Wechselwirkungen ist es, die Notwendigkeit aller Medikamente eines Patienten kritisch zu hinterfragen. Bei schwer erkrankten Patienten in einer Situation mit geringer Lebenserwartung rücken vor allem Medikamente, die die aktuell dominierende Krankheit behandeln, in den Vordergrund. In diesem Fall kann die Behandlung einer metabolischen Grunderkrankung (zum Beispiel Blutzuckereinstellung bei einem Diabetes mellitus) möglicherweise vereinfacht werden und weniger streng erfolgen. Wichtig ist es bei

solch einer Umstellung der Medikation, den Patienten in die Entscheidung zu involvieren und ihn gut über die Beweggründe zu informieren.

Die Schärfung des Bewusstseins für Arzneimittelinteraktion auf der Patientenseite kann ebenfalls eine Risikoreduktion bewirken. Patienten sollten informiert werden, neue Verordnungen mit dem Onkologen zu besprechen. In manchen Fällen wird das Potential für Interaktionen durch Eigenmedikationen durch den Patienten unterschätzt. In diesen Fällen ist es eine Aufgabe des Arztes, Risiken zu benennen und alle Medikationen genau abzusprechen. Somit kann dem Patienten das positive Gefühl vermittelt werden, selbst aktiv zu werden und so zusätzlich das Risiko von Interaktionen durch Eigenmedikation zu begrenzen.

Die Zusammenarbeit aller Akteure ist eine unabdingbare Voraussetzung für eine Verringerung von Wechselwirkungen. Zentrales Instrument, um eine bessere Übersicht über alle Medikamente gewinnen zu können, ist ein vollständiger Medikamentenplan, sei er in digitaler oder Printform. Dabei müssen die Medikamente, die vom Patienten im Internet oder in der Apotheke freiverkäuflich zu erwerben sind, ebenfalls mitaufgeführt werden.

Gerade in der Onkologie könnte es wesentlich sein, bei einer multidisziplinären Behandlung festzulegen, wer hauptverantwortlich die Interaktionen klärt. Dies kann der versorgende Apotheker, der Onkologe oder auch der Hausarzt sein, je nachdem, wie das Behandlungssetting aussieht.

Die vorliegende Arbeit hat mehrere Limitationen. Einerseits handelt es sich nur um ein relativ kleines Kollektiv einer Klinik. Andererseits dürfte diese Gruppe sehr gut das Patientengut und die Verschreibungspraxis auch anderer spezialisierter Kliniken widerspiegeln.

Die von uns verwendeten Daten stammen bereits aus dem Jahr 2011 und spiegeln wahrscheinlich nicht nur aktuell verwendete Medikamente wider. Dennoch ist davon auszugehen, dass durch die ansteigende Komplexität der onkologischen Therapien das Risiko an Interaktionen eher weiter ansteigt. In unserer Arbeit wurden drei im Internet freizugängliche Wechselwirkungsrechner verwendet. Ob mit anderen andere Zahlen gefunden worden wären, lässt sich nicht ableiten. Aufgrund der Auswahl sehr

unterschiedlicher Systeme ist jedoch davon auszugehen, dass ein relativ breiter Überblick gewonnen werden konnte.

Eine Schwierigkeit der Arbeit aber auch der realen Versorgung stellen die widersprüchlichen Aussagen bezüglich des Risikos der Interaktion für eine bestimmte Medikamentenkombination in verschiedenen Quellen dar. Tatsächlich fehlt eine valide und evidenzbasierte Wechselwirkungssoftware. Viele Daten stammen aus präklinischen Experimenten und die klinische Relevanz ist unklar. Während man in dieser Situation einer potentiellen aber nur präklinisch untersuchten Interaktion auf ein weniger wichtiges Medikament verzichten wird, wird man bei wesentlichen Medikamenten möglicherweise deren Einsatz nicht vermeiden können und auf die klinische Praxis setzen. Insbesondere bei einer Polymedikation können dann aber doch unerwartete Wechselwirkungen auftreten. Insbesondere durch die immer raschere Entwicklung vieler neuer Medikamente wird es in Zukunft noch schwieriger werden, zeitnah Informationen über Interaktionen zu gewinnen. Datenbanken mit höchstmöglichem Evidenzgrad und klinischer Relevanz wären ein wesentliches Instrument in der Überprüfung der Arzneimittelinteraktionen.

Schlussfolgerung

Allen Beteiligten eines medikamentösen Therapiekonzepts sollte das Risiko auf etwaige Interaktionen bekannt sein.

Wie oben aufgeführt muss ein mehrstufiges Konzept bestehend aus der Medikamentenliste als zentrales Target mit den Akteuren Patient, Ärzte und Pharmazeuten routinemäßig eingeführt werden. Der Patient sollte jede Einnahme eines neuen Medikaments mit seinem behandelnden Onkologen absprechen, auch in dem Gebiet der Selbstmedikation besteht ein Risiko für unentdeckte Interaktionen, da einige Supportiva zum Beispiel pflanzlichen Ursprungs von einigen Patienten in ihrem Wechselwirkungspotential unterschätzt werden.

Des Weiteren bedarf es eines zuverlässigen, aktuellen Software-Tools, das durch die Interaktion von Ärzten und Pharmazeuten ergänzt werden sollte. Aktualität ist aufgrund der raschen Entwicklung in der Onkologie unabdingbar aber zugleich tragendes Problem in der Gestaltung einer Wechselwirkungssoftware. Hier muss die

Patientensicherheit durch aufmerksames Beobachten der Ärzte und Mitteilen der Patienten über jeder Veränderung des Gesundheitszustandes gewährleistet werden.

Auch die pharmakologische Hilfe ist in diesem Umfeld sehr wichtig. Mediziner sollten Pharmazeuten bei Unsicherheiten bezüglich einer Medikamenteinteraktion konsultieren und so aktuelle Informationen über eventuelle Nebenwirkungen eines Medikaments erhalten.

Anhang

Figure 1: Evaluation of the interaction values of all combinations

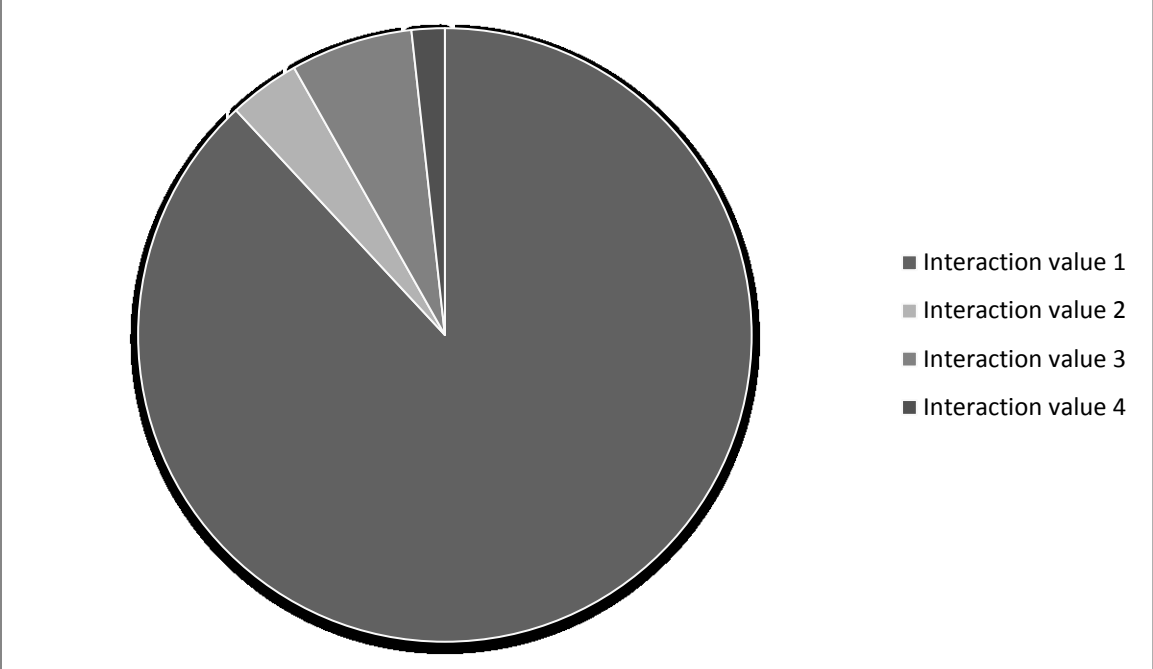


Table 1: Demographic data (N=202)

		Number of patients (%)
Gender	Male	129 (63.9)
	Female	73 (36.1)
Age	Mean age	56.2 years
	Range	26-82 years
Type of cancer	Acute myeloblastic leukemia	43 (21.3)
		26 (12.9)
	Diffuse large B-cell lymphoma	
	Multiple myeloma	15 (7.4)
	Acute lymphoblastic leukemia	14 (6.9)
	Chronic lymphocytic leukemia of B-cell type	7 (3.5)
	Myelodysplastic syndrome	5 (2.5)
	Acute myelomonocytic leukemia	5 (2.5)
	Leukemia, unspecified	4 (2.0)
	Lymphoblastic lymphoma	3 (1.5)
	Others	3 (1.5)
Comorbidities¹	Arterial hypertension	50 (24.8)
	Diabetes mellitus type 2	31 (15.3)
	Hyper- or hypothyreoidosis	18 (8.9)
	Coronary heart disease/infarction	16 (7.9)
	Cardial arrhythmia	10 (5.0)
	Leg vein thrombosis ²	9 (4.5)
	Aortic valve insufficiency or stenosis	9 (4.5)
	Asthma bronchiale/ Chronic obstructive lung disease	8 (4.0)
	Hypertensive heart disease	8 (4.0)
	Penicillin allergy	5 (2.5)
	Mitral regurgitation	5 (2.5)
Hyperlipidemia	4 (2.0)	

	Osteoporosis	4 (2.0)
	Colitis ulcerosa	4 (2.0)
	Chronic cardiac insufficiency	4 (2.0)
	Peripheral arterial occlusive disease	3 (1.5)
	HIV Infection	2 (1.5)
	Cholezystolithiasis	3 (1.5)
	Benign hyperplasia of the prostate	3 (1.5)
	Prostate hyperplasia	3 (1.5)
	Nephrolithiasis	2 (1.0)
	Viral hepatitis B	2 (1.0)
	Apoplexy	2 (1.0)

¹Comorbidities with a rate 1% and more not due to the malignancy or its treatment

²Genesis may be due to the malignancy or to some other reason; thrombosis of arm veins or vena subclavia were attributed to the malignancy as all patients at a central venous catheter

Table 2: Twenty most frequent combinations with interaction value 2 (possible)

	Combination	Frequency	Type of interaction
1	Mycophenolatmofetil-Aciclovir	12	i1 Clearance
2	Dexamethason-Pantoprazol	11	d2 CYP3A4
3	Dexamethason-Amphotericin	9	unspecified
4	Mycophenolatmofetil-Pantoprazol	8	d1 gastric pH
5	Ciclosporin-Ranitidin	7	unknown
6	Prednisolon-Calcium	4	d2 Elimination
7	Mycophenolatmofetil-Natrium	4	d1 gastric pH
8	Cyclophosphamid-Allopurinol	3	i1 metabolism
9	Vincristin-Prednisolon	3	d1 CYP3A4
10	Ciclosporin-Fluconazol	3	i1 CYP3A4
11	Sorafenib-Levofloxacin	2	i QTc Intervall
12	Dexamethason-Imatinib	2	d2 CYP3A4
13	Dexamethason-Prednisolon	2	d2 CYP3A4
14	Prednisolon-Levofloxacin	2	i1+2
15	Prednisolon-Ciclosporin	2	i1 CYP3A4 + MDR1
16	Prednisolon-Hydrochlorothiazid	2	pharmacodynamic synergism
17	Ciclosporin-Levofloxacin	2	i2 unspecified
18	Prednisolon-Fluconazol	2	i1 CYP3A4
19	Mycophenolatmofetil-Levonorgestrel	2	d2 unspecified interaction
20	Vincristin-Simvastatin	2	i1 MDR1

i-increase of 1-medication 1, 2-medication 2

d-decrease of 1-medication 1, 2-medication 2

Table 3: Twenty most frequent combinations with interaction value 3 (likely)

	Combination	Frequency	Type of interaction
1	Ciclosporin-Cotrimoxazol	22	d1 unknown +hyperkalemia
2	Methotrexat-Pantoprazol	18	i1 Clearance
3	Mycophenolatmofetil-Ciclosporin	13	immunosuppressive effects
4	Ciclosporin-Mycophenolatmofetil	12	i2 MDR1
5	Ciclosporin-Metronidazol	11	i1 CYP3A4
6	Rituximab-Amphotericin	11	nephrotoxicity and/or ototoxicity
7	Ciclosporin-Pantoprazol	10	Either increases toxicity of the other
8	Melphalan-Ciclosporin	9	I toxicity of ciclosporin
9	Antithymozytenglobulin-Ciclosporin	8	Immunosuppressive effects
10	Ciclosporin-Prednisolon	8	i2 CYP3A4+MDR1
11	Ciclosporin-Metoclopramid	8	i1 GI absorption
12	Ciclosporin-Amlodipin	8	i1 unspecified
13	Mycophenolatmofetil-Calcium	6	d1 gastric pH
14	Dexamethason-Levofloxacin	6	both increase other+tendon rupture
15	Dexamethason-Enoxaparin	5	d2 blood coagulability
16	Dexamethason-Simvastatin	4	d2 CYP3A4+ i1 MDR1
17	Ciclosporin-Levothyroxin	4	i2 unknown
18	Methotrexat-Allopurinol	4	d1unknown
19	Prednisolon-Amphotericin	4	unspecified
20	Ciclosporin-Budesonid	4	i2 CYP3A4

i-increase of 1-medication 1, 2-medication 2

d-decrease of 1-medication 1, 2-medication

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof Dr Jutta Hübner

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.



Frankfurt, den 21.09.2020