

# Kanser Tedavisinde Olası İlaç Etkileşmelerinin Toksikolojik Sonuçları

## Toxicological Outcomes of Possible Drug Interactions in Cancer Therapy: Review

Songül ÜNÜVAR,<sup>a</sup>  
Gönül ŞAHİN,<sup>b</sup>  
Terken BAYDAR<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Farmakoloji AD,  
İnönü Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Malatya

<sup>b</sup>Toksikoloji AD,  
Doğu Akdeniz Üniversitesi  
Eczacılık Fakültesi,  
Gazi Mağusa, K.K.T.C.

<sup>c</sup>Toksikoloji AD,  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Ankara

Geliş Tarihi/Received: 19.10.2012  
Kabul Tarihi/Accepted: 14.02.2013

Yazışma Adresi/Correspondence:

Terken BAYDAR  
Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi,  
Toksikoloji AD, Ankara,  
TÜRKİYE/TURKEY  
tbaydar@hacettepe.edu.tr

**ÖZET** İlaç-ilaç etkileşmeleri sonucu hayati önemi olan ilaçların etkinliğinin azalması, ilaç etkinliğindeki azalmaya bağlı olarak hastalığın kontrol altına alınmaması veya ilaç etkinliğindeki aşırı artış sonucu tehdit edici toksik etkilerin görülmesi, vücut homeostazının bozulması veya organ fonksiyonlarındaki ani değişimler gibi advers etkiler, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenleridir. Özellikle kanser hastaları, bu tür etkileşmeler açısından büyük bir risk altındadır, çünkü sitotoksik kemoterapi, hormon ilaçları ve destekleyici bakım ilaçları dâhil, genellikle birden fazla ilaç almaktadır. Kemoterapötik ilaçların terapötik indekslerinin dar olması, polifarmasi uygulamaları ve olası organ işlev bozuklukları nedenleriyle, ilaç-ilaç etkileşmeleri özellikle onkoloji kliniklerinde, tedavi etkisinde azalma ve/veya advers etkilerde artış veya herhangi bir beklenmeyen yanıt(lar) gibi klinik sonuçlara yol açabilir. Ayrıca, kanser hastalarının çoğu yaşlıdır ve bu hastaların kardiyovasküler, gastrointestinal ve romatizmal hastalıklar gibi kansere eşlik eden hastalıkları için de ilaç gereksinimleri vardır. Daha da önemlisi, yaşla ilişkili olarak karaciğer ve renal fonksiyonlardaki azalmaya bağlı azalmış ilaç metabolizması ve atılımı, ilaçların olası toksisite potansiyelini artırır. İlaç-ilaç etkileşmelerinin tümü öngörülebilir olmayabileceği gibi, öngörülebilirler de her zaman önlenemez olmayabilir. Ancak, bu etkileşme potansiyelleri konusundaki farkındalığı artırarak, sağlık çalışanlarının uygun ilaç seçimi ve aynı zamanda etkileşim belirtilerinin takibi ile riski en aza indirmek mümkündür. Bu çalışmada, istenmeyen ilaç etkileşmeleri konusunda riski tanımlamak ve azaltmak için sağlık çalışanlarına yardımcı olacağı düşünülebilir, kanser tedavisinde kullanılan kemoterapötik ve destekleyici ilaçlar arasındaki en önemli ve en sık görülen ilaç-ilaç etkileşmelerini derledik.

**Anahtar Kelimeler:** İlaç etkileşimleri; polifarmasi; yaşlı; reçeteler; ilaç toksisitesi

**ABSTRACT** Adverse reactions such as decrease the effectiveness of drugs that are of vital importance, failure to control the disease due to decreased drug effectiveness or deemed threatening toxic effects as a result of excessive increase in drug effectiveness, disruption of body homeostasis or sudden changes in organ functions related to drug-drug interactions are a major causes of morbidity and mortality. Especially, cancer patients are at particularly high risk of such interactions because they commonly receive more than one medication, such as cytotoxic chemotherapy, hormonal agents and supportive care drugs. Drug-drug interactions can lead to adverse clinical outcomes such as decreased therapeutic effect and/or increased adverse effects, or any improbable response(s) particularly in oncology clinics, because of the narrow therapeutic index of chemotherapeutic agents, polypharmacy, and also possible organ dysfunctions. In addition, the majority of cancer patients is elderly, therefore requires medications for co-morbid conditions such as cardiovascular, gastrointestinal, and rheumatologic diseases. Furthermore, the age-related decline in the metabolism and excretion of drugs due to reduced hepatic and renal functions cause an increased toxicity potential of the drugs. Not all drug-drug interactions can be predicted, and those that are predictable are not always avoidable. However, increased awareness of the potential for these interactions will allow health care providers to minimize the risk by choosing appropriate drugs and also by monitoring for signs of interaction. We have reviewed the major and most common drug-drug interactions between chemotherapy and supportive-care drugs in cancer treatment, with the intent of helping health-care professionals to recognize and reduce the risk of harmful drug interactions.

**Key Words:** Drug interactions; polypharmacy; aged; prescriptions; drug toxicity

**G** enel olarak ilaç-ilaç etkileşmeleri, iki veya daha fazla ilacın birlikte kullanılması sonucu, bir ilacın diğerinin etkisini değiştirir. İlaça yanıtın azalması veya artması ile sonuçlanan etkileşmeler, tedavide planlanan uygulamalar dışında, istenmeyen durumlardır. Bu istenmeyen durumlar, genellikle ya hastaların hekime danışmadan bilinçsizce ilaç kullanımlarından ya da hekimin önerilerine uymamalarından veya hekimlerin bilgi eksiklikleri veya hataları ile dikkatsiz uygulamalardan kaynaklanabilir. Altta yatan mekanizmaya bağlı olarak, ilaç-ilaç etkileşmeleri farmakodinamik, farmakokinetik ve farmasötik ilaç etkileşmeleri olmak üzere üç gruba ayrılır.<sup>1,2</sup>

Güvenlik aralığı, diğer bir deyişle terapötik indeksi dar ilaçlar ile olan ilaç etkileşmeleri klinik açıdan daha önemlidir. Terapötik indeksleri dar olan antineoplastikler hayati öneme sahip ilaçlardır ve bu ilaçlarla olan ilaç etkileşmeleri ayrı bir önem arz eder. Farmakokinetik ve/veya farmakodinamiklerindeki küçük değişiklikler bile tedavi etkinliğinin düşmesi veya toksisite riskinin artması gibi istenmeyen durumlara neden olur.<sup>3</sup>

Kanser hastaları antineoplastik ajanların yanı sıra, özellikle hastalığın son evrelerinde kansere eşlik eden diğer hastalıklar için de ilaç ve/veya destekleyici tedaviler almak zorunda kalırlar. Bu çoklu ilaç tedavileri sonucunda, etkileşme potansiyeli yüksek olan ilaçların birlikte kullanılması kaçınılmaz hale gelir.<sup>1,3</sup> Kanser hastalarında farmakokinetik değişiklikler hakkında farklı sonuçlar bulunmakla birlikte, bu hastalarda böbrek ve karaciğer yetmezliğine, serum protein düzeylerindeki değişikliğe bağlı olarak ilaç kinetiğinin değiştiği ve kullanılan ilaçlara/desteğe bağlı toksisite potansiyelinin arttığı bilinmektedir.<sup>1</sup>

Tüm kanser olgularının %60'ını 65 yaş ve üzeri hastalar oluşturmaktadır. Dolayısıyla, kanser tedavisinde özellikle geriatric grup ayrı bir önem teşkil eder.<sup>4</sup> Kansere bağlı ölümlerin %69'u da yine geriatric grubunda görülmektedir.<sup>4,5</sup> Yaşlılarda ilaç metabolizması ve atılımı değişmiştir; kardiyovasküler, gastrointestinal, böbrek ve romatizma hastalıklarının bir veya daha fazlasının kanserle eş zamanlı görülme olasılığı vardır ve dolayısıyla çoklu ilaç kullanımı yaygındır.<sup>3</sup> Diğer taraftan, sitokrom P450 (SİTP450, CYP450) izoenzimlerindeki genetik po-

limorfizm nedeni ile gözlenmesi olası ilaç-ilaç etkileşmeleri de önemlidir. Hızlı ve yavaş metabolize edicilerde, farmakodinamiğin değişmesi sonucu ilaç etkileşmelerinden kaynaklı sorunlar yaşanır.<sup>3,6</sup>

Yapılan bir klinik çalışmada, yaş aralığı 70-90 arasında olan kanser hastalarında, antineoplastiklerle birlikte en çok kardiyovasküler ve gastrointestinal sistem ilaçlarının reçete edildiği belirlenmiştir. Bunun yanı sıra, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde kullanılan diüretiklerin ve gastrointestinal sistem ilaçlarının antineoplastiklerle etkileşmelerinin önlenebilir etkileşmeler arasında yer aldığı da öne sürülmüştür. Klinikte en sık reçete edilen ilaçlar arasında karboplatin, paklitaksel ve 5-florourasil ilk sıralarda yer almaktadır. Onkoloji kliniklerinde 10'dan daha fazla ilacı birlikte kullanan geriatric kanser hastaları bulunmaktadır. Bu ilaçlardan dört veya beşini kemoterapi için, diğerlerini ise yaşa bağlı gelişen hastalıklar için kullanmaktadırlar.<sup>7</sup> Ülkemizde de durum farklı değildir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Geriatric Ünitelerinde 1.253 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada; her bir hastanın poliklinik ziyareti öncesinde ortalama 3,79 sayıda ilaç kullandığı, poliklinik değerlendirmesi sonrasında ise hastaya ortalama 6,13 sayıda ilaç önerildiği saptanmıştır.<sup>8</sup> Ayrıca, yapılan bir diğer çalışmada ise yaşlıların %52,6'sının ilaç alımlarında doktor önerisine bağlı kaldığı belirlenmiştir.<sup>9</sup> Otuz milyonun üzerinde geriatric kanser hastasının değerlendirildiği bir çalışmada, bu hastaların 7 milyonunda etkileşmelerin ciddi sonuçlara neden olacağı bildirilmiştir. Antineoplastiklerle birlikte gastrointestinal antispazmodiklerin en sık reçete edilen ve en şiddetli yan etkilerin gözlemlendiği ilaç grubu olduğu öne sürülmüştür. Diazepam ve flurazepam gibi uzun etkili benzodiazepinlerin de etkileşmeler açısından risk teşkil ettiği bulunmuştur.<sup>10</sup> Altmış beş yaş üzeri ölüm nedenleri arasında kanser ikinci sıradadır. Toksikite yönünden güvenli olduğu için tedaviye düşük doz ile başlayıp, yavaş doz artırımını yöntemi uygulanabilir. Fakat bunun sakıncası, düşük dozun düşük yanıtı neden olması ve erken direnç gelişimi gözlenebilmesidir. Bu nedenle alternatif ilaç seçimleri daha uygun olur. Örneğin; sisplatin yerine karboplatin, adriamisin yerine epirubisin veya lipozomal formülasyonların seçilmesi, hematopoie-

tik büyüme faktörlerinin, sitoprotektif ajanların kullanımı gibi alternatifler uygulanabilir.<sup>11</sup>

Bu çalışmada, ilaç-ilaç etkileşmelerinin temel ilkeleri göz önünde bulundurularak, özellikle anti-neoplastik ilaçlar kullanılırken eşzamanlı kullanımında dikkat edilmesi gereken bazı ilaç gruplarının olası etkileşmeleri ve sonuçları üzerinde durulmuştur. Klinik açıdan önemli ilaç etkileşmeleri ay-

rıca, Tablo 1'de, uygulamalarda kullanılmak üzere özetlenmiştir).

## ANTİKONVÜLSAN VE ANTİEPİLEPTİK İLAÇLAR

Kanser ve kanser tedavisinin neden olduğu komplikasyonların en sık görülenlerinden biri nöbetlerdir ve bu nedenle antikonvülsan ilaç kullanımı kanser

**TABLO 1: Önemli antineoplastik ilaç etkileşmelerine örnekler.**

Antineoplastik ilaç	Etkileştiği ilaç (grubu)	İstenmeyen etki/toksik sonuç	Öneri
Antrasiklinler	Aprepitant (2)	Antrasiklinlerin serum düzeylerinde artış ve toksisite	Alternatif bir antiemetik kullanılmalı
	Azol antifungaller (2)	Antineoplastik ilacın toksisitesinde artış	Ekinokandin antifungaller veya amfoterisin B formülasyonları kullanılmalı
	Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital (2)	Antineoplastik ilacın etkinliğinde azalma	SİT enzimlerini indüklemeyen antikonvülsanlar kullanılmalı
	Siklosporin (12)	Antrasiklinlerin serum düzeylerinde artış	Siklosporinlere alternatif tercih edilmeli
Azatioprin	Allopürinol (2, 12, 17, 18)	Azatioprin klerensinde azalma, hematolojik komplikasyonlarda artış, miyelosupresyon	Allopürinole alternatif kullanılmalı
	Trimetoprim-sulfametoksazol (17)	Nötropeni, trombositopeni	Alternatif antibiyotikler kullanılmalı
	Varfarin (17, 24)	Varfarinin etkisinde azalma	Varfarin dozu ayarlanmalı
Bleomisin	Fenitoin (12, 13)	Fenitoin plazma konsantrasyonunda azalma	Alternatif bir antikonvülsan kullanılmalı
Busulfan	Asetaminofen (6)	Busulfan serum düzeylerinde artış	İki ilaç arasında en az 72 saat geçmeli
	Azol antifungaller (6)	Antineoplastik ilacın toksisitesinde artış	Ekinokandin grubu antifungaller veya amfoterisin B formülasyonları kullanılmalı
	Fenitoin (6)	Busulfan serum düzeylerinde azalma	Farklı bir antikonvülsan tercih edilmeli
	İtrakonazol, ketokonazol (6, 12, 18)	Busulfanın serum düzeylerinde artış	Kombinasyon kesilmesi, flukonazol alternatif kullanılabilir
	Metronidazol (6, 12)	Busulfanın serum düzeylerinde artış	Metronidazol kesilmeli
Deksametazon	Aprepitant (2, 14)	Serum deksametazon düzeylerinde artış	Alternatif başka bir antiemetik kullanılmalı
	Fenitoin (1)	Fenitoin düzeylerinde değişiklikler	Fenitoin düzeyleri izlenmeli
	Kaptopril (28)	Kan basıncında düşme	Kan basıncı izlenmeli
Doksifluridin	Fenitoin (3, 13)	Fenitoin intoksikasyonu	Fenitoin düzeyleri izlenmeli
Doksorubisin	Atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, sakonavir, tipranavir (12)	Doksorubisin toksisitesinde artış	Serum doksorubisin düzeyleri izlenmeli
Etoposid	Fenitoin (13)	Fenitoin plazma konsantrasyonunda azalma	Farklı bir antikonvülsan tercih edilmeli
	Karbamazepin, fenitoin, fenobarbital (12)	Serum karbamazepin, fenitoin, fenobarbital düzeylerinde azalma	Antiepileptiklerin serum düzeyleri izlenmeli
	Prednizon (2)	Etoposid klerensinde artış	Etoposid dozu ayarlanmalı
	Siklosporin (12)	Etoposid serum düzeylerinde artış	İntravenöz etoposid dozu azaltılmalı
5-Florourasil	Antasitler (Al ve Mg içeren) (3)	Kapesitabin biyoyararlanımında artış	Kapesitabin düzeyleri izlenmeli
	Fenitoin (3, 12, 13, 30)	Fenitoin intoksikasyonu	Serum fenitoin düzeyleri izlenmeli
	Folik asit (12)	5-florourasil aktivitesinde azalma, bazı olgularda aktivitede artış	Birlikte kullanımından kaçınılmalı
	Losartan (30)	Aktif metabolitine dönüşümünün engellenmesi	Birlikte kullanımından kaçınılmalı
	Metronidazol (3, 12)	Florourasil toksisitesi	Metronidazole alternatif kullanılmalı, hematolojik durum izlenmeli
	Simetidin (3)	5-florourasil atılımında azalma	5-florourasil düzeyleri izlenmeli
	Tiyazidler (3)	Miyelosupresyon	Tiyazidlere alternatif tercih edilmeli
	Varfarin (3, 30)	Ciddi kanamalar	Protrombin süresi izlenmeli

devamı →

**TABLO 1: Önemli antineoplastik ilaç etkileşmelerine örnekler (devamı).**

Antineoplastik ilaç	Etkileştiği ilaç (grubu)	İstenmeyen etki/toksik sonuç	Öneri
İfosfamid	Aprepitant (2)	İfosfamid toksisitesi	Alternatif bir antiemetik kullanılmalı
	Fenitoin, karbamazepin, fenobarbital (2)	Antineoplastik ilacın etkinliğinde azalma	SİT enzimlerini indüklemeyen antikonvulsanlar kullanılmalı
İmatinib	Asetaminofen (6)	Hepatotoksik etkilerde artış	Kombine kullanılmamalı
	Atorvastatin, simvastatin (12)	Serum statin düzeylerinde artış	Atorvastatine veya simvastatine alternatif kullanılmalı
İrinotekan	Klaritromisin, eritromisin, itrakonazol, ketokonazol, vorikonazol (3, 12)	İrinotekanın aktif metabolitinin etkinliğinde artış	SİT3A4 inhibitörüne alternatif kullanılmalı
	Karbamazepin, deksametazon, fenitoin, hiperikum, fenobarbital, primidon, rifabutin, etkinliğinde azalma rifampin (3, 12)	İrinotekanın aktif metabolitinin	Alternatif bir SİT3A4 inhibitörü kullanılmalı
Kapesitabin	Fenitoin (12)	Serum fenitoin düzeylerinde artış	Serum fenitoin düzeyleri izlenmeli
	Varfarin (18, 23, 30)	Varfarinin antikoagülan etkisinde artış	Heparin alternatif kullanılabilir
Karboplatin	Aminoglikozidler (6)	İşitme kaybı	Alternatif bir ilaç kullanılmalı
	Fenitoin (6, 12)	Karboplatin düzeylerinde artış	Karboplatin düzeyleri izlenmeli
Karmustin	Fenitoin (6, 12, 13)	Fenitoin düzeylerinde azalma	Fenitoin dozu ayarlanmalı
	Simetidin (12)	Serum karmustin düzeylerinde artış	Simetidine alternatif tercih edilmeli
Kladribin	Lamivudin, emtrisitabin (20)	Kladribinin terapötik etkinliğinde azalma	Lamivudin, emtrisitabin kombinasyonundan kaçınılmalı
Merkaptopürin	Allopürinol (2, 12, 18)	Merkaptopürinin klerensinde azalma, miyelosupresyon	Allopürinole alternatif kullanılmalı, merkaptopürinin dozu azaltılmalı
Metotreksat	Amfoterisin B (2)	Nefrotoksosite	Ekinokandin antifungaller kullanılmalı
	Aminoglikozidler (3)	Metotreksatın plazma düzeylerinde artış	Metotreksat dozu azaltılmalı
Anyon deęiřtirici reçineler (kolestiramin, kolestipol, vb.) (3)	Metotreksat etkinliğinde azalma	Metotreksat düzeyleri izlenmeli	
	Asiklovir (2)	Nefrotoksosite	Mümkünse kombine kullanılmamalı
Asparaginaz (3)	Antineoplastik aktivitede azalma	Kombinasyondan kaçınılmalı veya serum metotreksat düzeyleri izlenmeli	
Aspirin (12)	Aspirin, metotreksatın serum düzeyini artırır	Kombine kullanılmamalı	
Azatioprin (3)	Hepatotoksosite	Kombinasyondan kaçınılmalı veya karaciğer fonksiyonları izlenmeli	
Fenitoin (12, 13)	Fenitoin plazma konsantrasyonunda azalma	Fenitoin plazma konsantrasyonu izlenmeli	
Fenobarbital (12)	Serum fenobarbital düzeylerinde azalma	Serum fenobarbital düzeyleri izlenmeli	
Folik asit (2)	Metotreksatın etkinliğinde azalma	Metotreksat dozu ayarlanmalı	
Karbamazepin (12)	Serum karbamazepin düzeylerinde azalma	Serum karbamazepin düzeyleri izlenmeli	
Klorokin (3)	Serum metotreksat düzeylerinde azalma	Kombine kullanılmamalı	
Leflunomid (3)	Hepatotoksosite	Karaciğer fonksiyonları izlenmeli	
Lökooverin (folinik asit) (3)	Metotreksatın etkinliğinde azalma	Kombine kullanılmamalı	
NSAİİ'ler (2, 3, 12, 18, 25)	Akut nefrotoksik etkilerde artış, metotreksat serum düzeylerinde artış	Kombinasyondan kaçınılmalı veya metotreksatın yan etkileri ve böbrek fonksiyonları izlenmeli, eğer gerekli ise ağrı için opioidler kullanılmalı	
Omeprazol (2)	Metotreksatın eliminasyonunda azalma	Metotreksat düzeyleri izlenmeli	
Para amino benzoik asit (PABA) (18)	PABA, metotreksatın toksisitesini artırır	Kombinasyondan kaçınılmalı	
Penisilinler (amoksisilin, mezlosilin, penisilin G, penisilin V, piperasilin, tikarsilin) (2, 3, 18)	Metotreksatın atılımında azalma ve toksik etkilerde artış	Penisilin grubu olmayan alternatif bir antibiyotik kullanılmalı	
Probenesid (2, 3, 12, 25)	Probenesid, metotreksatın toksisitesini artırır	Metotreksatın yan etkileri ve böbrek fonksiyonları izlenmeli	
Prokרבазин (3)	Nefrotoksosite	Renal fonksiyonlar izlenmeli, iki ilaç en az 72 saat ara ile kullanılmalı	
Proton pompa inhibitörleri (2, 3)	Serum metotreksat düzeylerinde artış	Ranitidin veya sukralfat kullanılmalı veya 2 saat ara ile ilaçlar alınmalı	

devamı →

NSAİİ: Nonsteroid antiinflatuar ilaç.

**TABLO 1: Önemli antineoplastik ilaç etkileşmelerine örnekler (devamı).**

Antineoplastik ilaç	Etkileştiği ilaç (grubu)	İstenmeyen etki/toksik sonuç	Öneri
	Retinoidler (asitretin etretinat, izotretinoin, vb.) (3)	Hepatotoksisite	Kombine kullanılmamalı
	Salisilatlar (25)	Metotreksatın atılımının engellenmesi	Kombinasyondan kaçınılmalı
	Siklosporin (3, 12)	Her iki ilacın da serum düzeylerinde artış	Metotreksatın yan etkileri izlenmeli, serum siklosporin düzeyleri ve böbrek fonksiyonları izlenmeli
	Sisplatin (2)	Nefrotoksisite	Metotreksat düzeyleri izlenmeli
	Sitarabin (2)	Metotreksatın etkisinde artış	Kombine kullanılmamalı
	Sülfizoksazol (2)	Metotreksatın serum düzeyinde artış	Metotreksat düzeyleri izlenmeli
	Sülfonamidler (3)	Sülfonamidler metotreksatı plazma proteininden serbestleştirerek serum metotreksat konsantrasyonunu artırır	Eğer metotreksat toksisitesi oluşursa lökoverin verilmeli
	Sülfonamidler (sülfametazol, sulfametoksazol, sülfasalazin) (3, 18)	Metotreksatın renal klerensinde azalma, miyelotoksisite, hepatotoksisite	Karaciğer fonksiyonları izlenmeli
	Teofilin (3)	Teofilin düzeylerinde artış	Teofilin düzeyleri izlenmeli
	Tetrasiklinler (3)	Hematolojik ve gastrointestinal toksisite	Metotreksat düzeyleri izlenmeli
	Trimetoprim, sulfametoksazol (2, 12, 20)	Metotreksatın toksik etkilerinde artış	Trimetoprime alternatif kullanılmalı
	Valproik asit (2, 12)	Valproik asit absorpsiyonunda azalma	Enzim induksiyonu yapmayan antikonvülsanlar kullanılmalı; serum valproik asit konsantrasyonları izlenmeli
	Spirolonaktin (12)	Mitotanın etkisinde azalma	Kombinasyondan kaçınılmalı veya serum spironolaktin düzeyleri izlenmeli
	Karboplatin (3)	Ölüm	Kombine kullanılmamalı
	Aprepitant (2, 6)	Siklofosamid toksisitesi	Alternatif bir antiemetik kullanılmalı
	Fenobarbital, fenitoin, karbamazepin (2, 12)	Siklofosamidin aktif metabolitinin konsantrasyonunda azalma	SİT enzimlerini indüklemeyen antikonvülsanlar kullanılmalı
Siklofosamid	Proklorperazin (2)	Siklofosamidin biyoyararlanımında azalma	Siklofosamid dozu ayarlanmalı
	Siklosporin (6, 12)	Serum siklosporin konsantrasyonlarında azalma	Serum siklosporin düzeyleri izlenmeli
	Varfarin (18)	Varfarinin antikoagülan etkisinde artış	Kombine kullanılmamalı
Siklosporin	Diltiazem (29)	Serum siklosporin düzeylerinde azalma	SİT inhibisyonu yapmayan antihipertansifler kullanılmalı
	Vorikonazol, flukonazol, ketokonazol (2, 3, 6, 29)	Serum siklosporin konsantrasyonlarında artış	Siklosporin dozu %30-50 azaltılmalı
Sirolimus	Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol, vorikonazol (6, 18)	Sistemik toksik etki riskinde artış	Alternatif antifungal ilaçlar kullanılmalı
Sisplatin	Amfoterisin B (2)	Şiddetli hematüri ve ölüm	Ekinokandin antifungaller kullanılmalı
	Aminoglikozid antibiyotikler (2)	Yan etkilerde artış	Alternatif antibiyotikler kullanılmalı
	Asiklovir (2)	Nefrotoksik etkiler	Mümkünse kombine kullanılmamalı
	Fenitoin (12, 13)	Fenitoin plazma konsantrasyonunda azalma	Alternatif kullanılmalı
	Proklorperazin (2)	Sisplatin biyoyararlanımında azalma	Sisplatin dozu ayarlanmalı
	Valproik asit (2, 12, 13)	Hematotoksik etkilerde artış	Serum valproik asit düzeyleri izlenmeli
Sitotoksik ajanlar	Fenitoin (12)	Serum fenitoin düzeylerinde azalma	Fenitoin düzeyleri izlenmeli
	Karbamazepin (12)	Serum karbamazepin düzeylerinde azalma	Serum karbamazepin düzeyleri izlenmeli
	Kumarinler (asenokumarol, fenprokumon, varfarin) (12)	Kumarinin etkisinde azalma veya artış	Kumarine alternatif kullanılmalı, kumarin düzeyleri takip edilmeli
	Valproik asit (12)	Serum valproik asit düzeylerinde azalma	Valproik asit düzeyleri izlenmeli
Tamoksifen	Fenitoin (13)	Fenitoin intoksikasyonu	Kombine kullanılmamalı
	Kumarinler, asenokumarol, fenprokumon, varfarin (12)	Kumarinin etkisinde artış	Serum ilaç düzeyleri izlenmeli
	Östrojenler (12)	Her iki ilacın da etkisinde azalma	Kombinasyondan kaçınılmalı
	Paroksetin, fluoksetin, sertralın, sitalopram (12)	Tamoksifenin aktif metabolitinin serum düzeylerinde azalma	Eğer mümkünse kombinasyondan kaçınılmalı veya alternatif bir seçici serotonin geri alım inhibitörü kullanılmalı (Fluvoksamin)

devamı →

**TABLO 1: Önemli antineoplastik ilaç etkileşmelerine örnekler (devamı).**

Antineoplastik ilaç	Etkileştiği ilaç (grubu)	İstenmeyen etki/toksik sonuç	Öneri
Tamoksifen, toremifen	Tiyazidler (3)	Hiperkalsemi	Kalsiyum düzeyleri takip edilmeli
Takrolimus	Vorikonazol, flukonazol, ketokonazol (2, 6)	Serum takrolimus konsantrasyonlarında artış	Takrolimus düzeyleri izlenmeli
Tegafur	Fenitoin (3, 12, 13)	Serum fenitoin düzeylerinde artış	Fenitoin düzeyleri izlenmeli
Temsirolimus	Klaritromisin, eritromisin, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol (12)	Temsirolimus serum düzeylerinde artış	SIT3A4 inhibitörüne alternatif kullanılmalı veya temsirolimusun dozu azaltılmalı
	Karbamazepin, deksametazon, fenitoin, hiperikum, fenobarbital, primidon, rifabutin, rifampin (12)	Temsirolimus serum düzeylerinde azalma	SIT3A4 inhibitörüne alternatif kullanılmalı veya temsirolimusun dozu azaltılmalı
Teniposid	Karmazepin, fenitoin, fenobarbital (12)	Karbamazepin, fenitoin ve fenobarbitalin serum düzeylerinde azalma	Antiepileptik ilacın serum düzeyleri izlenmeli
Tirozin kinaz inhibitörleri	Antasitler (2, 12)	Tirozin kinaz inhibitörünün absorpsiyonunda azalma	İki saatlik ara ile dozlar bölünmeli
	Karbamazepin, deksametazon, fenitoin, fenobarbital, rifampin, rifabutin, hiperikum (2, 12)	Tirozin kinaz inhibitörünün serum düzeylerinde azalma	SIT3A4 inhibitörüne alternatif kullanılmalı veya tirozin kinaz inhibitörünün dozu artırılmalı
	Klaritromisin, eritromisin, itraconazol, ketokonazol, vorikonazol (12)	Tirozin kinaz inhibitörünün serum düzeylerinde artış	SIT3A4 inhibitörüne alternatif kullanılmalı veya tirozin kinaz inhibitörünün dozu azaltılmalı
	Proton pompa inhibitörleri, H2-reseptör antagonistleri (12)	Tirozin kinaz inhibitörünün etkinliğinde azalma	Alternatif proton pompa inhibitörü veya H2-reseptör antagonisti kullanılmalı
Trastuzumab	Sunitinib (3)	Semptomatik kardiyak disfonksiyon	Kardiyak fonksiyonlar izlenmeli
urasil+tegafur	Fenitoin (3)	Fenitoin intoksikasyonu	Kombine kullanılmamalı
Vinblastin	Fenitoin (2, 13)	Fenitoin plazma konsantrasyonunda azalma	Alternatif kullanılmalı
Vinkristin	Karbamazepin (2)	Vinkristin klerensinde artış	Vinkristin dozu ayarlanmalı
Vinkristin, vinblastin, Vinorelbin	Azol antifungaller (2, 12)	Nörotoksik etkilerde artış	Serum ilaç düzeyleri izlenmeli

hastalarında yaygındır. Bu grup ilaçların diğer ilaçlarla etkileştiği de iyi bilinmektedir.<sup>1,12</sup> Antiepileptik ve antikonvülsan etkili olanlar, uzun süre kullanılması gereken ilaçlardır. Bu grupta yer alan karbamazepin, fenitoin, fenobarbital ve primidon gibi eski kuşak antiepileptikler, hepatik enzimlerin önemli indükleyicileridir. Buna bağlı olarak, hepatik enzimlerle metabolize olan ilaçların plazma düzeylerinin azalmasına neden olurlar.<sup>13</sup> Örneğin; fenitoin, deksametazon ile beraber kullanıldığında fenitoinin plazma düzeylerinde artış veya azalma şeklinde değişiklik olur. Bu kombinasyonda deksametazon, fenitoinin karaciğer metabolizmasını etkileyerek serum konsantrasyonlarını azaltır veya artırır.<sup>1</sup> Florourasil, doksifluridin ve tamoksifen, fenitoin metabolizmasını inhibe ederek fenitoin intoksikasyonuna neden olur.<sup>1,13</sup> Busulfan ve fenitoinin birlikte kullanıldığı hastalarda ise glutatyon-S-transferaz (GST) ve SIT3A4 enzimlerinin indüksiyonuyla busulfan düzeylerinde azalma olur. Nöbet kontrolü için yüksek doz busulfan gereken tedavi-

lerde busulfan yerine alternatif olarak levitirasetam önerilebilir. Benzer etkileşme, fenitoin ve karboplatin arasında da gözlenir. Karmustinin ise serum fenitoin düzeylerini azaltarak, tedavi etkinliğini azaltır. Bu durumda, nöbet kontrolü için daha fazla fenitoin gereksinim duyulur.<sup>6</sup> Karmustinin tek başına veya sisplatin, etoposid ile kombine şekilde kullanımı halinde, fenitoinin kan konsantrasyonlarındaki önemli derecede azalma sonucu, nöbet kontrolü için gereken plazma fenitoin düzeylerine ulaşamaz. Bu durumun sisplatin nedeni ile oluşan enzim indüksiyonu sonucu ortaya çıkan fenitoin konsantrasyonlarındaki azalma kaynaklı olduğu öne sürülmektedir. Benzer etkileşmeler fenitoin ile vinblastin, metotreksat ve bleomisin arasında da görülür. Fakat bu etkileşmelerdeki mekanizma, antineoplastikler tarafından hasara uğrayan intestinal mukozadan fenitoin absorpsiyonunun azalmasıdır.<sup>13</sup>

Fenobarbital ve siklofosfamidin birlikte kullanılması, farelerde siklofosfamidin etkin metaboliti olan mustardın konsantrasyonlarında azalmaya

neden olur. Bu etkileşme, tüm barbitüratlar ve SİT3A4 tarafından metabolize olan diğer kemoterapötik ilaçlar için de bildirilmiştir. Genel olarak SİT3A4, 2B6, 2C9, 2C19 enzim indükleyicisi olan fenitoin, karaciğer tarafından biyotransformasyona uğrayan kemoterapötiklerin etkinliğini azaltır. Karbamazepin kullanan erişkin kanser hastaları, kullanmayanlara göre daha yüksek vinkristin klerensine sahiptirler. Karbamazepinin benzer etkisi akut lenfoblastik lösemili çocuklarda da gözlenmektedir. Antikonvülsanlar, konjugasyondan sorumlu enzim ve proteinlerin indüksiyonu, ilaç taşınması ve atılımı üzerine etki gibi farklı mekanizmalarla da kemoterapötiklerin klerensini azaltabilirler.<sup>2</sup>

Valproik asit, kanser hastalarında yaygın kullanılan bir diğer antiepileptik ilaçtır. Histon deasetilaz enzim inhibisyonu sonucu antitümör ve antianjiyojenik etki de gösteren valproik asit, aynı zamanda SİT3A4, 2D6, 2C9/8 ve 2C19 enzimlerinin de inhibitörüdür. Sisplatin ve valproik asit birlikte kullanıldığında trombositopeni, nötropeni gibi hematotoksik etkilerin görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir.<sup>2,13</sup> Sisplatin, valproik asidin plazma konsantrasyonlarında azalmaya neden olur. Valproik asit konsantrasyonlarındaki azalma, metotreksat kullanımında da görülür.<sup>13</sup>

Enzim indükleyici antikonvülsanlar ve valproik asit kanser hastalarında kullanılırken dikkat edilmelidir. Buna rağmen eğer kemoterapi başlamadan önce antiepileptiklerin dozu yavaş yavaş azaltılmıyorsa, kemoterapiye başlanmalı ve bundan sonra antiepileptikler kademeli olarak azaltılmalıdır. İlaç metabolizmasında görevli enzimlere müdahale söz konusu olmadığı için, mümkünse alternatif antiepileptiklerin kullanılması önerilmektedir.<sup>2,13</sup> Antiepileptiklerin ve antineoplastiklerin birlikte kullanılması durumunda klinik yanıtın dikkatle izlenmesi ve eğer olanak varsa ilaçların plazma konsantrasyonlarının izlenmesi gerekmektedir. Kemoterapi esnasında aynı zamanda nöbet kontrolünün de sağlanması gerekiyorsa, tedavide SİT izoenzimlerini indüklemeyen yeni kuşak antineoplastik ilaçların kullanılması tercih edilmelidir.<sup>13</sup>

## ANTIEMETİK İLAÇLAR

Tip-1-nörokinin inhibitörü olan aprepitant, kemoterapi alan hastalarda akut ve gecikmiş tip bulantının

ve kusmanın önlenmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak aprepitantın kemoterapötiklerle etkileşme olasılığı nedeni ile, pediatrik onkoloji olgularında kullanımı sınırlıdır ve çocuklarda doz ayarlaması konusunda yetersiz sayıda çalışma bulunmaktadır. SİT3A4 substratı ve inhibitörü olan aprepitant, aynı zamanda SİT2C9/8 ve 2C19 enzimlerini de inhibe edebilir. Birçok kemoterapötik ilacın SİT3A4 enzimi ile metabolize olması nedeni ile aprepitant kullanımı ilaç etkileşmeleri açısından büyük bir risktir. Erişkinlerde aprepitant ile ortaya çıkan toksik etkilerin, ifosfamid ile birlikte kullanımı ve siklofosfamid biyoaktivasyonunun inhibisyonu kaynaklı olduğu gözlenmiştir. Ancak, metastatik solid tümörü olan erişkinlerde, vinorelbinin farmakokinetiğini değiştirmediği gözlenmiştir.<sup>2,14</sup> SİT3A4 enzimi ile metabolize olmayan setuksimab ve panitumumab gibi kemoterapötiklerin, aprepitant ile kombine kullanılması farmakokinetik etkileşme açısından risk oluşturmaz. Tirozin kinaz inhibitörleri genellikle bulantı ve kusmaya neden olmadıkları için, aprepitant ile birlikte kullanımı sonucu gözlenebilecek ilaç etkileşmeleri konusunda klinik çalışmalar yeterli değildir.<sup>15</sup>

Deksametazon, kemoterapi alan hastalarda bulantı ve kusmanın önlenmesinde kullanılan bir diğer ilaçtır. Yapılan çalışmalarda, deksametazonun biyoyararlanımının aprepitant ile birlikte kullanıldığında 2,2 kat arttığı öne sürülmektedir. Amerika Klinik Onkoloji Derneğine göre, deksametazon prospektüsüne aprepitant ile birlikte kullanılması gereken durumlarda, dozunun yarıya indirilmesi gerektiğinin yazılması önerilmektedir. Deksametazon ve diğer glukokortikoidler, aynı zamanda SİT3A4 indükleyicisi ve P-glikoprotein düzenleyicisidir. Deksametazonun antiemetik olarak kullanımı, SİT3A4 ve P-glikoprotein substratı olan kemoterapötik ilaçların klerensini artırır. Örneğin; çocuk olgularda prednizon tedavisine etoposid eklenmesi, etoposid klerensinde artışa neden olur.<sup>2,16</sup>

Antiemetik etkili ondansetron, kemoterapötik ilaçların farmakokinetiğini etkileyen bir diğer örnektir. Erişkin kemik iliği nakillerinde, siklofosfamidin biyoyararlanımının proklorperazin alan hastalarda ondansetron kullananlara göre daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sisplatinin biyoyararlanımı da proklorperazin alan hastalarda ondansetron alanlara göre daha düşüktür. Bununla birlikte biyo-

yararlanımlarındaki bu farklılıkların, kanser hastalarının yaşam süreleriyle ilişkisinin olmadığı da gözlenmiştir.<sup>2</sup>

## ■ ÜRİK ASİT DÜZEYLERİNİ DÜŞÜRÜCÜ İLAÇLAR

Bir ksantin analogu olan ve hiperürisemi tedavisinde sıklıkla kullanılan allopürinolün tümör lizis sendromu ile ilişkili olduğu bildirilmektedir. Allopürinol, yarışmalı olarak ksantin oksidazı inhibe eder ve pürin metabolitleri olan ksantin ve hipoksantinin ürik aside dönüşümünü durdurur. Allopürinol aynı zamanda miyelosupresif ve diğer toksik etkilerden sorumlu merkaptopürin, azatioprin gibi pürin analoglarının klerensini azaltır. Sonuçta merkaptopürinin dozunun %75 oranında azaltılması gerekir. Rekombinant urat oksidaz (rasburikaz) ilaç etkileşmelerine neden olmayan, ancak farmakolojik aktivitesi güçlü ürikolitik bir bileşiktir. Bununla beraber, diğer ürik asit düşürücü ilaçlara göre maliyeti daha yüksek olduğu için, kliniklerde genelde yaygın kullanılmamaktadır.<sup>2,17</sup>

## ■ MİDE ASİT SALGISINI AZALTAN İLAÇLAR

Proton pompa inhibitörleri, kanser hastalarında reflü ve gastrit tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunlardan omeprazolün, osteosarkomlu çocuklarda yüksek doz metotreksatın eliminasyonunu yavaşlattığı rapor edilmiştir. Fakat bu etkileşmenin mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Ancak metotreksatın eliminasyondaki bu gecikme, ilaç atılımında görevli taşıyıcı proteinlerle yarışması ile açıklanabilmektedir. SİT2C19 polimorfizmi olan hastalar, toksik etkiler açısından daha büyük bir risk altındadır. Çünkü, bu kişilerde proton pompa inhibitörü kan konsantrasyonları diğer insanlara oranla daha yüksektir. Bu hastalarda, proton pompa inhibitörlerinin kullanımını, yüksek doz metotreksat tedavisine başlamadan bir gün önce kesilmeli ve metotreksat vücuttan tamamen temizlenince tekrar başlanmalıdır. Eğer kemoterapi sırasında antasitlere gereksinim duyulursa, sukralfat veya histamin-2 reseptör blokerleri kullanılabilir. Proton pompa inhibitörleri ve antasitler, gastrik pH'yı arttırarak tirozin kinaz inhibitörlerinin absorpsiyonunun azalmasına neden olur. İmatinib dışındaki diğer ti-

rozin kinaz inhibitörleri ile antasitlerin birlikte kullanılmasından kaçınılmalıdır. Buna rağmen her iki ilacın birlikte kullanılması gereken durum söz konusu ise tirozin kinaz inhibitörleri ile antasitler en az iki saat ara ile alınmalıdır.<sup>2,3</sup>

## ■ DİÜRETİK İLAÇLAR

Kemik metastazı olan hastalarda toremifen ve tamoksifenin tiyazidler ile birlikte kullanılması durumunda, renal kalsiyum atılımındaki azalmaya bağlı hiperkalsemi olduğu bilinmektedir. Bu durumun mutlaka izlenmesi gerekir.<sup>3</sup>

## ■ ANTİFUNGAL İLAÇLAR

Azol antifungal grubu, kemoterapötik ilaçlarla sık etkileşime giren ilaç gruplarından biridir. Flukonazol, vorikonazol ve posakonazol gibi azoller mantar enfeksiyonlarının hem tedavisinde hem de profilaksisinde kullanılırlar. Bu ilaçların üçü de SİT3A4 ve P-glikoprotein inhibitörüdür; flukonazol ve vorikonazol aynı zamanda SİT2C9 ve 2C19 inhibitörleridir. İtrakonazole bağlı oluşan hepatotoksik etki ve yüksek ilaç-ilac etkileşme potansiyeli nedeni ile kullanımı azalmıştır.<sup>18</sup>

Azol antifungal ilaçların ve vinka alkaloidlerinin (vinkristin, vinblastin ve vinorelbin) birlikte kullanılmasıyla parolitik ileus, ekstremiteler paralizleri, nöbetler gibi nörotoksik etkilerde artış olduğu rapor edilmiştir. Vinka alkaloidlerinin plazma konsantrasyonundaki artışa bağlı olarak diğer toksik etkilerde de artış gözlenmektedir. Bazı kliniklerde kemoterapiden 24 saat önce azol grubu antifungal kullanımı bırakılır ve vinka alkaloidleri ile tedaviden 24 saat sonra tekrar başlanır. Eğer antifungal tedavi bu süre içinde mutlaka gerekli ise azol antifungal grubu yerine mikafungin, kaspofungin ve anidulafungin gibi ekinokandin antifungaller kullanılabilir.<sup>18,19</sup>

Kalsinörin inhibitörlerinden SİT3A4 substratı olan siklosporin ve takrolimus azol antifungalleri ile birlikte allojeneik hematopoietik kök hücre nakli olan hastalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Siklosporin ile vorikonazol kombine kullanıldığı zaman, siklosporinin biyoyararlanımında yaklaşık iki ve serum siklosporin konsantrasyonlarında da iki buçuk kat artış olur. Takrolimus ve siklosporinin serum konsantrasyonlarında artış, flukonazol ve ketokonazol ile birlikte kullanıldığında da rapor edil-



miştir. Avuç içi ve ayak tabanlarında karıncalanma ve kızarıklıktan hiperkalemiye ve akut renal yetmezliğe kadar değişen toksik etki belirtileri gözlenir. Klinikte toksik etkileri önlemek için, siklosporin ve takrolimusun dozunun azol antifungal kullanıldığı durumlarda %30-50 azaltılabileceği bildirilmektedir. Siklosporin dozu, ilacın serum konsantrasyonuna bağlı olarak düzenlenmelidir. Yenidoğanlarda ve bebeklerde, erişkinlere göre siklosporin ve takrolimusun sistemik klerensinin arttığı rapor edilmiştir. Amfoterisin B'nin nefrotoksik potansiyelinin yüksek olduğu bilinmektedir. Sisplatin ve yüksek doz metotreksat gibi nefrotoksik ilaçların amfoterisin B ile kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Bu iki ilacın birlikte kullanımına bağlı olarak 24 saat sonra ortaya çıkan şiddetli hematüri sonucu ölüm rapor edilmiştir. Ekinokandinler veya intravenöz vorikonazol dışındaki azol antifungaller kemoterapi alan hastalar için uygun ilaçlardır.<sup>18</sup>

Busulfan ve metronidazolün birlikte kullanılması gereken durumlar da dikkatli olunması gereken durumlara diğer bir örnektir. İki ilacın birlikte kullanılması gerekiyorsa, busulfan düzeyleri ile karaciğer fonksiyon testleri izlenmeli ve busulfan tedavisine metronidazol kesildikten en az 72 saat sonra başlanmalıdır.<sup>6</sup>

Sirolimus, doku ve organ nakillerinde ret reaksiyonlarını önlemesinin yanı sıra antikanser etkiye de sahiptir. Ketokonazol, flukonazol, itrakonazol ve vorikonazol gibi tüm azol grubu antifungal ilaçlar, sirolimusun P-glikoproteininin intestinal aktivitesini inhibe eder ve dolayısıyla diyare ve miyelosupresyon gibi sistemik toksik etki riskini artırır. Farklı antifungaller arasında etkileşme potansiyeli ve oluş mekanizması değişkendir. Örneğin; flukonazolün etkileşme potansiyeli diğer azol antifungallere oranla daha düşüktür. Diğer taraftan, aynı sınıf ilaçlar arasında benzer etkileşmelerin olmayabileceği de bildirilmektedir.<sup>2,18,19</sup>

## ANTİBİYOTİK VE ANTİVİRAL İLAÇLAR

Penisilin, metotreksatın proksimal tübüler sekresyonunu inhibe eder ve atılımını geciktirir. Bu nedenle de, şiddetli renal, hepatik ve hematolojik toksik etkilere neden olur. Bu etkileşme, yüksek doz metotreksat alan hastalarda daha belirgin olabilir. Fakat düşük doz metotreksatın da miyelosupresyona

ve mukozite neden olduğu gözlenmektedir. Aminoglikozidlerin sitotoksik ve nörotoksik yan etkilerinden dolayı bu grup antibiyotiklerle sisplatinin veya yüksek doz metotreksatın kombinasyonundan kaçınılmalıdır. Aynı öneri vankomisin için de geçerlidir. Eğer vankomisin ve aminoglikozidlerin birlikte kullanımı gerekiyorsa, ilaç serum konsantrasyonları yakından izlenmeli ve toksik etkileri önlemek için doz ayarlaması yapılmalıdır. Trimetoprim-sulfametoksazol (TMP-SMX), lösemili çocuklarda nötropeniye neden olduğu için metotreksat ile etkileşimi önemlidir. Trimetoprim ve metotreksatın her ikisi de dihidrofolat redüktazı inhibe ederek, dihidrofolatın tetrahidrofolata redüksiyonunu engeller ve metotreksat birikimine neden olarak toksik etkilerde artışa neden olurlar. Serum TMP-SMX konsantrasyonları ve metotreksatın renal klerensinde azalma arasında bir ilişki olduğu rapor edilmiştir. Metotreksat ve TMP-SMX arasında proteinlere bağlanmada yarışma söz konusu olduğundan, tübüler klerensinde azalma olur, dolayısıyla sistemik metotreksat maruziyeti önemlidir. Ayrıca, iki ilacın birlikte kullanılması miyelotoksisite riskini de artırır.<sup>20</sup>

Sulfametoksazol ve diğer tüm sülfö ilaçlar, metotreksatın plazma proteinlerine bağlanmasını engelleyerek, metotreksatın renal tübüler sekresyonunu inhibe edebilir. Metotreksat, TMP-SMX ile birlikte uygulandığında tek başına metotreksat verilmesine oranla, ortalama plazma konsantrasyonunda yaklaşık %66 oranında artış olur. Bazı pediatrik onkoloji merkezleri, yüksek doz metotreksat ile tedavi edilen hastalarda TMP-SMX kombinasyonunun kullanımını durdurmuştur. Bazı merkezlerde ise pnömoni tedavisinde kullanımına devam edilmektedir.<sup>21</sup> Makrolid grubu antibiyotikler (klaritromisin, azitromisin, eritromisin), SİT3A4 ve P-glikoprotein inhibitörleridir. Eğer makrolid grubu antibiyotiklerin kullanılması gerekli ise diğer ilaçlarla etkileşme potansiyeli daha az olan azitromisin önerilmelidir. Kanser hastalarının Faz I ve II dönemlerinde makrolid grubu antibiyotiklerin kullanımını önerilmemektedir. Dünya genelinde, kanser hastalarında tüberküloz enfeksiyonu sık gözlenir. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar, SİT450 izoenzim sisteminin güçlü inhibitörleridir. İzonyazid, SİT3A4, 2C9 ve 2C19'un inhibitörü iken rifampisin SİT450 ve P-glikoproteini indük-

ler. SİT450 enzim sistemiyle metabolize olan kemoterapötik ilaçlar ile tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların birlikte kullanılması gereken durumlarda çok dikkatli olunmalı ve etkileşim olasılığı gözden kaçırılmamalıdır.<sup>2</sup>

Azatioprinin varfarin ve allopürinol ile etkileşiminin yanı sıra diğer ilaçlarla da etkileştiği bildirilmiştir. Sülfasalazin, balsalazid, olsalazin ve mesalamin gibi benzoik asit türevleri etkin tiyoguanin nükleotidlerini arttırarak, önemli hematolojik yan etkilere neden olabilir. İn vitro veriler bu etkileşimin tiyopürin S-metiltransferaz (TPMT) inhibisyonu sonucu olabileceğini düşündürmektedir; ancak in vivo çalışmalarda TPMT aktivitesinde herhangi bir değişikliğin olmadığı gözlenmiştir. Benzoik asit türevleri ve azatioprin arasındaki etkileşme sonucunda lökopeni olduğu saptanmıştır; fakat allopürinol konusundaki çalışmalar henüz yeterli değildir. Fursemidin in vivo TPMT aktivitesini inhibe ettiği bilinmekle birlikte, klinik açıdan sonuçları açık değildir. Böbrek nakillerinde azatioprin ile TMP-SMX'in uzun süreli birlikte kullanımı sonucu, hastalarda nötropeni ve trombositopeni ortaya çıkar.<sup>17</sup>

Asetaminofen, glutatyon konjugasyonu ile biyotransformasyona uğradığından kan ve dokularda glutatyonu tüketerek, busulfan metabolizmasının azalmasına neden olur. Her iki ilacın birlikte kullanılması miyelosupresyon, nöbet ve veno-oklüzif hastalıklara neden olur. Bu nedenle en az 72 saat ara ile kullanılmalıdırlar.<sup>6</sup>

Karboplatin ve aminoglikozidlerin birlikte kullanımının işitme kaybına neden olduğu rapor edilmiştir. Aditif ototoksisite nedeni ile alternatif bir ilaç düşünülmelidir.<sup>12</sup> Birçok antiviral ilacın, kemoterapötik ilaçlarla önemli etkileşmesi olmadığı da bilinmektedir. Ancak bununla birlikte, intravenöz asiklovir kullanımının sıvı kaybı olan hastalarda akut böbrek yetmezliğini indükleyebileceği göz ardı edilmemelidir. Kanser hastalarında yüksek doz intravenöz asiklovir kullanımı sonucu antineoplastiklerin renal toksik etkilerinin görülme sıklığı artar.<sup>2</sup>

## ANTİTROMBOTİK VE ANTİKOAGÜLAN İLAÇLAR

Trombovasküler olaylar, kanser hastalarında sık karşılaşılan komplikasyonlar arasındadır. Birçok olgu-

daki komplikasyonların ve ölümlerin altında da çoğu zaman tromboembolik nedenler yatar. Kanser hastalarının çoğunluğunda antitrombotik yolların aktivasyonu söz konusudur. Bu hiperkoagülasyon durumu, tümör hücrelerinin prokoagülan aktivitesinin sonucu, pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu ve tümörlere yanıt olarak monosit, trombosit ve endotel hücrelerin prokoagülan aktivitesine bağlıdır. İnsan ve hayvan tümörlerinden izole edilen prokoagülan etkili birçok bileşik tanımlanmıştır. Tümör hücreleri tarafından salgılanan tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-1 (IL-1) veya IL benzeri maddeler, endotel hücrelerini aktive edebilir, endotel fibrinolitik aktiviteyi baskılayabilir ve trombomodulin üretimi ile protein-C aktivasyonunu azaltabilir. Ayrıca, sitotoksik kemoterapötikler tarafından endotel hasara uğrayabilir ve metastatik tümör hücreleri tarafından penetre olabilir.<sup>22</sup>

Varfarin, en sık kullanılan antikoagülan etkili ilaçtır. Varfarin ve antineoplastik ilaçlar arasındaki etkileşmeler iyi bilinmektedir. Kanser tedavisinde en sık kullanılan ilaçlardan biri olan floroprimidin türevi 5-florourasil ile varfarin etkileşmesi kesin olarak ortaya konmuştur. Bu iki ilaç arasındaki etkileşme, SİT450 enzim sisteminin önemli derecede inhibisyonuna ve varfarin metabolizmasının azalmasına neden olur. 5-florourasilin kendisinin veya metabolitlerinin düzeylerindeki artışın, varfarin metabolizmasında rol alan mikrozomal enzimler üzerinde doğrudan inhibitör etkisi vardır. Tümör dokusunda 5-florourasilin aktivasyonu, varfarinin karaciğer metabolizması üzerinde olumsuz etki oluşturur. Bu nedenle, 5-florourasil uygulanan hastalarda varfarin dozunun düzenlenmesi gerekir. Bunun yanı sıra, 5-florourasilin oral ön ilaç formu olan kapesitabin ile varfarin arasında da potansiyel bir etkileşme söz konusudur. Bu iki ilacın birlikte alınması sonucunda, koagülasyon parametrelerinde değişiklikler olabilir ve kanamaların sonucunda önemli sekeller oluşabilir. Kapesitabin ile birlikte kumarin türevleri alındığı zaman da koagülasyon parametrelerinde değişiklikler olduğu gözlenmiştir.<sup>3,23</sup>

Tamoksifen alan hastalarda varfarin düzeyleri artar, bu nedenle serum varfarin düzeyleri izlenmeli ve gerekliyse varfarin dozu azaltılmalıdır.<sup>3</sup> Varfarin ve azatioprin, tedavide hem koagülasyonu hem de immünosupresyonu düzeltmek için birlikte

reçete edilebilirler. Ancak birlikte kullanımları sonucunda, varfarinin antikoagülan etkisinin azaldığı rapor edilmiştir. Etkileşme mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bu etkileşmeden doğacak olası risklerin önüne geçmek için, azatioprin tedavisi esnasında plazma varfarin düzeylerinin yakından izlenerek, doz ayarlamasının yapılması gerekir. Azatioprin tedavisi sırasında varfarin düzeylerinin düştüğü, varfarinin azatioprin ile birlikte kullanıldığı durumlarda azatioprin tedavisi kesildikten sonra varfarin düzeylerinde artış olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, azatioprinin varfarin absorpsiyonunu azaltarak veya metabolizmasını arttırarak antikoagülan etkisini değiştirdiği konusunda yeterince bilgi mevcut değildir.<sup>17,24</sup>

Birçok ilacın azatioprin ile etkileşmesinin olduğu saptanmıştır. Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopürinolün azatioprin ile birlikte kullanılması, ciddi azatioprin toksisitesine ve hematolojik komplikasyonlara neden olur. Hematolojik komplikasyonlar kombinasyon uygulamasından dört-altı hafta sonra ortaya çıkar ve ilaçların kesilmesi ile ortadan kalkar. Bu komplikasyonların giderilmesi çoğunlukla maliyetli yeni tedavilere neden olur ve hastaların hastaneye yatışını gerektirebilir. Bu iki ilacın birlikte kullanımından kaçınılmalı ve eğer kombinasyonları zorunlu ise azatioprin dozu üçte bir oranında azaltılmalıdır. Azatioprinin varfarin direncini indüklediği ve ilacın kesilmesinden sonra varfarine bağlı ciddi kanamaların meydana geldiği rapor edilmiştir. Azatioprin tedavisine tekrar başlandığında ise tekrarlayan tromboz durumları ortaya çıkmaktadır. Azatioprine bağlı varfarin direncinin altında yatan mekanizma tam olarak bilinmemekle birlikte, farmakokinetik veya farmakodinamik faktörler söz konusudur. Varfarinin azatioprin ile birlikte kullanılması gereken hastalarda dozunun 3-4 kat arttırılması gerekmektedir.<sup>17</sup>

Varfarinin, kapasitabin ve siklofosfamidle etkileşmesi klinikte önemlidir. Gastrointestinal ve meme kanserlerinde yaygın kullanılan bu iki antineoplastik ajan, varfarinin antikoagülan etkisinde önemli bir artışa neden olur. Kanser hastaları tromboz gelişimi açısından yüksek risk altında oldukları için, kanser tedavisi ile birlikte uzun süreli antikoagülan tedavi gerekebilir. Ayaktan tedavi alan kanser hastalarında antineoplastiklerle en ciddi et-

kileşme potansiyeli olan ilacın varfarin olduğu bildirilmektedir. Antikoagülanlarla etkileşmeyi önlemek için, etkileşme potansiyeli daha az olan düşük molekül ağırlıklı heparinin alternatif olarak tercih edilmesi önerilmektedir. Eğer varfarinin kullanılması zorunlu ise protrombin zamanı yakından takip edilmeli ve varfarin dozu ayarlanmalıdır. Sağlık çalışanları bu olası yan etkilerin farkında olmalı ve bu ilaç kombinasyonlarını kullanan hastaları yakından izlemelidirler.<sup>18</sup>

## STEROİD OLMAYAN ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Romatoid artriti olan kanser hastaları, çoğu zaman steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ile birlikte metotreksat kullanmak zorunda kalırlar. Ancak bu ilaçların birlikte kullanımı metotreksatın kemik iliği baskılanması, mukozit, hepatit ve böbrek yetmezliği gibi toksik etkilerini şiddetlendirir. Toksik etkilerin altında yatan mekanizma, NSAİİ'lerin prostaglandin sentezini inhibe ederek metotreksatın renal klerensini azaltması ve serbest serum metotreksat konsantrasyonlarındaki artıştır. Diğer birçok mekanizmanın yanı sıra, en etkili olanının NSAİİ'ler tarafından metotreksatın renal tübüler sekresyonunun inhibisyonu olduğu bildirilmektedir. Metotreksatın intratübüllerde çökmesi sonucu, akut nefrotoksik etkilerine sık rastlanmaktadır.<sup>2,3,25</sup>

Antibiyotikler ve NSAİİ'ler, metotreksatı proteine bağlanma yerinden serbestleştirerek, metotreksatın toksisite potansiyelini arttırırlar. Metotreksatın sistemik yan etkileri, miyelosupresyon, mukozit, diyare ve böbrek fonksiyon bozuklukları da dâhil geniş bir spektrumdadır. Bu nedenle bu etkileşmeler, klinik açıdan son derece önemlidir. Bu örnekler gibi, kombinasyonlarının etkileşme olasılığı bulunan diğer ilaçların kullanımından da kaçınılmalıdır. Klinisyenlerin metotreksatın yan etkilerini yakından izlemeleri gerekir.<sup>2,3,18,25</sup> Salisilatlar da metotreksatın böbreklerden atılımını engelleyerek, toksisitesini arttırabilirler. Genel olarak, kanser hastalarında NSAİİ'lerin kullanımından kaçınmak gerekir; çünkü platelet agregasyonu üzerindeki etkilerine bağlı olarak bu hastalarda kanama riski artmıştır. Antipiretik etki nedeni ile nötropenik hastalarda ateşin maskelenebileceği de göz ardı edilmemelidir.<sup>2</sup>

## PSİKOTROP İLAÇLAR

Kanser hastalarının çoğu, kanser ve kanser tedavisinin yarattığı duygusal etkiler ile baş edebilmek için antidepresan ve/veya anksiyolitik ilaçlar kullanırlar.<sup>3</sup> Kanser hastalarında hastalığa bağlı depresyon gelişiminin yaygın olduğu gözlenmekle birlikte, bu yaygınlık hastalığa bağlı duygusal travmanın yanı sıra kullanılan antineoplastik ve antibiyotiklerin yan etkisi olarak da ortaya çıkar. Kanser hastalarında depresyon gelişimine neden olan ilaçlar arasında vinkristin, vinblastin, prokarbazin, l-asparaginaz, amfoterisin B, tamoksifen, ondansetron, löprolid ve glukokortikoidler sayılabilir. Vinkristin ve vinblastin dopamin hidroksilaz enzimini inhibe ederek, dopaminin norepinefrine dönüşümünü azaltır. Nöroadrenerjik nörotransmisyonun azalması ise depresyonun tetiklenmesine neden olur. Prokarbazinin aktif metaboliti monometil hidrazin, monoamin-oksidad aktivitesini artırabilir.<sup>3,26</sup>

Trisiklik antidepresan (TCA)'ların, aynı zamanda analjezik etkiye de sahip olması, kanser tedavisinde yarar sağlayabilir. Ancak bu ilaçların, sedasyon, ortostatik hipotansiyon, kardiyak iletim bozuklukları ve antikolinerjik etkiler gibi kanser hastaları tarafından tolere edilemeyecek önemli yan etkileri vardır. Bupropion, mirtazapin, venlafaksin ve nefazodon gibi serotonin geri alım inhibitörleri ve yeni kuşak antidepresanlar, tolere edilebilir yan etkileri ve aşırı dozlarda bile çoğunlukla güvenli kabul edilmeleri nedeni ile kanser hastalarında depresyon tedavisinde ilk akla gelen ajanlardır. Diğer bir alternatif tedavi yaklaşımı ise ciddi yan etkileri olmayan metilfenidat, dekstroamfetamin, pemolin gibi psikostimülanların kullanılmasıdır. Birçok TCA, SİT2D6 ve 1A2 substratıdır; diğer SİT enzimleri de metabolizmalarında görev alırlar.<sup>3,26</sup>

Antineoplastikler ve antidepresanlar arasındaki etkileşmenin altında yatan mekanizma, proteine bağlanma bölgesi için yarışma olabilir. Birçok antineoplastik ajan, önemli ölçüde plazma proteinlerine bağlanır ve bağlanma afinitesi yüksek olan antidepresanların antineoplastiklerle birlikte kullanılması, sitotoksik ilaçların proteinden ayrılmasına ve serbest ilaç konsantrasyonlarının yükselmesine yol açar; böylece beklenmeyen toksisite riski bu şekilde artar. Venlafaksin plazma proteinlerine bağlanma afini-

tesi düşüktür ve bu nedenle bu etkileşmenin oluşması daha az olasıdır. Siklofosamid, ifosfamid, etoposid, teniposid, tamoksifen, vinka alkaloidleri gibi sitotoksik ilaçlar SİT3A3/3A4 enzimleri aracılığı ile metabolize olurlar. Psikotrop ilaçlardan fluvoksamin, fluoksetin, sertralin, nefazodon, amitriptilin, imipramin, alprazolam, triazolam ve karbamazepin de SİT3A4 substratlarıdır. Her ikisi de SİT3A4 substratı olan antineoplastik ve psikotrop ilaçların birlikte kullanılması, beklenmeyen toksik etkilere neden olur. Bu nedenlerden dolayı, bu iki ilaç grubu birlikte kullanılırken dikkat edilmelidir.<sup>26,27</sup>

## ANTİHIPERTANSİF İLAÇLAR

Arteriyel hipertansiyonun kontrolünde kullanılan kaptoprille birlikte yüksek doz deksametazon alan hastalarda kan basıncında artma gözlenmektedir. Deksametazon sodyum retansiyonunu indükleyerek, kaptopriline hipotansif etkisini antagonize eder. Paklitaksel ve karboplatinin birlikte alınımından sonra ölüm rapor edilmiştir.<sup>28</sup>

Trastuzumab (herceptin) kullanılan meme kanserlerinde, sunitinib kullanımı semptomatik kardiyak disfonksiyona neden olur. Diltiazem ise SİT3A4 inhibisyonu ile siklosporin düzeylerinde azalma oluşturur.<sup>29</sup> Kardiyolojik bozuklukların tedavisinde kullanılan selektif bir anjiyotensin reseptör antagonisti olan losartan, SİT2C9 aracılığı ile okside olarak aktif metabolitine dönüşmekte ve bu mekanizma ile 5-florourasil, losartan oksidasyonu üzerinde inhibitör etkisi göstermektedir. Bunun sonucu olarak losartanın tedavi etkinliğinde azalma gözlenmektedir.<sup>30</sup>

## SONUÇ

Yapılan çalışmalara göre, her 10 kanser hastasından biri, kliniğe ilaç etkileşmelerinden kaynaklanan sorunlar nedeni ile başvurmaktadır.<sup>7,8,28</sup> Kanser hastalarının çoklu ilaç kullanımı yaygın olduğundan aslında bu beklenen bir durumdur. Organ yetmezliklerine, beslenme yetersizliği, ödem gibi durumlara bağlı olarak kanser hastalarında ilaç kinetikleri değişebilir. Dünya genelinde kanser hastalarının %80'i, bugün için maliyeti yüksek olan moleküler hedefli ajanlar yerine klasik kemoterapötikler ile tedavi edilmektedir. Bunun sonucu olarak da, ilaç-ilaç etkileşmeleri sonucu meydana gelen toksik yan etkiler kaçınılmaz bir hal almaktadır. Kanser hastaları

başta olmak üzere, ilaç-ilaç etkileşmelerinin önlenmesi için, hekimlerin yaygın olarak reçete edilen ilaçların farmakolojisi konusunda bilinçli ve güncel bilgiler ile donanmış olması gerekir. Antineoplastik ajanlarla etkileşmelerin önüne geçmek olanaksızmış gibi görünse de, etkileşme potansiyeli düşük alternatif ilaç tercihleri ile toksisite riskinin azaltılabileceği bildirilmektedir.<sup>28</sup> Özellikle varfarin gibi etkileşme potansiyeli yüksek ilaçları alan hastaların yakından izlenmesi gerekir. Statin, aspirin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi rutin kullanılan ilaçlar denetim altında kullanılmalıdır. Ancak bu şekilde advers ilaç reaksiyonları ve ilaç et-

kileşmeleri azaltılabilir.<sup>1,2</sup> Kemoterapi esnasında ilaç etkileşmelerini kontrol etmek için genellikle prospektüslere başvurulmaktadır. Bu prospektüslerde ilaç etkileşmelerine yer verilmesi, dikkat ve özen gösterilmesi, etkileşmeler konusunda bilgisayar tabanlı tarama programlarının yaygınlaşması ilaç etkileşmelerine ve dolayısıyla istenmeyen yan etkilerin önlenmesine yardımcı olacaktır. 2000'li yıllarda geliştirilen yeni kemoterapötikler, kanser hastalığının tedavisinde birçok bakımdan esneklik sağlasa da, etkileşme potansiyeli yüksek olan ilaç kombinasyonları kullanılırken daha dikkatli ve bilinçli davranılması gerekir (Tablo 1).

## KAYNAKLAR

- Riechelmann RP, Zimmermann C, Chin SN, Wang L, O'Carroll A, Zarinehbab S, et al. Potential drug interactions in cancer patients receiving supportive care exclusively. *J Pain Symptom Manage* 2008;35(5): 535-43.
- Haidar C, Jeha S. Drug interactions in childhood cancer. *Lancet Oncol* 2011;12(1):92-9.
- Blower P, de Wit R, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;55(2):117-42.
- Surbone A, Kagawa-Singer M, Terret C, Baider L. The illness trajectory of elderly cancer patients across cultures: SIOG position paper. *Ann Oncol* 2007;18(4):633-8.
- He X, Clarke SJ, McLachlan AJ. Clinical pharmacology of chemotherapy agents in older people with cancer. *Curr Gerontol Geriatr Res* 2011;2011: 628670. doi: 10.1155/2011/628670.
- Glantzbecker B, Duncan C, Aleya E 3rd, Campbell B, Soiffer R. Important drug interactions in hematopoietic stem cell transplantation: what every physician should know. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18(7):989-1006.
- Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin Pharm Ther* 2007;32(2):169-75.
- Yeşil Y, Cankurtaran M, Kuyumcu ME. [Polypharmacy]. *Klinik Gelişim* 2012;25(1):18-23.
- Arslan Ş, Atalay A, Gökçe-Kutsal Y. [Drug use in elderly]. *Turkish Journal of Geriatrics* 2000;3(2):56-60.
- Stuart B, Kamal-Bahl S, Briesacher B, Lee E, Doshi J, Zuckerman IH, et al. Trends in the prescription of inappropriate drugs for the elderly between 1995 and 1999. *Am J Geriatr Pharmacother* 2003;1(2):61-74.
- Tuna S. [Comorbidity and clinical assessment in geriatric patients with cancer]. *Turkish Journal of Oncology* 2007;22(4):192-6.
- Jansman FG, Reyners AK, van Roon EN, Smorenburg CH, Helgason HH, le Comte M, et al. Scientific Institute for Dutch Pharmacists (WINAP); Dutch Society for Medical Oncology (NVMO); Dutch Society of Clinical Pharmacology and Biopharmacy (NVKF&B). Consensus-based evaluation of clinical significance and management of anticancer drug interactions. *Clin Ther* 2011; 33(3):305-14.
- Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol* 2003;2(8):473-81.
- Jordan K, Kinitz I, Voigt W, Behlendorf T, Wolf HH, Schmolz HJ. Safety and efficacy of a triple antiemetic combination with the NK-1 antagonist aprepitant in highly and moderately emetogenic multiple-day chemotherapy. *Eur J Cancer* 2009;45(7):1184-7.
- Mir O, Coriat R. Aprepitant for pruritus: drug-drug interactions matter. *Lancet Oncol* 2012;13(10): 964-5.
- Andreadis C, Vahsevanos K, Sidiras T, Thomaidis I, Antoniadis K, Mouratidou D. 5-Fluorouracil and cisplatin in the treatment of advanced oral cancer. *Oral Oncol* 2003; 39(4):380-5.
- Patel AA, Swerlick RA, McCall CO. Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(3):369-89.
- Chan A, Tan SH, Wong CM, Yap KY, Ko Y. Clinically significant drug-drug interactions between oral anticancer agents and nonanticancer agents: a Delphi survey of oncology pharmacists. *Clin Ther* 2009;31 Pt 2:2379-86.
- Oellerich M, Armstrong VW, Streit F, Weber L, Tönshoff B. Immunosuppressive drug monitoring of sirolimus and cyclosporine in pediatric patients. *Clin Biochem* 2004;37(6):424-8.
- Ferrazzini G, Klein J, Sulh H, Chung D, Griesbrecht E, Koren G. Interaction between trimethoprim-sulfamethoxazole and methotrexate in children with leukemia. *J Pediatr* 1990;117(5):823-6.
- Relling MV, Fairclough D, Ayers D, Crom WR, Rodman JH, Pui CH, et al. Patient characteristics associated with high-risk methotrexate concentrations and toxicity. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1667-72.
- Aapro M, Barnadas A, Leonard RC, Marangolo M, Untch M, Ukarma L, et al. What is the impact of antithrombotic therapy and risk factors on the frequency of thrombovascular events in patients with metastatic breast cancer receiving epotin beta? *Eur J Cancer* 2009;45(17):2984-91.
- Copur MS, Ledakis P, Bolton M, Morse AK, Werner T, Norvell M, et al. An adverse interaction between warfarin and capecitabine: a case report and review of the literature. *Clin Colorectal Cancer* 2001;1(3): 182-4.
- Ng HJ, Crowther MA. Azathioprine and inhibition of the anticoagulant effect of warfarin: evidence from a case report and a literature review. *Am J Geriatr Pharmacother* 2006; 4(1):75-7.
- Uwai Y, Saito H, Inui K. Interaction between methotrexate and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in organic anion transporter. *Eur J Pharmacol* 2000;409(1):31-6.
- Newport DJ, Nemeroff CB. Assessment and treatment of depression in the cancer patient. *J Psychosom Res* 1998;45(3):215-37.
- Miguel C, Albuquerque E. Drug interaction in psycho-oncology: antidepressants and antineoplastics. *Pharmacology* 2011;88(5-6):333-9.
- Miranda V, Fede A, Nobuo M, Ayres V, Giglio A, Miranda M, et al. Adverse drug reactions and drug interactions as causes of hospital admission in oncology. *J Pain Symptom Manage* 2011;42(3):342-53.
- Shapiro LE, Shear NH. Drug interactions: Proteins, pumps, and P-450s. *J Am Acad Dermatol* 2002;47(4):467-84; quiz 485-8.
- Gunes A, Coskun U, Boruban C, Gunel N, Babaoglu MO, Sencan O, et al. Inhibitory effect of 5-fluorouracil on cytochrome P450 2C9 activity in cancer patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006;98(2):197-200.