

Erlotinib Kaynaklı İlaç Etkileşimlerine Klinik Eczacı Bakışı

Kamer TECEN[†], Aygin BAYRAKTAR-EKİNCİOĞLU^{*o}

Perspectives of Clinical Pharmacist on Erlotinib-Related Drug Interactions

SUMMARY

Erlotinib is a tyrosine kinase inhibitor which is one of the epidermal growth factor receptor inhibitors and its use in cancer treatment increases recently. Since the main metabolisation pathway of erlotinib is via the Cytochrome P450 enzyme system in liver, it becomes one of the important drug with a high potential for drug interactions. The solubility of erlotinib is pH dependent, therefore concurrent use of acid suppressing agents can alter the bioavailability of erlotinib. Drug interactions observed with erlotinib treatment are common in clinical practice and affects the treatment process. An involvement of clinical pharmacist in the monitoring of treatment will help to prevent those interactions. In this review, it is aimed to give information about clinically important drug interactions and management of these interactions in a view of current literature.

Key Words: Tyrosine kinase inhibitors, erlotinib, drug interactions, clinical pharmacist.

Erlotinib Kaynaklı İlaç Etkileşimlerine Klinik Eczacı Bakışı

ÖZET

Epidermal büyüme faktörü reseptör inhibitörlerinden tirozin kinaz inhibitörü olan erlotinibin kanser tedavisinde kullanımı son yıllarda artmaktadır. Erlotinibin temel metabolizasyon yolu karaciğerde Sitokrom P450 enzim sistemi ile olduğundan, ilaç etkileşim potansiyeli yüksek olan ilaçlar arasında önemli bir yer almaktadır. Erlotinibin çözünürlüğünün pH'ya bağlı olması sebebiyle asit baskılayıcı ajanlar ile birlikte kullanımı biyoyararlanımını değiştirebilmektedir. Erlotinib ile gözlenen ilaç etkileşimleri, klinikte yaygın olarak gözlenmekte ve tedavi sürecini etkilemektedir. Klinik eczacının ilaç tedavi izlemine olan katkıları ile bu etkileşimlerin önüne geçilebilmektedir. Bu derlemede, erlotinib ile gözlenebilecek önemli ilaç etkileşimleri ve bu etkileşimleri önlemek için yapılması gerekenler konusunda literatüre dayanarak bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Tirozin kinaz inhibitörleri, erlotinib, ilaç etkileşimleri, klinik eczacı.

Received: 15.03.2017

Revised: 03.04.2017

Accepted: 10.04.2017

* Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Klinik Eczacılık Anabilim Dalı, Ankara-TÜRKİYE

^oCorresponding Author:

Phone: 05323550746

E-mail: aygin@hacettepe.edu.tr

GİRİŞ

Hedefe yönelik tedaviler, son yıllarda birçok kanser türünde kullanılmaktadır. Spesifik bazı hedeflerin temel alınmasına odaklanan bu yeni yaklaşımlarda, ilaç tedavisi ile klinik etkililik artırılırken, yan etkilerin azaltılması amaçlanmıştır. Bu nedenle, kanser patogenezinde rol oynayan belirli yolların hedeflenmesi, diğer sağlıklı hücrelerin veya dokuların zarar görmesinin önlenmesi temel alınmaktadır. Epidermal büyüme faktör reseptörü (EGFR), vasküler endotelial büyüme faktör reseptörü (VEGFR), insan epidermal büyüme faktör reseptörü (HER), anaplastik lenfoma kinaz (ALK), trombosit kaynaklı çoğalma faktörü reseptörü (PDGFR) ve koloni uyarıcı faktör reseptörü (CSF-R) kanser tedavisinde hedeflenen yolların başında gelmektedir. Tirozin kinaz inhibitörleri (TKİ), kanser tedavisinde söz konusu yolların hedeflenmesinde sıklıkla kullanılmakta; protein fosforilasyonunu engelleyerek hücre döngüsünü durdurmakta ve tümör hücresinin apoptozunu sağlamaktadır (Knighton et al., 1991).

Erlotinib, EGFR inhibitörü olan tirozin kinaz inhibitörüdür (Shepherd et al., 2005; Moore et al., 2007). EGFR; hücre büyümesi, proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır ve pek çok epitelial tümörde fazla miktarda ekspres edilmektedir. Bu nedenle EGFR inhibitörleri, metastaz yapmış epitelial kanserlerin tedavisinde geliştirilmiş, etkinliği yüksek, önemli ajanlardandır (Kılıç, 2012). Food and Drug Administration (FDA) tarafından 2004 yılında erlotinibin küçük hücre dışı akciğer kanseri ve pankreas kanseri tedavisinde, oral yoldan 100-150 mg/gün dozda kullanımı onaylanmıştır (Teo et al., 2015).

Kanser tedavisinde ilk seçenek olarak veya konvansiyonel kemoterapi denendikten sonra ikinci seçenek olarak hedefe yönelik ajanların kullanımı söz konusu olmakla birlikte; konvansiyonel kemoterapötiklerin, radyoterapi ve cerrahi ile birlikte kullanımları da halen yaygın olarak gözlenmektedir. Yapılan çalışmalar, etkililik ve güvenlik açısından özellikle kemoterapi denendikten sonra ikinci seçenek olarak kemoterapi yerine tirozin kinaz inhibitörü (TKİ) kullanımının çok daha avantajlı olduğunu göstermiştir (Li et al., 2014). EGFR pozitif olan hastalarda yapılan bir çalışmada kemoterapi tedavisi alan grupta progresyonsuz sağ kalım süresi (PFS) ortalama 5.6 ay iken, erlotinib kullanan hasta grubunda PFS ortalama 12.4 ay olarak bulunmuştur (Paz-Ares et al., 2014). EGFR mutasyonu olan, ilerlemiş akciğer kanseri tanısı almış ve ilk defa kanser tedavisi alacak olan hastalarda PFS değerlendiren bir başka çalışmada; gemsitabin/sisplatin tedavisi alan hasta grubu (PFS: 5.5 ay) ile erlotinib tedavisi alan hasta grubu (PFS: 11 ay) karşılaştırıldığında, erlotinib tedavisi alan hasta grubunda istatistiksel

olarak anlamlı fark gözlenmiştir ($p < 0.0001$) (Wu et al., 2015). Tüm bu çalışmalar sonucunda EGFR pozitif olan ve özellikle küçük hücre dışı akciğer kanseri tanısı almış hastaların tedavisinde son yıllarda erlotinib daha fazla önem kazanmıştır.

Kanser hastalarında çoklu ilaç kullanımına bağlı olarak ilaç etkileşimleri sıklıkla gözlenmekte ve bu durum tedavide belirgin bir risk oluşturmaktadır. Kanser hastalarında gerek kemoterapötiklerin protokol içerisinde kombine kullanımları ile, gerekse destekleyici tedaviler için (bulantı & kusma, ağrı yönetimi, nütrisyon desteği) farklı ilaçların veya besin öğelerinin kullanımı sonucunda, tedavi sürecinde ilaç etkileşimleri ile sık olarak karşılaşmaktadır. Kanser hastalarında yapılan çalışmalarda, ilaç etkileşimlerinin gözlenme sıklığı %27-75 arasında belirtilmiştir (Ekincioglu-Bayraktar et al., 2014; Riechelmann et al., 2007; Van-Leeuwen et al., 2011; Popa et al., 2014). Ancak, ilaç etkileşimlerini değerlendiren ve yaygın olarak klinisyenler tarafından kullanılan online veri tabanları, bilgi kaynakları veya ilgili literatür, etkileşimin şiddeti, yaygınlığı, gözlenme zamanı ve klinik anlamlılığı konusunda farklı açıklamalar getirebilmektedir. Bu nedenle, sağlık bakım hizmeti sağlayan ekip içerisinde klinik eczacının yer alması tedavi sonuçlarını iyileştirmekte, yan etkiler ve ilaç etkileşimlerinin gözlenme sıklığının azaltılmasına yardımcı olmakta ve dolayısıyla hastanın yaşam kalitesini arttırmaktadır (Delpeuch et al., 2015; Keller et al., 2016; Yeoh et al., 2013).

Zhao ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, erlotinib tedavisi uygulanan metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı almış 44 hastada en fazla gözlenen yan etkiler deri döküntüsü (%81.8) ve diyare (%56.8) olarak belirtilmiştir (Zhao et al., 2008). Avustralya'da yapılan bir başka çalışmada, metastatik küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı almış ve erlotinib kullanan 460 hastada en sık gözlenen yan etki döküntü (%77) olarak belirtilmiştir (Boyer et al., 2012).

Leveque ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, hedefe yönelik ilaç tedavisinde klinik eczacının rolü değerlendirilmiş olup beklenmeyen yan etkilerin (özellikle kardiyovasküler ve dermatolojik) ortaya çıkabileceği gösterilmiştir. Bu ilaçların birçoğunda terapötik izlem yapılmasının gerektiği ve CYP3A4 enzimi ile metabolize olmaları nedeni ile ilaç etkileşimleri yönünden takip edilmesi gerektiği hususunda bilgi verilmiştir. İlaç etkileşimleri ve yan etkilerin önlenmesinde klinik eczacının önemi vurgulanmıştır (Leveque et al., 2014).

Tirozin kinaz inhibitörlerinin çoğu Sitokrom P (CYP) 450 enzim sistemi ile metabolize olduğundan ilaç etkileşim potansiyeli yüksek ilaçlar arasında yer

almaktadır. Keller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, TKİ ile tedavisi yapılan 356 hasta incelenmiş, TKİ ve diğer ilaçlar arasında toplam 244 potansiyel ilaç etkileşimi saptanmıştır. Bu etkileşimlerin 109'u (%44.7) ciddi ilaç etkileşimi olarak sınıflandırılmıştır. Yapılan çalışmada en fazla etkileşime giren TKİ pazopanib (%22.9) olarak saptanmış; TKİ'ler ile en fazla etkileşime giren farmakolojik ilaç grubu ise asit baskılayıcı ajanlar (%29.4) olarak belirtilmiştir (Keller et al., 2016).

Kemoterapötik ajanların metabolizasyonu veya farmakokinetiğinde meydana gelen küçük değişiklikler ciddi klinik sonuçlara neden olabileceğinden, kemoterapötik ajanlarla ortaya çıkabilecek ilaç etkileşimlerine özellikle dikkat edilmesi gerekmektedir (Teo et al., 2015).

Kanser hastalarında ilaç farmakokinetiği ile ilgili yapılan çalışmalarda erlotinibin oral biyoyararlanımı %76 olarak belirtilmiştir (Ranson et al., 2010); çözünürlüğü için gereken temel asitlik sabiti değeri 5.4'tür ve mide pH'sı 2'de maksimum çözünürlüğe ulaşmaktadır (0.4 mg/ml) (Planchard, 2016). Leeuwen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ilacın çözünürlüğünün asidik ortamda artması sebebiyle, asidik (gazlı) içecekler ile birlikte alınması sonucu erlotinib biyoyararlanımının arttığı gösterilmiştir (van-Leeuwen et al., 2016). Ancak belirlenen bu farmakokinetik değişim, hastalar arası bireysel farklılıklar gösterebilmektedir. Ayrıca ilaç absorpsiyonunu etkileyen diğer faktörler de birlikte değerlendirildiğinde; bu çalışmadan ortaya çıkan sonuçların klinik uygulamalarda yer alabileceğine dair henüz net bir bilgi yer almamaktadır (Planchard, 2016).

Erlotinib, plazma proteinlerine %92-95 oranında bağlanmaktadır. Metabolizasyonu esas olarak karaciğer ve ince bağırsakta CYP3A4 ve CYP3A5 enzimi ile, daha az oranda ise CYP1A2 ve CYP2C8 enzimi ile gerçekleşmektedir. Erlotinib, CYP1A1 enziminin güçlü inhibitörü; CYP3A4 ve CYP2C8'in zayıf bir inhibitörü olmasının yanı sıra in vitro olarak uridin difosfat glukuroniltransferaz 1A1 (UGT1A1)'in güçlü bir glukuronidasyon inhibitörüdür (Thomas-Schoemann et al., 2014). Bu izoenzimlerin çeşitli nedenlerle inhibisyonu veya indüksiyonu, plazma erlotinib konsantrasyonunu değiştirebilmektedir. Bu nedenle eş zamanlı ilaç kullanımında, erlotinib ile ilaç-ilaç etkileşimleri klinikte yaygın olarak gözlenmekte ve tedavi sürecini etkilemektedir (Rakhit et al., 2008). Bu etkileşimler sonucunda, optimum tedavi dozunda yan etkilerin gözlenmesi söz konusu olabilmektedir.

Erlotinib ile tedavi edilen hastalarda gastrointestinal (Gİ) perforasyon riski, ölümlü sonuçlanan ciddi bir komplikasyondur (Herbst et al., 2005). Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri tanısı almış ve erloti-

nib tedavisi alan 103 hastada yapılan bir çalışmada, Gİ hasar insidansı %4.9 olarak bulunmuştur (Kim et al., 2010). Akut Gİ olayların patofizyolojisinin, Gİ yolun epitelinde EGFR ekspresyonunun yüksek seviyede olması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Harandi et al. 2009). Gastrointestinal hasarı önlemek amacıyla, erlotinib kullanan hastalara profilaktik olarak Histamin-2 (H₂) reseptör antagonistleri veya proton pompası inhibitörleri (PPI) gibi asit baskılayıcı ajanlar verilebilmektedir (Oude-Munnink et al., 2014). Ancak; erlotinibin çözünürlüğünün asidik ortamda arttığı bilinmektedir, bu nedenle mide pH'sını etkileyen ilaçlarla birlikte kullanıldığında, erlotinibin çözünürlüğü, dolayısıyla da biyoyararlanımı değişebilmektedir (Planchard, 2016). Bu nedenle PPI ile birlikte erlotinib kullanımından kaçınılmalıdır. Eğer H₂ reseptör antagonistleri ile birlikte erlotinib kullanılacaksa, bu ilaçtan en az 10 saat sonra veya 2 saat önce verilmelidir (Lexicomp® ve Micromedex®). Azalan plazma erlotinib konsantrasyonu, tedavinin yetersiz kalmasına neden olurken; artan plazma erlotinib konsantrasyonu deri döküntüsü başta olmak üzere yan etkilerin artmasına, artan yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırılmasına neden olabilmektedir (Tiseo et al., 2014).

Sitokrom P450 Enzim Sistemi ve İlaç Etkileşimleri

Tirozin kinaz inhibitörlerinin birçoğu CYP450 enzim sistemi ile metabolize olduğundan ilaç etkileşim potansiyeli yüksek ilaçlar arasında yer almaktadır. Klinikte sık karşılaşılan ve eş zamanlı kullanımlarında özellikle dikkat edilmesi gereken ilaçlar, Tablo 1'de özetlenmiştir. Literatürde CYP450 enzim sistemi üzerinden erlotinib ile etkileşimi kanıtlanmış olan ilaçlar dışında güçlü CYP450 enzim inhibitörü ve indükleyicisi ilaçların erlotinib ile birlikte kullanılmasına dikkat edilmeli ve yakından takip edilmelidir (Teo et al., 2015; Rakhit et al., 2008; Peters et al, 2014; Deeken et al., 2015; Grenader et al., 2007; Hughes et al. 2009; Vincenzi et al., 2010; Mir et al., 2011).

Kullanılan ilaçların yanı sıra, greyfurt suyu gibi CYP3A4 enzimi üzerinde inhibitör etki gösteren besinlerin tüketimi plazma erlotinib konsantrasyonunun artmasına (Lind., 2010); St John's Wort (Hypericum perforatum) içeren bitkisel ürünler indükleyici etkileri sebebiyle plazma erlotinib konsantrasyonunun azalmasına neden olabilmektedir (Henderson., 2002). Hastanın sigara kullanım durumu da, CYP1A1 veya CYP1A2 enzim sistemine olan etkisi sebebiyle, plazma erlotinib konsantrasyonunda azalmaya neden olabilmekte; bu nedenle de tedavi süresince ilacın etkisini değiştirebilmektedir (Hamilton et al, 2006).

Tablo 1. CYP450 Enzim Sistemi Nedeniyle Gözlenen Erlotinib - İlaç Etkileşimleri

Enzim	Etkileşen ilaç	Erlotinib üzerine etkisi	Klinik Eczacı Önerisi
CYP3A4	<i>Enzim İnhibitörleri:</i> proteaz inhibitörleri, klaritromisin, ketokonazol, ritonavir,	Plazma konsantrasyonu artar	Erlotinib dozunun azaltılması gerekebilir. VEYA Etkileşimi olmayan, alternatif bir ilaç düşünülmelidir.
	<i>Enzim İndükleyicileri:</i> fenitoin, karbamazepin, rifampisin, barbitüratlar, deksametazon, fenofibrat	Plazma konsantrasyonu azalır	Tedavinin yetersiz kalmasına neden olabilir. Tedavi süresince yakın izlem gerekmektedir.
CYP1A2	<i>Enzim İnhibitörleri:</i> siprofloksasin, fluvoksamin	Plazma konsantrasyonu artar	Dikkatli kullanılmalıdır. Erlotinib kaynaklı yan etkiler gözlenirse, erlotinib dozu azaltılmalıdır.

Erlotinib tedavisinin CYP450 enzim indükleyicileri veya inhibitörleri ile birlikte kullanılmasında karşılaşılan sorunların yanı sıra, CYP3A4 substratları ile birlikte kullanımlarında da dikkat edilmesi gerektiğini vurgulayan olgu raporları mevcuttur. Literatürde yer alan bir olgu raporunda, 3 yıl süre ile simvastatin / ezetimib tedavisi alan bir hastaya eş zamanlı erlotinib tedavisi başlandığında hiperbilirubinemi gözleendiği ve idrar analizi sonucunda rabdomiyoliz ile ilişkili çok miktarda miyoglobinüri bulunduğu belirtilmiştir. Bu durum, CYP3A4'ün major substratı olan erlotinib ve simvastatin yarışması nedeniyle simvastatin düzeyinde artış olması ile açıklanmıştır (Veeraputhiran et al., 2008). Literatürde henüz erlotinibin, statin grubu diğer ilaçlarla etkileşimini araştıran çalışmalar mevcut değildir; ancak, CYP3A4'ün substratı olan diğer statinlerle birlikte erlotinibinin kullanılması sonucu ortaya çıkabilecek ilaç etkileşimlerini önlemek için tedavide yakın izlem yapılması gerekmektedir.

Bir başka olgu değerlendirilmesinde ise erlotinib tedavisinden 8 hafta önce atriyal fibrilasyon tanısı nedeniyle varfarin kullanan bir hastada INR (International Normalized Ratio) değeri ortalama 2.1-3.2 arasında stabil iken; erlotinib tedavisine başladıktan 7 gün sonra varfarin dozu, diğer ilaç tedavileri veya uygulanan diyetle herhangi bir değişiklik yapılmamasına rağmen INR değerinin 2.8'den 5.3'e yükseldiği gösterilmiştir. Hastada varfarin tedavisine iki gün ara verdikten ve sadece erlotinib tedavisine devam edildikten sonra INR değerinin 9.1'e yükselmesi sonucunda hastada hematoma geliştiği bildirilmiştir. Subkütan fitonadion uygulaması ile antikoagülasyonun önüne geçilmiştir. Erlotinib tedavisi, 9. günden sonra sonlandırılmış ve 10. gün INR değeri 0.9 olarak gözlenmiştir. Bu olgu sonrasında, erlotinib ile varfarin gibi CYP3A4 enzim substratlarının birlikte kullanımında dikkat edilmesi gerektiği önerilmiştir (Thomas et al., 2010). Literatürde, varfarin dışında diğer kumarin türevi ilaçlarla erlotinib arasında etkileşim olduğunu gösteren olgular henüz mevcut olmasa da; varfarin gibi diğer kumarin türevi antikoagülan ilaçları kullanmakta olan hastalar protrombin zamanı veya

INR değişiklikleri açısından düzenli olarak izlenmelidir.

Karaciğer veya ince bağırsakta CYP450 enzimleri tarafından metabolize edilen her ilaç (substrat) ile ilgili ayrı bir literatür veya olgu çalışması bulunmamasına rağmen, bu konuda tedavi sürecinde yakın izlem yapılması, özellikle CYP 3A4 enzim substratları (örneğin: siklosporin, eritromisin, fentanil, nifedipin) (Ogu et al., 2000) ile erlotinib arasında gözlenebilecek etkileşimlerin değerlendirilmesi ve hastanın tedavi sonuçlarının iyileştirilmesi klinisyenler açısından önemlidir.

Asit Baskılayıcı Ajanlar ile İlaç Etkileşimleri

Erlotinib'in uygun çözünürlüğe ulaşması için mide pH'sının 5'in altında olması gerektiği bildirilmiştir (Duong et al., 2011). Asit baskılayıcı ajanların kullanılması ile birlikte mide pH'sı 5'in üzerinde çıkmakta ve erlotinib biyoyararlanımı değişebilmektedir (Planchard, 2016).

Erlotinib ve proton pompası inhibitörleri (PPI) arasındaki etkileşim hakkında farklı yorumların belirtildiği birçok çalışmanın bulunduğu görülmüştür. Bu ilaç etkileşiminin klinik olarak anlamlı olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra (Kletzl et al., 2015; Chu et al., 2015; Lam et al., 2016), klinik olarak anlamlı olmadığını ve bu etkileşimin göz ardı edilebileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (Hilton et al., 2013; Zenke et al., 2016).

Yapılan çalışmalarda 20 mg omeprazol kullanan hastalarda ortalama 11.8 saat boyunca intragastrik pH'nın 4'ün üzerinde kaldığı (Miner et al., 2003), omeprazol dozu 40 mg'a artırıldığında 24 saat boyunca intragastik pH'nın 4'ün üzerinde olduğu görülmüştür (Castell et al., 2005). Esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve rabeprazol gibi diğer PPI'lerin de gastrik pH üzerindeki etkisi genel olarak omeprazol ile benzerlik göstermektedir (Miner et al., 2003). PPI'lerin gastrik pH üzerinde uzun süreli etkileri nedeniyle, erlotinib ile PPI uygulamasının farklı zamanlarda yapılması bu ilaç etkileşimini önlemek için

yeterli olmayacaktır. Bu nedenle, mümkünse erlotinib kullanan hastada PPI'lerin eş zamanlı kullanımından kaçınılmalıdır.

H₂ reseptör antagonistlerinin gastrik pH üzerindeki etkisi ortalama 12 saat sürmektedir (Zhang et al., 2014). Yapılan bir çalışmada, bir ay boyunca erlotinib (150 mg/gün) tedavisi alan 48 hastanın yarısına omeprazol (40 mg/gün), diğer yarısına ranitidin (300 mg/gün) tedavisi uygulanmıştır. Omeprazol kullanan hasta grubunda erlotinib farmakokinetiği incelendiğinde, biyoyararlanımda eğri altında kalan alanda %33, maksimum ilaç konsantrasyonunda (C_{max}) ise %54 oranında azalma gözlenmiş; ranitidin kullanan hasta grubunda ise bu değerlerin sırasıyla %15 ve %17 oranında azaldığı saptanmıştır. Bunun sonucunda erlotinibin proton pompası inhibitörleri ile birlikte

kullanılmaması, H₂ reseptör antagonistlerinin ise iki doza bölünerek, bir dozun erlotinib dozundan 10 saat önce, ikinci dozun ise erlotinib dozundan 2 saat sonra olacak şekilde uygulanması önerilmiştir (Kletzl et al., 2015).

Antasitler arasında en güçlü pH nötrleştiricileri, sırasıyla kalsiyum karbonat, sodyum bikarbonat, magnezyum tuzları ve alüminyum tuzlarıdır. Antasitler terapötik dozlarda uygulandığında genelde mide pH'sını 4'den fazla yükseltmezler (Zhang et al, 2014). Bu nedenle, eş zamanlı tedavide antiasitler kullanılacak ise erlotinib dozundan 4 saat önce veya 2 saat sonra uygulanması bu etkileşimlerin önüne geçecektir (Peters et al., 2014). Tablo 2'de erlotinib ve asit baskılayıcı ajanlar arasında gözlenen ilaç etkileşimleri ve bu durumda yapılması gerekenler özetlenmiştir.

Tablo 2. Erlotinib ve Asit Baskılayıcı Ajanlar ile İlaç Etkileşimleri

Etkileşen ilaç	Erlotinib üzerine etkisi	Klinik Eczacı Önerisi
Proton Pompası İnhibitörleri	Plazma konsantrasyonu azalabilir	Proton pompası inhibitörlerinin kullanımından kaçınılması önerilmektedir.
H2 Reseptör Antagonistleri	Plazma konsantrasyonu azalabilir	İki doza bölünerek, bir dozun erlotinib dozundan 10 saat önce, ikinci dozun ise erlotinib dozundan 2 saat sonra kullanılması önerilmektedir.
Antasitler	Plazma konsantrasyonu azalabilir	Erlotinib dozundan 4 saat önce veya 2 saat sonra kullanılması önerilmektedir.

SONUÇ

Son yıllarda kanser tedavisinde hedefe yönelik tedavi seçeneklerinin başarılı sonuçlar vermesi ve yaygın kullanımları nedeniyle tirozin kinaz inhibitörleri ile hastaların kullandığı diğer ilaçlar arasında ilaç etkileşimleri gözlenmektedir. Yapılan farmakokinetik çalışmalar ile ilaç-ilâç etkileşimleri belirlenerek ilgili veri tabanlarında klinisyenlerin bu bilgiye ulaşmaları sağlanmaktadır. Ancak kanser hastalarında tedavi sonuçlarının optimize edilmesi için, ilaç etkileşim riski öne çıkan ilaç gruplarının belirlenerek, hastanın tedavisinin klinik ve laboratuvar sonuçları ile birlikte bir bütün halinde değerlendirilmesi gerekmektedir. Klinik eczacı tarafından hasta ve/veya tedavi izleminin diğer sağlık çalışanları ile birlikte sürdürülmesi, olası ilaç etkileşimlerinin belirlenmesi ve yönetilmesinde tedaviye yardımcı olacaktır. Özellikle, ilaç etkileşimlerinin olası mekanizması belirlenerek, klinik açıdan anlamlılığı değerlendirildikten sonra uygun önleme ve yönetim şeklinin tedaviye uygulanması gerekmektedir. Kanser tedavisi alan hastalarda kemoterapinin yanı sıra destekleyici tedavi için ilaç kullanımı da söz konusu olduğundan, çok sayıda ilaç kullanımının ilaç etkileşim riskini arttırdığı göz önünde bulundurulmalı ve özellikle erlotinib gibi CYP enzim sistemi ile metabolize edilen ilaçlar açısından ilaç etkileşimleri yakından değerlendirilmelidir.

KAYNAKLAR

- Boyer, M., Horwood, K., Pavlakis, N., De-Souza, P., Millward, M., Stein, B.,...Rischin, D. (2012), Efficacy of erlotinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): analysis of the Australian subpopulation of the TRUST study, *Asia Pac J Clin Oncol*, 8(3),248-54.
- Castell, D., Bagin, R., Goldlust, B., Major, J., & Hepburn, B. (2005), Comparison of the effects of immediate-release omeprazole powder for oral suspension and pantoprazole delayed-release tablets on nocturnal acid breakthrough in patients with symptomatic gastro-oesophageal reflux disease, *Aliment Pharmacol Ther*, 21(12),1467-74.
- Chu, M.P., Ghosh, S., Chambers, C.R., Basappa, N., Butts, C.A., Chu, Q.,...Sawyer, M.B. (2015), Gastric acid suppression is associated with decreased erlotinib efficacy in non-small-cell lung cancer, *Clin Lung Cancer*, 16(1),33-9.
- Deeken, J.F., Beumer, J.H., Anders, N.M., Wanjiku, T., Rusnak, M., & Rudek, M.A. (2015), Preclinical assessment of the interactions between the antiretroviral drugs, ritonavir and efavirenz, and the tyrosine kinase inhibitor erlotinib, *Cancer Chemother Pharmacol*, 76(4),813-9.

- Delpeuch, A., Leveque, D., Gourieux, B., & Herbrecht, R. (2015), Impact of clinical pharmacy services in a hematology/oncology inpatient setting, *Anticancer Res*, 35(1),457-60.
- Duong, S., Leung, M. (2011), Should the concomitant use of erlotinib and acid-reducing agents be avoided? The drug interaction between erlotinib and acid-reducing agents, *J Oncol Pharm Pract*, 17(4),448-52.
- Ekincioglu-Bayraktar, A., Demirkan, K., Keskin, B., Aslantas, O., & Ozdemir, E. (2014), Potential drug interactions and side effects in an outpatient oncology clinic: a retrospective descriptive study, *Eur J Hosp Pharm*, 21(4),216-221.
- Grenader, T., Gipps, M., Shavit, L., & Gabizon, A. (2007), Significant drug interaction: phenytoin toxicity due to erlotinib, *Lung Cancer*, 57(3),404-6.
- Hamilton, M., Wolf, J.L., Rusk, J., Beard, S.E., Clark, G.M., Witt, K., & Cagnoni, P.J. (2006), Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib, *Clin Cancer Res*, 12(7 Pt 1),2166-71.
- Harandi, A., Zaidi, A.S., Stocker, A.M., & Laber, D.A. (2009), Clinical efficacy and toxicity of anti-EGFR therapy in common cancers, *J Oncol*, 2009,567486.
- Henderson, L., Yue, Q.Y., Bergquist, C., Gerden, B., & Arlett, P. (2002), St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interaction and clinical outcomes, *Br J Clin Pharmacol*, 54(4),349-56.
- Herbst, R.S., Prager, D., Hermann, R., Fehrenbacher, L., Johnson, B.E., Sandler, A.,... Miller, V.A. (2005), TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 23(25),5892-9.
- Hilton, J.F., Tu, D., Seymour, L., Shepherd, F.A., & Bradbury, P.A. (2013), An evaluation of the possible interaction of gastric acid suppressing medication and the EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib, *Lung Cancer*, 82(1),136-42.
- Hughes, A.N., O'Brien, M.E., Petty, W.J., Chick, J.B., Rankin, E., Woll, P.J.,...Price, A. (2009), Overcoming CYP1A1/1A2 mediated induction of metabolism by escalating erlotinib dose in current smokers, *J Clin Oncol*, 27(8),1220-6.
- Keller, K.L., Franquiz, M.J., Duffy, A.P. & Trovato, J.A. (2016), Drug-drug interactions in patients receiving tyrosine kinase inhibitors, *J Oncol Pharm Pract*. DOI: 10.1177/1078155216682311.
- Kılıç, A. Epidermal büyüme faktör reseptör inhibitörleri ve dermatolojik yan etkiler. *Turk J Dermatol*. 2012; 6:168-74.
- Kim, Y.H., Masago, K., & Mishima, M. (2010), Erlotinib and gastrointestinal ulcer, *J Thorac Oncol*, 5(7),1108-9.
- Kletzl, H., Giraudon, M., Ducray, P.S., Abt, M., Hamilton, M., & Lum, B.L. (2015), Effect of gastric pH on erlotinib pharmacokinetics in healthy individuals: omeprazole and ranitidine, *Anticancer Drugs*, 26(5),565-72.
- Knighton, D.R., Zheng, J.H., Ten-Eyck, L.F., Ashford, V.A., Xuong, N.H., Taylor, S.S., & Sowadski, J.M. (1991), Crystal structure of the catalytic subunit of cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase, *Science*, 253(5018),407-14.
- Lam, L.H., Capparelli, E.V., & Kurzrock, R. (2016), Association of concurrent acid-suppression therapy with survival outcomes and adverse event incidence in oncology patients receiving erlotinib, *Cancer Chemother Pharmacol*, 78(2),427-32.
- Lexicomp® 2017 Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc. and its affiliates and/or licensors Lexicomp® Drug Interactions. [Erişim Tarihi 28 Ocak 2017] Erişim adresi: <https://online.lexi.com/lco/action/interac>
- Leveque, D., Delpeuch, A., & Gourieux, B. (2014), New anticancer agents: role of clinical pharmacy services, *Anticancer Res*, 34(4),1573-8.
- Li, N., Yang, L., Ou, W., Zhang, L., Zhang, S.L., & Wang, S.Y. (2014), Meta-analysis of EGFR tyrosine kinase inhibitors compared with chemotherapy as second-line treatment in pretreated advanced non-small cell lung cancer, *PLoS One*, 9(7),e102777.
- Lind, J.S.W., Dingemans, A.M.C., Groen, H.J.M., Thunnissen, F.B., Bekers, O., Heideman, D.A.M.,... Smith, E.F. (2010), A multicenter phase II study of erlotinib and sorafenib in chemotherapy-naive patients with advanced non-small cell lung cancer, *Clin Cancer Res*. 16(11),3078-87.
- Micromedex® Solutions 2017 Truven Health Analytics Inc. [Erişim Tarihi 28 Ocak 2017] Erişim adresi: <http://www.micromedexsolutions.com>
- Miner, P.Jr., Katz, P.O., Chen, Y., & Sostek, M. (2003), Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study, *Am J Gastroenterol*, 98(12),2616-20.
- Mir, O., Blanchet, B., & Goldwasser, F. (2011), Drug-induced effects on erlotinib metabolism, *N Engl J Med*, 365(4),379-80.

- Moore, M.J., Goldstein, D., Hamm, J., Figer, A., Hecht, J.R., Gallinger, S.,...Murawa, P. (2007), Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, *J Clin Oncol*, 25(15),1960-6.
- Ogu, C.C., & Maxa, J.L. (2000), Drug interactions due to cytochrome P450, *Proc (Bayl Univ Med Cent)*, 13(4),421-423.
- Oude-Munnink, T.H., Schouwink, J.H., Colen, H.B., & Movig, K.L. (2014), Erlotinib and gastric acid-reducing agents: a combination to avoid or to support?, *Clin Pharmacol Ther*, 96(6),658.
- Paz-Ares, L., Soulières, D., Moecks, J., Bara, I., Mok, T., & Klughammer, B. (2014), Pooled analysis of clinical outcome for EGFR TKI-treated patients with EGFR mutation-positive NSCLC, *J Cell Mol Med*, 18(8),1519-39.
- Peters, S., Zimmermann, S., & Adjei, A.A. (2014), Oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors for the treatment of non-small cell lung cancer: comparative pharmacokinetics and drug-drug interactions, *Cancer Treat Rev*, 40(8),917-26.
- Planchard, D. (2016), Can an acidic beverage reduce interactions between proton pump inhibitors and erlotinib?, *J Clin Oncol*, 34(12),1292-4.
- Popa, M.A., Wallace, K.J., Brunello, A., Extermann, M., & Balducci, L. (2014), Potential drug interactions and chemotoxicity in older patients with cancer receiving chemotherapy, *J Geriatr Oncol*, 5(3),307-14.
- Rakhit, A., Pantze, M.P., Fettner, S., Jones, H.M., Charoin, J.E., Riek, M.,...Hamilton, M. (2008), The effects of CYP3A4 inhibition on erlotinib pharmacokinetics: computer-based simulation (SimCYP) predicts in vivo metabolic inhibition, *Eur J Clin Pharmacol*, 64(1),31-41.
- Ranson, M., Shaw, H., Wolf, J., Hamilton, M., McCarthy, S., Dean, E.,...Judson, I. (2010), A phase I dose-escalation and bioavailability study of oral and intravenous formulations of erlotinib (Tarceva, OSI-774) in patients with advanced solid tumors of epithelial origin, *Cancer Chemother Pharmacol*, 66,53-8.
- Riechelmann, R.P., Tannock, I.F., Wang, L., Saad, E.D., Taback, N.A., & Krzyzanowska, M.K. (2007), Potential drug interactions and duplicate prescriptions among cancer patients, *J Natl Cancer Inst*, 99(8),592-600.
- Shepherd, F.A., Rodrigues-Pereira, J., Ciuleanu, T., Tan, E.H., Hirsh, V., Thongprasert, S.,...Seymour, L. (2005), Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer, *N Engl J Med*, 353(2),123-32.
- Teo, Y.L., Ho, H.K., & Chan, A. (2015), Metabolism-related pharmacokinetic drug-drug interactions with tyrosine kinase inhibitors: current understanding, challenges and recommendations, *Br J Clin Pharmacol*, 79(2),241-53.
- Thomas, K.S., Billingsley, A., Amarshi, N., & Nair, B.A. (2010), Elevated international normalized ratio associated with concomitant warfarin and erlotinib, *Am J Health Syst Pharm*, 67(17),1426-9.
- Thomas-Schoemann, A., Blanchet, B., Bardin, C., Noe, G., Boudou-Rouquette, P., Vidal, M.,...Goldwasser, F.(2014), Drug interactions with solid tumour-targeted therapies, *Crit Rev Oncol Hematol*, 89(1),179-96.
- Tiseo, M., Andreoli, R., Gelsomino, F., Mozzoni, P., Azzoni, C., Bartolotti, M.,...Ardizzoni, A. (2014), Correlation between erlotinib pharmacokinetics, cutaneous toxicity and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), *Lung Cancer*, 83(2),265-71.
- van-Leeuwen, R.W., Peric, R., Hussaarts, K.G., Kienhuis, E., NS, I.J., de-Bruijn, P.,...Mathijssen, R.H.J. (2016), Influence of the acidic beverage cola on the absorption of erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer, *J Clin Oncol*, 34(12),1309-14.
- Van-Leeuwen, R.W., Swart, E.L., Boven, E., Boom, F.A., Schuitenmaker, M.G., & Hugtenburg, J.G.(2011), Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method, *Ann Oncol*, 22(10),2334-41.
- Veeraputhiran, M., & Sundermeyer, M. (2008), Rhabdomyolysis resulting from pharmacologic interaction between erlotinib and simvastatin, *Clin Lung Cancer*, 9(4),232-4.
- Vincenzi, B., Tonini, G., & Santini, D. (2010), Aprepitant for erlotinib-induced pruritus, *N Engl J Med*, 363(4),397-8.
- Wu, Y.L., Zhou, C., Liam, C.K., Wu, G., Liu, X., Zhong, Z.,...ZuO,Y. (2015), First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study, *Ann Oncol*, 26(9),1883-9.

- Yeoh, T.T., Si, P., & Chew, L. (2013), The impact of medication therapy management in older oncology patients, *Support Care Cancer*, 21(5),1287-93.
- Zenke, Y., Yoh, K., Matsumoto, S., Umemura, S., Niho, S., Ohmatsu, H.,...Ohe, Y. (2016), Clinical impact of gastric acid-suppressing medication use on the efficacy of erlotinib and gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations, *Clin Lung Cancer*, 17(5),412-8.
- Zhang, L.W.F, Lee, S.C., & Zhao, H. (2014), pH-dependent drug-drug interactions for weak base drugs: potential implications for new drug development, *Clin Pharmacol Ther*, 96,266-77.
- Zhao, H.Y., Zhang, Y., Huang, H., Chen, L.K., Xu, G.C., & Zhang, L. (2008), Efficacy of erlotinib on advanced non-small cell lung cancer, *Ai Zheng*, 27(4),393-9.