

Acuut hartfalen als gevolg van itraconazolgebruik: een casus

A. Wieringa ^{a,x}, C.J. de Vries ^b en E.N. van Roon ^c

^a Ziekenhuisapotheker, Isala Klinieken, Zwolle; klinisch farmacoloog i.o., Medisch Centrum Leeuwarden.

^b Cardioloog, Medisch Centrum Leeuwarden.

^c Ziekenhuisapotheker-klinisch farmacoloog, Medisch Centrum Leeuwarden.

* Correspondentie: andrewieringa@hotmail.com.

KERNPUNTEN

- Bij het gebruik van itraconazol kan hartfalen optreden als bijwerking.
- Het werkingsmechanisme is onbekend.
- Het optreden van deze bijwerking is geen klasse-effect van azool-antimycotica.
- Bij patiënten met ventriculaire disfunctie is gebruik van itraconazol gecontraïndiceerd, behalve in levensbedreigende situaties.
- Bij symptomen van hartfalen en/of kortademigheid moet gedacht worden aan itraconazol als mogelijke oorzaak.

Casus

In het Medisch Centrum Leeuwarden (MCL) werd een 44-jarige vrouw opgenomen op de afdeling cardiologie in verband met dyspneu op basis van hartfalen. Mevrouw had gedurende negen weken kortademigheidsklachten, maar behandeling door de huisarts met salbutamol en een stootkuur prednisolon gaf geen verbetering van de klachten.

Een week voor de eerste klachten was gestart met itraconazoltherapie in een dosering van eenmaal daags 200 mg oraal voor behandeling van onychomycosis. Op eigen initiatief is de patiënt hiermee vier weken na de start gestopt. De symptomen van kortademigheid verdwenen echter niet en zeven weken na het staken van itraconazol werd de patiënt opgenomen op de afdeling cardiologie. Zij was op dat moment in NYHA-klasse 4.

Het echocardiogram liet een matige linkerventrikelfunctie zien; de kleppen waren normaal wat betreft morfologie en functie. Hartkatheterisatie toonde geen afwijkingen aan de coronaire vaten. De troponine-T-waarde was niet verhoogd. Voor de ontstane klachten kon daarom geen aanwijsbare oorzaak worden gevonden. De behandeling bestond uit candesartan en furosemide naast een natriumbepert diëet en vochtbeperking.

Twee weken later was de patiënt toegenomen kortademig en werd ze opnieuw opgenomen en weer behandeld met de angiotensine-II-antagonist en het lisdureticum. Bij ontslag uit het ziekenhuis werd de candesartan gecontinueerd. Zeven maanden na start van de symptomen was de patiënt nog niet geheel klachtenvrij en gebruikte ze nog candesartan.

ABSTRACT

Acute heart failure following itraconazole use: a case report

A 44 year old woman was admitted to the cardiology department of the Medical Centre Leeuwarden, the Netherlands, with acute heart failure. She had developed dyspnoea that began one week after start of itraconazole oral therapy once daily 200 mg for treatment of onychomycosis. Salbutamol and prednisolone were prescribed, but this gave no improvement in the symptoms. She stopped after four weeks with the itraconazole treatment, but seven weeks later she was admitted to the cardiology department with heart failure NYHA class 4. The electrocardiogram showed a moderate left ventricular function, while heart valves and coronary arteries showed no abnormalities in morphology and function. Troponin levels were not elevated. Treatment with candesartan and furosemide started, supported by a reduced intake of fluids and a low sodium diet. Two weeks later the patient was again admitted with dyspnoea. Seven months after the start of the symptoms the patient was still using candesartan. Besides kidney cysts (since 1985) the patient had no other comorbidities and used no medication. Her kidney function was stable for many years [creatinine 62 µmol/L, eGFR 85 mL/(min·1.73 m²)]. The Naranjo score was 4, which indicates itraconazole being a 'possible' cause of the acute heart failure. In several articles itraconazole is mentioned as possible cause of heart failure, but the mechanism is unknown. The side effect does not seem to be related to azole antimycotics in general. In patients with acute heart failure and/or dyspnoea and itraconazole usage, the side effect has to be taken into account in the differential diagnosis as a possible cause.

Wieringa A, de Vries CJ, van Roon EN. Acuut hartfalen als gevolg van itraconazolgebruik: een casus. PW Wetenschappelijk Platform. 2012;6:a1235.

Mevrouw had, behoudens cystenieren (bekend sinds 1985), een blanco medische anamnese. Er waren geen veranderingen opgetreden in de nierfunctie gedurende meerdere jaren, met een creatininepieg van 62 µmol/L en glomerulaire filtratiesnelheid van 85 mL/(min·1,73 m²). Mevrouw gebruikte behalve itraconazol geen andere medicatie. De Naranjo-score was 4 (geen andere oorzaken voor de ontstane klachten: +2; ontstaan van de klachten nadat het geneesmiddel is gegeven: +2). Dit komt overeen met een inschatting van de causaliteit tussen vermoede bijwerking en itraconazolgebruik van 'possible' [1].

De conclusie op de afdeling was een verminderde linkerventrikelfunctie zonder aanwijsbare oorzaak, waarbij itraconazol mogelijk een rol heeft gespeeld.

Literatuuronderzoek

In meerdere artikelen wordt melding gemaakt van itraconazol als mogelijke oorzaak van hartfalen [2-5]. Het werkingsmechanisme is onbekend.

Intraveneus toegediend itraconazol geeft mogelijk negatief-ino-trope effecten bij honden en gezonde menselijke vrijwilligers [2]. In een review van 58 meldingen aan de Amerikaanse Food and Drug Administration van hartfalen tijdens itraconazolgebruik, kwam naar voren dat 28 patiënten waren opgenomen in een ziekenhuis en 13 overleden. De mediaan van optreden lag op 10 dagen (spreiding van 1 tot 210 dagen) na start van itraconazoltherapie. Tweederde van de patiënten was vrouw. Andere mogelijke oorzaken die bijgedragen kunnen hebben aan het hartfalen – zoals hypertensie, hartklepafwijkingen en coronaire ziektes – werden bij 43 van de 58 patiënten gezien. Het blijkt geen klasse-effect te zijn van azool-antimycotica, zoals fluconazol, ketoconazol en clotrimazol [2].

In de Lareb-database is gezocht naar vergelijkende casus in Nederland. In de afgelopen zes jaar zijn 4 casus beschreven, waarvan 2 zonder aanwijsbare andere oorzaken. Voor de andere azool-antimycotica zijn geen casus van hartfalen beschreven.

Omdat systematische studies ontbreken is het inschatten van het risico niet mogelijk [3].

Op grond van *postmarketing surveillance* is de registratietekst van itraconazol aangepast, waarbij het gebruik gecontraïndiceerd is bij patiënten met tekenen van ventriculaire disfunctie, zoals hartfalen, behalve in het geval van behandeling van levensbedreigende of andere ernstige infecties [6]. Bij deze patiënt bestonden, voor zover bekend, voor de start van itraconazol geen cardiologische afwijkingen.

Bij gebrek aan andere mogelijke oorzaken is de diagnose hartfalen gesteld, mogelijk op basis van itraconazolgebruik. Bij patiënten waarbij hartfalen en/of kortademigheid recentelijk is opgetreden tijdens itraconazolgebruik, moet dit ook in de differentiaaldiagnose worden opgenomen als mogelijke oorzaak.

LITERATUUR

- 1 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981 aug;30(2):239-45.
- 2 Ahmad SR, Singer SJ, Leissa BG. Congestive heart failure associated with itraconazole. *Lancet.* 2001 jun 2;357(9270):1766-7.
- 3 Slørdal L, Spigset O. Heart failure induced by non-cardiac drugs. *Drug Saf.* 2006;29(7):567-86.
- 4 Fung SL, Chau CH, Yew WW. Cardiovascular adverse effects during itraconazole therapy. *Eur Respir J.* 2008 Jul;32(1):240.
- 5 Maxwell CB, Jenkins AT. Drug-induced heart failure. *Am J Health Syst Pharm.* 2011 okt 1;68(19):1791-804.
- 6 Samenvatting van de productkenmerken. Trisporal capsules 100 mg. Tilburg: Janssen-Cilag; 2011.

Ciprofloxacineconcentratie vaak te laag bij gehospitaliseerde patiënten

André Wieringa

Ciprofloxacin wordt in ziekenhuizen frequent toegepast bij de behandeling van infecties. Uit eerder onderzoek is gebleken dat de blootstelling aan ciprofloxacin (berekend als AUC) gedeeld door de *minimal inhibitory concentration* (MIC) groter moet zijn dan 125 bij patiënten met ernstige gram-negatieve infecties en bij patiënten op de intensive care. Met de toenemende resistentie van bacteriën neemt de MIC voor ciprofloxacin toe en daarmee ook het risico dat de ratio niet wordt gehaald.

Haeseker e.a. onderzochten of bij patiënten op de algemene afdelingen van een ziekenhuis de doelstelling van $AUC/MIC > 125$ werd gehaald. Ciprofloxacinconcentraties werden gemeten bij 80 gehospitaliseerde patiënten met een intraveneuze dosering van 400-1200 mg/dag, verdeeld over twee of drie doses. De mediane leeftijd was 66 jaar (± 17), de mediane klaring $0,24 \text{ L}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ en de mediane AUC $49 \text{ mg}\cdot\text{h/L}$. De AUC had een associatie met leeftijd en creatininespiegel.

Bij een MIC van $0,25 \text{ mg/L}$ haalden 21% van alle patiënten de streefwaarde niet. Bij bacteriën met een MIC van $0,5 \text{ mg/L}$ was dit

opgelopen naar 75%. Met behulp van computersimulatie van de berekende kinetische waardes werd bij verhoging van de dosering ciprofloxacin van 800 mg/dag naar 1200 mg/dag voor 99% van de patiënten de streefwaarde wel bereikt bij een MIC van $0,25 \text{ mg/L}$ en voor 63% bij een MIC van $0,5 \text{ mg/L}$.

Hoewel de onderzoekers geen effect op klinische uitkomsten vonden, werd dit wel gezien in andere onderzoeken. Ciprofloxacin is in het algemeen veilig bij gebruik van hogere doseringen en wordt goed verdragen. De onderzoekers concluderen dat de dosering van ciprofloxacin bij gehospitaliseerde patiënten met goede nierfunctie verhoogd zou moeten worden naar 1200 mg/dag .

Haeseker M, Stolk L, Nieman F, Hoebe C, Neef C, Bruggeman C, Verbon A. The ciprofloxacin target AUC/MIC ratio is not reached in hospitalized patients with the recommended dosing regimens. *Br J Clin Pharmacol.* 2012 mei 23. [elektronische prepublicatie]

Wieringa A. Ciprofloxacinconcentratie vaak te laag bij gehospitaliseerde patiënten. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2012;6:e1225.