

## NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

## Relevantere signalen mogelijk door prospectief onderzoek naar QTc-verlenging

Sander Borgsteede

Ciprofloxacine en fluconazol worden vaak gecombineerd bij oncologische patiënten. Beide middelen verlengen het QTc-interval en zijn geassocieerd als geneesmiddel met het hoogste risico op QTc-verlenging: ‘algemeen geaccepteerd risico op torsades de pointes (TdP)’. Een combinatie van twee geneesmiddelen met dit risico wordt afgeraden. De onderbouwing voor deze interacties is beperkt: individueel kunnen ze het QTc-interval verlengen, maar het is onbekend of de combinatie tot een langere QTc-tijd en een groter risico op TdP leidt. Deze vraag is relevant, omdat het aantal geneesmiddelen met de hoogste risicoclassificatie stijgt en daarmee het aantal QTc-interacties.

Berger et al. onderzochten hoe vaak verlenging van het QTc-interval optrad bij mensen die de combinatie van ciprofloxacine en fluconazol gebruikten. In een observatie studie werd een ECG opgenomen wanneer ciprofloxacine of fluconazol werd toegevoegd aan bestaande therapie met het andere middel. Belangrijkste uitkomst was het percentage mensen met QTc-tijdverlenging. Ook werd de gemiddelde QTc-verlenging bepaald en werd onderzocht of er een verband was met risicofactoren zoals geslacht en elektrolyten.

In totaal werden gegevens van 170 mensen geanalyseerd. Bij acht patiënten (4,7%) werd een verlenging van de QTc-tijd gevonden. De gemiddelde verlenging was beperkt (10,7 ms). Waarschijnlijk vanwege het beperkte

aantal patiënten werd in dit onderzoek geen verband gevonden tussen QTc-verlenging en risicofactoren. Ook kwam het QTc-interval bij niemand boven de 500 ms, de afkapwaarde voor klinische relevantie.

De auteurs concluderen dat er geen klinisch relevante interactie is tussen ciprofloxacine en fluconazol in de onderzochte populatie. Dit onderzoek laat zien dat prospectieve gegevens een belangrijke bijdrage leveren aan de risico-inschatting van een theoretische interactie. Hoewel het niet realistisch is om elke combinatie van QTc-verlengende middelen op deze manier te onderzoeken, zou een vergelijkbaar onderzoek wellicht haalbaar zijn voor andere veelgebruikte QTc-verlengende geneesmiddelen zoals (es)citalopram en haloperidol. Meer betrouwbare gegevens over het verhoogde risico op QTc-verlenging bij interacties en inzicht in de onderliggende farmacologische mechanismen zijn nodig om op een verantwoorde wijze inhoud te geven aan QTc-interacties. ■

- Berger FA, Monadian N, de Groot NMS, Santbergen B, van der Sijs H, Becker ML, Broers AEC, van Gelder T, van den Bemt PMLA. QTc prolongation during ciprofloxacin and fluconazole combination therapy: prevalence and associated risk factors. *Br J Clin Pharmacol*. 2018 Feb;84(2):369-378.

Citeer als: Borgsteede S. Relevantere signalen mogelijk door prospectief onderzoek naar QTc-verlenging. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek*. 2019;4:e1680.