

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.