

Hartfalen: itraconazol

1854

CONCLUSIE

Er is een aantal casus van patiënten waarbij hartfalen werd geïnduceerd of werd verergerd door itraconazol. Itraconazol lijkt een negatief inotroop effect te hebben. In in vitro onderzoek leek er sprake van een direct effect op het hart.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

- Verschillende casus gevonden over ontwikkeling hartfalen na gebruik van itraconazol bij patiënten zonder hartfalen in de voorgeschiedenis.
- Werkgroep, 4 juni 2018: Evidence laat zien dat er geen sprake is van een groepseffect. Alleen itraconazol moet worden bewaakt.

PICO

P(atient)	patiënten met hartfalen
I(ntervention)	itraconazol
C(omparison / Control)	placebo / geen itraconazol
O(utcome)	risico op verergering hartfalen

Datum literatuursearch: 31-05-2017

PUBMED

Zoekterm:

"heart failure"[MeSH Terms] AND "itraconazole"[Mesh] AND "humans"[MeSH Terms] AND (english[Language] OR dutch[Language])

Bron	Bewijs	Resultaten/opmerkingen
ref. 1 Vollenbroich R et al. Congestive heart failure related to antifungal therapy with itraconazole. Int J Cardiol 2014;172:e170-1.	casus n=1 (n= patiënt met hartfalen en itraconazol)	• Een 60-jarige man met hartfalen NYHA-klasse I werd voor dermatomycose behandeld met itraconazol 200 mg per dag. • Gedurende 1,5 maand verergerde hartfalen naar HYHA-klasse IV. • 3 weken na stoppen met itraconazol was de ernst van hartfalen weer terug op het uitgangsniveau.
ref. 2 Pakyz A et al. Adverse drug events complicate antifungal therapy for pulmonary aspergilloma. Consult Pharm 2008;23:804-8. abstract	casus n=1 (n= patiënt met hartfalen en itraconazol)	This case describes a 68-year-old patient who developed a pulmonary aspergilloma in the air space of the location of a previous left-upper lobectomy performed five years earlier to treat lung cancer. The patient was initiated on voriconazole, but subsequently developed agitation and hallucinations. The patient was switched to itraconazole and subsequently developed worsening of congestive heart failure. Another switch was made to posaconazole. After an adjustment of his medication regimen for potential drug-drug interactions, the patient was discharged on posaconazole for three to six months, with regular follow-up of liver transaminase monitoring.

OVERIGE

Bron	Effect
ref. 3 Ahmad SR et al. Congestive heart failure associated with itraconazole. Lancet 2001;357:1766-7.	58 gevallen van hartfalen geassocieerd met het gebruik van itraconazol zijn geëvalueerd door de FDA (tussen 1992-2001). Bij 56 patiënten was een causaal verband niet zeker omdat de 13 patiënten die stierven meerdere aandoeningen hadden en verschillende geneesmiddelen gebruikten. Daarnaast bleek dat bij 43 patiënten andere risicofactoren voor hartfalen aanwezig waren, zoals hypertensie, coronaire hartaandoening, hartklep gebreken en decompensatio cordis in de anamnese. Bij 2 patiënten (geen risicofactoren) was een causaal verband zeer aannemelijk aangezien de klachten verdwenen na het beëindigen van de behandeling met itraconazol. In ongepubliceerde studies bij honden en mensen bleek dat itraconazol een negatief inotroop effect heeft. Er is geen sprake van een groepseffect, onder gebruikers van andere azool-antimycotica (fluconazol, ketoconazol, miconazol, clotrimazol) waren geen gevallen van (verergerd) hartfalen.
ref. 4 SPC Trisporal (itraconazol) 09-12-16.	<u>Cl</u>: Trisporal-capsules mogen niet worden ingenomen door patiënten met tekenen van ventriculaire disfunctie zoals congestief hartfalen of congestief hartfalen in de anamnese, behalve in het geval van behandeling van levensbedreigende of andere ernstige infecties. <u>Waarschuwingen</u>: In een studie met Trisporal IV bij gezonde vrijwilligers werd een tijdelijke, asymptomatische vermindering van de ejectiefraction van het linker ventrikel waargenomen die verdween vóór de volgende infusie. De klinische relevantie van deze bevindingen met de orale vorm is niet bekend. Itraconazol blijkt een negatief inotroop effect te hebben en is in verband gebracht met meldingen van congestief hartfalen. Hartfalen werd vaker gemeld in spontane meldingen bij een totale dagelijkse dosis van 400 mg dan bij lagere doseringen, wat doet vermoeden dat het risico van hartfalen kan toenemen met de totale dagelijkse dosis itraconazol. Trisporal mag niet worden gebruikt bij patiënten met hartfalen of een voorgeschiedenis van hartfalen tenzij de voordelen duidelijk opwegen tegen de risico's. Bij deze individuele afweging van de voordelen en de risico's moet rekening worden gehouden met factoren zoals de ernst van de indicatie, de dosis en duur van de behandeling en de individuele risicofactoren voor hartfalen. Deze risicofactoren zijn onder andere hartziekte zoals ischemische hartziekte en hartklepaandoeningen; belangrijke longziekten zoals chronische obstructieve longziekte; en nierfalen en andere oedemateuze aandoeningen. Dergelijke patiënten dienen geïnformeerd te worden over de symptomen van hartfalen, ze moeten met voorzichtigheid worden behandeld en moeten tijdens de behandeling gevolgd worden op tekenen van hartfalen; indien dergelijke symptomen optreden gedurende de behandeling moet met Trisporal worden gestopt. <u>Bw</u>: frequentie onbekend: congestief hartfalen.
ref. 5 Cardiac failure and dyspnoea associated with the use of itraconazole. Lareb, mei 2002	• Op 11 april 2002 waren bij Lareb 5 meldingen bekend van patiënten die symptomen van hartfalen ontwikkelden tijdens itraconazolgebruik. • In de WHO-bijwerkingendatabank waren 36 meldingen van hartfalen aanwezig (0,3% van het totaal aan meldingen). • Aan het eind van het 3^e kwartaal van 2001 waren er 30 meldingen van hartfalen die werden geassocieerd met itraconazolgebruik, "reporting odds ratio" 1,7 (95% BI 1,2-2,4). • Lareb noemt het artikel van Ahmad et al. uit 2001 (zie elders in dit contra-indicatie rapport). Het negatief inotrope effect dat in ongepubliceerde studies bij mensen en honden zou zijn gevonden, is niet teruggevonden bij een literatuurzoekactie in Medline. Conclusie auteurs: • Meer observationeel onderzoek naar het verband tussen <u>itraconazol</u> en <u>hartfalen</u> is nodig.

ref. 6 Qu Y et al. Itraconazole decreases left ventricular contractility in isolated rabbit heart: Mechanism of action. Toxicol Appl Pharmacol. 2013;268:113-22	• In geïsoleerde humane ventriculaire myocyten blokkeerde itraconazol de calciumstroom en de natriumstroom. Dit effect was concentratie-afhankelijk • Dit effect lijkt alleen op te treden bij supra-therapeutische concentraties • De resultaten uit dit in vitro onderzoek suggereren een direct effect op het hart van itraconazol. Dit zou mogelijk een verklaring kunnen vormen voor het negatief inotrope effect dat is waargenomen bij dieren en mensen
---	--

RISICOFACTOREN EN INCIDENTIE

Risicofactoren	Belaste familieanamnese voor cardiovasculaire aandoeningen, roken, overmatig alcoholgebruik, hyperlipidemie, hypertensie, diabetes (NHG-Standaard Hartfalen 2010).
----------------	--

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing deskundigen	Ja	Ja	04-06-2018