

Kombinationsbehandling med fluconazol og andre QTc-forlængende lægemidler forlænger QTc-intervallet

Tina Buch & Stig Ejdrup Andersen

KASUISTIK

Klinisk Farmakologisk
Enhed, Roskilde
Sygehus

Ugeskr Læger
2015;177:V04150371

Forlængelse af QTc-intervallet er associeret med *torsades de pointes* (TdP), som kan være letal.

Adskillige lægemidler kan forlænge QTc-intervallet, og flere af disse præparater metaboliseres af leverens CYP3A4-enzym. En kombination af QTc-forlængende stoffer øger risikoen for QTc-forlængelse, og hvis stof-fernes omsætning hæmmes, kan risikoen øges yderligere [1].

SYGGEHISTORIE

En 66-årig mand blev sat i kemoterapibehandling med bendamustin pga. morbus Waldenström. Patienten havde desuden kronisk atrieflimren, som bl.a. blev behandlet med amiodaron. Ca. en måned efter, at han begyndte på bendamustinbehandlingen, blev han indlagt med pneumoni og sat i behandling med clarithromycin, amoxicillin og clavulansyre. Derudover blev der ordineret fluconazol 400 mg/dag pga. oral candidiasis. På udskrivelsesdagen blev behandlingen mod pneumoni afsluttet. To dage efter udskrivelsen blev han indlagt igen med dyspnø, ødeme og hjertebanken. Et EKG viste en QTc-forlængelse på 542 ms (**Figur 1**) og atrieflimren med en frekvens på 141 slag/min. Kaliumniveauet var 3,5 mmol/l.

Behandlingen med amiodaron og fluconazol blev seponeret; amiodaron pga. en isoleret stigning af alaninaminotransferaseniveauet til 462 E/l og fluconazol, fordi man formodede, at præparatet var årsagen til QTc-forlængelsen. Få dage efter seponeringen normaliseres QTc-intervallet. Retrospektivt sås, at forlængelsen af QT-intervallet begyndte i oktober 2014 kort tid efter påbegyndelsen af amiodaronbehandlingen (**Tabel 1**).

DISKUSSION

De fleste tilfælde af QTc-forlængelse skyldes lægemidler, der anvendes ved hjertesygdom, psykisk sygdom, infektioner og astma eller allergier [2]. Der er ingen absolutte kriterier for, hvornår et QTc-interval er forlænget. Generelt betragtes QTc > 500 ms som en signifikant risiko for TdP [1]. Hjertefrekvensen har indflydelse på QTc-intervallet, og jo højere denne er, desto lavere er grænsen for, hvornår QTc-intervallet anses for at være associeret med en forøget risiko for TdP [1].

Amiodaron og clarithromycin kan forlænge QTc-intervallet og metaboliseres begge i leveren af enzymet CYP3A4 [3]. Hos patienten i sygehistorien begyndte QTc-forlængelsen få dage efter påbegyndelse af amiodaronbehandlingen. Intervallet blev forlænget yderligere ved initiering af clarithromycin- og fluconazolbehandlingen.

Fluconazol kan i sig selv forlænge QTc-intervallet, men hæmmer også CYP3A4, hvilket kan give en øget koncentration af de lægemidler, som metaboliseres af dette enzym [3]. Ifølge produktresuméet kan stoffets

TABEL 1

Udviklingen af patientens QTc-interval vist i sammenhæng med behandlingen med QTc-forlængende lægemidler (QTc-intervallet er korigeret efter Bazetts metode).

Dato	Lægemiddel		QTc-interval, ms
	begyndt	seponeret	
24.10.14	Amiodaron	-	475
30.10.14	-	-	510
06.11.14	-	-	503
25.01.15	-	-	520
29.01.15	Clarithromycin	-	-
30.01.15	Fluconazol	-	-
03.02.15	-	Clarithromycin	-
05.02.15	-	-	542
06.02.15	-	Amiodaron Fluconazol	-
07.02.15	-	-	452
08.02.15	-	-	493
09.02.15	-	-	485
10.02.15	-	-	456

FIGUR 1

Ekg fra den 5. februar 2015 (afledning V2) med et QTc-interval på 542 ms (korigeret efter Bazetts metode).



lange halveringstid (30 timer) medføre, at den enzym-hæmmende effekt fortsætter i 4-5 dage efter seponering. Samtidig behandling med fluconazol og lægemidler, der også kan forlænge QTc-intervallet samt metaboliseres via CYP3A4, bør undgås [4].

QTc-forlængelsen hos patienten i sygehistorien havde formentlig to årsager: en farmakodynamisk interaktion i form af en additiv effekt mellem de ovenfor nævnte QTc-forlængende stoffer og en farmakokinetisk interaktion med en øget koncentration af amiodaron og clarithromycin pga. fluconazols hæmning af CYP3A4.

Alle systemiske azoler hæmmer CYP3A4-enzymet. Heraf er fluconazol den mindst potente hæmmer. Klinisk relevante interaktioner mellem fluconazol og CYP3A4-substrater er observeret ved doser på minimum 200 mg/dag [5]. Det er ikke påvist, at korterevarende behandling med et enkelt QTc-forlængende lægemiddel øger risikoen for proarytmier [2]. Tilfælde med farmakologisk begrundede TdP skyldes som regel samtidig behandling med flere QTc-forlængende stoffer. Det anbefales derfor at risikovurdere hver enkelt patient ved indledning af behandling med potentielt QTc-forlængende lægemidler. Risikovurderingen skal bl.a. omfatte EKG-optagelse og screening af igangværende behandling med tilsvarende lægemidler [2].

Incidensen af lægemiddelinduceret TdP er ukendt, og bivirkningen er formodentlig underrapporteret [4]. Internationalt er fluconazol, amiodaron og clarithromycin blandt de oftest indberettede medikamentelle årsager til TdP [4], men der er blot to indberetninger om TdP pga. et af disse tre stoffer i Sundhedsstyrelsens database. Begge omhandler amiodaron. I 2014 modtog Sundhedsstyrelsen kun to indberetninger om TdP (pga. metadon og adrenalin).

KONKLUSION

Mange lægemidler kan forlænge QTc-intervallet og kan i kombination virke additive. Flere QTc-forlængende lægemidler metaboliseres af CYP3A4 og kan interagere med fluconazol, som hæmmer dette enzym. Opmærksomhed på QTc-intervallet er derfor vigtigt ved initiering af behandling med et QTc-forlængende lægemiddel og især ved samtidig behandling med interagerende præparater såsom systemiske svampemidler.

SUMMARY

Tina Buch & Stig Ejdrup Andersen:

Combination therapy with fluconazole and other QTc-prolonging drugs increase the QTc interval.

Ugeskr Læger 2015;177:V04150371

Several drugs have a QTc-prolonging effect and are metabolized by CYP3A4. The combination of QTc-prolonging drugs may act additive of the QTc interval. The risk increases additionally by co-administration of a CYP3A4-inhibiting

substrate. This case report describes an incident with QTc prolongation which was probably caused by an interaction induced by a combination of amiodarone, clarithromycin and the CYP3A4-inhibitor fluconazole.

KORRESPONDANCE: Tina Buch. E-mail: buch.tinabuch@gmail.com

ANTAGET: 1. juli 2015

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. oktober 2015

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2013;76:48-57.
2. Theilade J, Pehrson S. Lægemiddelinduceret QT forlængelse og arytmirisiko. *Rationel Farmakoterapi* 2012;6.
3. Micromedex Solutions. Drug interactions. Truven health analytics, Inc. www.micromedex.com (13. apr 2015).
4. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart* 2003;89:1363-72.
5. Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Effects of the antifungal agents on oxidative drug metabolism: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:111-80.