

LET OP!

Van de Stichting Lareb kregen wij deze maand de volgende informatie over bijwerkingen.

Perifeer oedeem bij gelijktijdig gebruik van nifedipine en itraconazol

Nifedipine, een dihydropyridine-calciumantagonist, is geregistreerd voor de behandeling van chronisch stabiele angina pectoris, en lichte tot matige hypertensie. Het werkingsmechanisme van dit type verbindingen berust op remming van de instroom van calciumionen in de spiercellen, waardoor onder meer de contractiliteit van het myocard vermindert. Verder veroorzaken deze middelen vaatverwijding zowel in de coronaire als in de perifere arteriën.¹ Bijwerkingen van de dihydropyridine-calciumantagonisten zijn onder meer duizeligheid, blozen, hypotensie, tachycardie en perifeer oedeem ten gevolge van de perifere precapillaire vasodilatatie. Deze zijn meestal tijdelijk van aard.² Itraconazol wordt toegepast bij de behandeling en preventie van schimmelinfecties van huid, nagels en slijmvliezen. De meest voorkomende bijwerkingen zijn maag-darmstoornissen, hoofdpijn en duizeligheid. Bij langdurig gebruik is incidenteel oedeem beschreven.³

De Stichting Lareb ontving een melding over een 63-jarige man, die chronisch nifedipine gebruikte (1 dd 60 mg mga - met gereguleerde afgifte) voor de behandeling van hypertensie. Vier dagen na het starten van itraconazol (2 dd 200 mg) in verband met een onychomycose, kreeg de patiënt oedeem in de onderbenen en knieën. Hij werd hiervoor niet behandeld. Na het staken van de itraconazoltherapie verdween het oedeem. De patiënt gebruikte tevens een lage dosis acetylsalicylzuur, en verder metoprolol en furosemide.

In klinische onderzoeken is tot op heden niet aangetoond dat itraconazol de plasmaconcentratie van nifedipine verhoogt. In de literatuur is echter één geval bekend, waarin enkeloedeem bij gelijktijdig gebruik van nifedipine en itraconazol wordt beschreven. Een 68-jarige vrouw kreeg een 'pulsbehandeling' met itraconazol ter bestrijding van onychomycose. Gedurende de eerste en tweede puls ontwikkelde zij na 2-3 dagen enkeloedeem, dat enkele dagen na het einde van de kuur verdween. Tijdens de derde puls werd de plasmaconcentratie van nifedipine gemeten. Deze was vier keer zo hoog als voor de pulsbehandeling.⁴ Voorts zijn twee gevallen beschreven van perifere oedeemvorming bij gelijktijdig gebruik van de aan nifedipine verwante calciumantagonist felodipine en itraconazol.⁵ Na staken en opnieuw toedienen bleek de plasmaconcentratietijdcurve (AUC) 4- tot 10-maal verhoogd.⁵ Deze AUC is een maat voor de hoeveelheid farmacon die in het plasma wordt opgenomen, en geeft aan dat er

4-10-keer zoveel farmacon is opgenomen. In een ander geval resulteerde het staken van fluconazol (een aan itraconazol verwante verbinding) in stijging van de bloeddruk bij een met nifedipine behandelde patiënt met feochromocytoom. De AUC van nifedipine bleek 3-maal hoger te zijn tijdens gelijktijdig gebruik van fluconazol.⁶

De verhoging van de plasmaconcentratie berust waarschijnlijk op remming van CYP3A4 door itraconazol. Het oxidatieve metabolisme van nifedipine en andere dihydropyridine-calciumantagonisten verloopt via dit iso-enzym. Remming van CYP3A4 door itraconazol is in onderzoek aangetoond, en wordt vermeld in de IB-tekst. Verhoogde plasmaconcentraties kunnen een versterking geven van dosisgerelateerde bijwerkingen, zoals oedeemvorming.²

Conclusie. De gemelde bijwerking en de beschrijvingen in de literatuur geven aan dat gelijktijdig gebruik van itraconazol en nifedipine kan leiden tot dosisafhankelijke bijwerkingen van de calciumantagonist, zoals perifeer oedeem. De interactie van itraconazol en andere triazolderivaten met de door CYP3A4 gemetaboliseerde dihydropyridine-calciumantagonisten wordt in de IB-tekst van itraconazol beschreven.³ Zeer recent is deze interactie tevens opgenomen in de IB-tekst van nifedipine.² De IB-tekst geeft dan ook aan: *'bij gelijktijdige toediening dient de bloeddruk te worden bewaakt en, indien nodig, een verlaging van de nifedipinedosis te worden overwogen'*. In de begeleidende teksten van het Informatorium Medicamentorum en het Farmacotherapeutisch Kompas wordt deze interactie echter nog niet vermeld.

1. WINAp, KNMP. Informatorium Medicamentorum 2001. 2. 1B-tekst Adalat OROS. www.cbg-meb.nl/IB-teksten/14794-14795.pdf. 3. IB-tekst Trisporal. www.cbg-meb.nl/IB-teksten/13224.pdf. 4. Tailor SA, et al. Peripheral edema due to nifedipine-itraconazole interaction: a case report. Arch Dermatol 1996; 132: 350-352. 5. Neuvonen PJ, et al. Itraconazole interacts with felodipine. J Am Acad Dermatol 1995; 33: 134-135. 6. Kremens B, et al. Loss of blood pressure control on withdrawal of fluconazole during nifedipine therapy. Br J Clin Pharmacol 1999; 47: 707-708.

Men wordt verzocht bijwerkingen te melden aan de Stichting Lareb. Meldingsformulieren kunt u vinden in het Farmacotherapeutisch Kompas en op www.lareb.nl.