

Nierfunctie: ribavirine

1449

Clcr = creatinineklaring, GFR = glomerulaire filtratie snelheid

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
<p>ref. 1 Bruchfeld A ea. Interferon and ribavirin treatment in patients with hepatitis C-associated renal disease and renal insufficiency. Nephrol Dial Transplant 2003;18(8):1573-80.</p>	2	<p>7 personen met een verminderde nierfunctie (GFR 10-65 ml/min) kregen ribavirine (200-800 mg/dag, onder TDM met streefwaarde voor dalconcentratie 10-15 mmol/l) gedurende de benodigde tijd (6-12 maanden, op basis van genotype van het hepatitis C-virus), in combinatie met interferon. Ijzer en erythropoëetine werden bij 5 van de patiënten nodig geacht i.v.m. ribavirine-geïnduceerde hemolytische anemie.</p>	<p>“It is reasonably safe to use interferon and ribavirin in HCV-related vasculitis and glomerulonephritis irrespective of renal function. However, ribavirin plasma monitoring as well as surveillance of side effects is recommended.” “ The patients with lower renal function are at a higher risk of developing ribavirin-induced anemia and should be treated pre-emptively at the beginning of therapy with erythropoietin in order to avoid significant anaemia.”</p>
<p>ref. 2 Bruchfeld A ea. Dosage of ribavirin in patients with hepatitis C should be based on renal function: a population pharmacokinetic analysis. Ther Drug Monit 2002;24:701-8.</p>	3	<p>De ribavirineklaring is sterk afhankelijk van de renale functie in studie met hepatitis C patiënten: 44 met GFR 57-144 ml/min en 19 met GFR 5-57 ml/min (waarvan 7 dialysepatiënten), die behandeld werden met ribavirine in combinatie met interferon of (bij 4 nierpatiënten) als monotherapie.</p>	<p>Op basis van GFR en gewicht is een formule ontwikkeld voor de startdosis van ribavirine (deze waarden zijn voor een persoon van 70 kg): Clcr 120 ml/min: 600 mg per dag voor spiegel van 6 µmol/l, 1000 mg per dag voor spiegel van 10 µmol/l en 1400 mg per dag voor spiegel van 14 µmol/l Clcr 100 ml/min: 600 mg per dag voor spiegel van 6 µmol/l, 800 mg per dag voor spiegel van 10 µmol/l en 1200 mg per dag voor spiegel van 14 µmol/l Clcr 80 ml/min: 400 mg per dag voor spiegel van 6 µmol/l, 600 mg per dag voor spiegel van 10 µmol/l en 1000 mg per dag voor spiegel van 14 µmol/l Clcr 60 ml/min: 400 mg per dag voor spiegel van 6 µmol/l, 400 mg per dag voor spiegel van 10 µmol/l en 800 mg per dag voor spiegel van 14 µmol/l Clcr 40 ml/min: 200 mg per dag voor spiegel van 6 µmol/l, 400 mg per dag voor spiegel van 10 µmol/l en 600 mg per dag voor spiegel van 14 µmol/l Clcr 20 ml/min: 200 mg per dag voor spiegel van 6 µmol/l, 400 mg 3 maal per week en 200 mg 4 maal per week voor spiegel van 10 µmol/l en 400 mg per dag voor spiegel van 14 µmol/l</p>

<p>ref. 3 Maeda Y ea. Dosage adjustment of ribavirin based on renal function in Japanese patients with chronic hepatitis C. Ther Drug Monit 2004;26:9-15.</p>	3	<p>Clcr, Clcr berekend, en Clcr/kg vertonen relatief hoge correlaties met de totale klaring van ribavirine, en hemolyse wordt geïnduceerd door hoge plasmaconcentraties ribavirine. De studie is uitgevoerd met 19 personen met Clcr 138,3-60,9 ml/min behandeld met 600-800 mg/dag ribavirine oraal in combinatie met interferon</p>	<p>In een tabel worden voorspellende waarden van de plasmaspiegel gegeven bij een bepaalde dosis ribavirine en Clcr.</p>
<p>ref. 4 Jain AB ea. Ribavirin dose modification based on renal function is necessary to reduce hemolysis in liver transplant patients with Hepatitis C Virus infection. Liver Transplantation 2002;8(11):1007-13.</p>	2	<p>Incidentie van hemolyse was geassocieerd met lagere creatinineklaring bij 72 personen met getransplanteerde lever en recidiverende hepatitis C-virus infectie (HCV) die interferon-alfa (3 miljoen eenheden, 3 maal per week) en ribavirine (startdosis 400 mg tweemaal daags) kregen. Hemolyse tradt op in groep met Clcr \geq 70 ml/min bij 53,7%, in groep met Clcr 40-70 ml/min bij 70,8% en in groep met Clcr < 40 ml/min bij 100% van de patiënten.</p>	<p>“This observation points to the need for adjustment in the dose of ribavirin in liver transplant patients, who tend to have some degree of renal dysfunction, to reduce the incidence of hemolyses.”</p>
<p>Ref. 5 Registratiedossier (deel IB) Copegus 11-8-2003.</p>	0	<p>Het aanbevolen doseringsschema (aangepast aan de grens van 75 kg lichaamsgewicht) van ribavirine geeft bij patiënten met een verminderde nierfunctie aanleiding tot een aanzienlijke stijging van de plasmaspiegels van ribavirine.</p>	<p>Er zijn onvoldoende gegevens aangaande de veiligheid en effectiviteit van ribavirine bij patiënten met serumcreatinine > 2 mg/dl of Clcr < 50 ml/min, al dan niet met hemodialyse, om aanbevelingen voor doseringsaanpassingen te ondersteunen. Daarom dient ribavirine bij zulke patiënten uitsluitend te worden gebruikt als dat van wezenlijk belang wordt geacht. De behandeling dient met uiterste voorzichtigheid te worden begonnen/voortgezet. Tijdens de behandeling intensieve controles van de hemoglobineconcentraties verrichten en zo nodig corrigerende maatregelen nemen.</p>

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- Hunfeld NGM ea. Ribavirine bij de behandeling van hepatitis C. Dosisverlaging bij anemie lijkt niet schadelijk. Pharm Weekbl 2004;139:1391. Retrospectieve studie Haga Ziekenhuis: 29 patiënten, ribavirine is gedoseerd op lichaamsgewicht. Bij 15 patiënten is remissie opgetreden (52%). Tijdens behandeling trad bij 93% anemie op (Hb-gehalte gemiddeld 6.96 (sd 0.94) mmol/l). Bij 11 patiënten is de ribavirinedosis verlaagd tot 800 mg (spreiding 600-1000 mg), waardoor Hb-gehalte steeg. Bij 7 van deze (64%) trad remissie op. In de groep van 18 patiënten bij wie geen dosisverlaging plaatsvond, trad bij 8 patiënten (45%) remissie op. Dosisverlaging lijkt dus geen invloed te hebben op de remissie en de werking van ribavirine.

Clcr < 10 ml/min:

- Kramer TH ea. Hemodialysis clearance of intravenously administered ribavirin. Antimicrob Agents Chemother 1990;34:489-90. Hemodialyse heeft een minimaal effect op het totale lichaamsgewicht van de patiënt in deze casus. Als ribavirine uit plasma gehaald wordt, is de klaring uit het lichaam niet in belangrijke hoeveelheden in het geval van intermitterende hemodialyse. Welke effecten andere vormen van dialyse hebben zou onderzocht moeten worden.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Ja	Ja	50 ml/min	18 april 2006

Actie balie	Overleg met de apotheker.
Actie apotheker	Bij Clcr 10-50 ml/min: doseren op geleide van de hemoglobineconcentratie. Bij Clcr kleiner dan 10 ml/min: een algemeen advies kan niet worden gegeven. Per patient gebruik afwegen en dosering bepalen.
Actie voorschrijver	idem
Actie ziekenhuis	idem