

Clcr = creatinineklaring, Vdss = "steady state" verdelingsvolume, ESRD = end stage renal disease

Onderbouwend	Bewijs	Effect	Opmerkingen
Helldén A ea. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. Nephrol Dial Transplant 2003;18(6):1135-41.	2	Concentraties van aciclovir en de metaboliet 9-carboxymethoxymethylguanine(CMMG) na gebruik van oraal of intraveneus aciclovir of valaciclovir, werden gemeten bij 49 personen met neuropsychiatrische symptomen en 44 patiënten zonder deze symptomen. In de groep met symptomen was de Clcr kleiner en de CMMG-spiegel hoger. Groep met symptomen: Clcr 19.5 ± 21.1 ml/min, CMMG-spiegel gemiddeld $34.1 \mu\text{mol/l}$. Groep zonder symptomen: Clcr 29.6 ± 27.4 ml/min, CMMG-spiegel gemiddeld $4.7 \mu\text{mol/l}$.	De symptomen van het aciclovir-syndroom zijn karakteristiek. De auteurs bevelen aan om de kinetiek van aciclovir en de CMMG te volgen bij patiënten met verminderde nierfunctie als aciclovir gebruikt wordt. Valaciclovir kan beter niet gebruikt worden. "The risk of developing the syndrome is high whenever a patient with poor renal function is exposed to large doses of aciclovir, either through high doses, i.v. administration or the use of valaciclovir. In een reactie hierop (Almond MK. Aciclovir and valaciclovir neurotoxicity in patients with renal failure. Nephrol Dial Transplant 2003;18:2680) wordt vermeld dat preventie van neurotoxiciteit door middel van dosisreductie een betere strategie is en dat bij overdosering hemodialyse mogelijk is.

SPC Zovirax suspensie 3 september 2015	0	Bij ouderen neemt gelijktijdig met het afnemen van de creatinineklaring de totale klaring van aciclovir af, maar er is weinig verandering in de halfwaardetijd. De halfwaardetijd van aciclovir bij patiënten met een normale nierfunctie is ongeveer 2.9 uur; bij patiënten met chronisch nierfalen is de halfwaardetijd 19.5 uur. De halfwaardetijd gedurende hemodialyse is ongeveer 5.7 uur.	Clcr 10-25 ml/min: behandeling van gordelroos (varicella zoster infecties) bij immunocompetente en immunogecompromitteerde patiënten: 3x per dag 800 mg profylaxe van herpes simplex infecties bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten: 3x per dag 800 mg (► zie hieronder vraag aan fabrikant) Clcr 0-10 ml/min: behandeling en profylaxe van herpes simplex infecties bij immunocompetente en immunogecompromitteerde patiënten: 2x per dag 200 mg . behandeling van gordelroos (varicella zoster infecties) bij immunocompetente en immunogecompromitteerde patiënten: 2x per dag 800 mg *vraag aan fabrikant: bij deze indicatie wordt bij verminderde nierfunctie een hogere dosering aanbevolen (totaal 2400 mg/dag) dan bij normale nierfunctie (totaal 1600 mg/dag). Reactie fabrikant (GSK) 25-1-2018: advies Clcr 10-25 ml/min: bij profylaxe van herpes simplex infecties bij ernstig immunogecompromitteerde patiënten: driemaal daags 800 mg met tussenpozen van 8 uur is niet terug te vinden in onze Global Data Sheet van Zovirax (aciclovir). Wij hebben dit gecommuniceerd aan CBG/IGJ en zullen de SmPC gaan aanpassen. Het advies zal worden geschrapt uit de SmPC.
---	---	--	---

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

Opmerkingen:

Werkgroep 16-1-2018: in de praktijk wordt vooral valaciclovir gebruikt en geen aciclovir oraal vanwege de betere biologische beschikbaarheid. Spiegelbepaling wordt vooral gedaan bij ernstig zieke patiënten, dit zijn dus m.n. de patiënten die aciclovir parenteraal krijgen. Alleen bij parenterale toediening spiegelbepaling toevoegen.

Clcr < 10 ml/min:

- Laskin OL, ea. Effect of renal failure on the pharmacokinetics of acyclovir. Am J Med. 1982 Jul 20;73(1A):197-201 (ook gepubliceerd als. Laskin OL ea. Acyclovir kinetics in end-stage renal disease. Clin Pharmacol Ther 1982;31:594-601). $t_{1/2}$ (19.5 ± 5.9 uur) is ong. 7x zo lang bij 6 dialysepatiënten in de interdialyseperiode in vergelijking met gezonde personen uit een andere studie ($t_{1/2}$ 2.9 ± 0.8 uur) na een 1-malige intraveneuze infusie van 2.5 mg/kg. Tijdens de dialyse is de eliminatie sneller. Vdss is significant lager dan de waarde die gevonden is bij gezonde personen in een andere studie.
- Krasny HC ea. Influence of hemodialysis on acyclovir pharmacokinetics in patients with chronic renal failure. Am J Med. 1982 Jul 20;73(1A):202-4. $t_{1/2}$ (17.9 ± 3.8 uur) is ong. 7x zo lang bij 6 dialysepatiënten in de interdialyseperiode in vergelijking met gezonde personen uit een andere studie na een 1-malige intraveneuze infusie van 2.5 mg/kg. Tijdens hemodialyse is $t_{1/2}$ korter (5.4 ± 0.7 uur), aciclovir wordt effectief verwijderd door hemodialyse.
- Boelaert J ea. Multiple dose pharmacokinetics of intravenous acyclovir in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Antimicrob Chemother 1987;20:69-76. $t_{1/2}$ heeft ongeveer dezelfde waarde als

gevonden in andere onderzoeken. Deze studie is gedaan met 6 niet-geïnficeerde CAPD patiënten die gedurende 5 dagen 2.5 mg/kg/dag aciclovir intraveneus krijgen toegediend.

- Stathouloupoulou F ea. Clinical pharmacokinetics of oral acyclovir in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Nephron 1996;74(2):337-41. $t_{1/2}$ is 14.52 ± 3 uur bij 10 CAPD patiënten na een 1-malige orale dosis van 800 mg. De waarden voor de totale klaring en $t_{1/2}$ zijn vergelijkbaar met waarden genoemd in andere studies bij hemodialysepatiënten tijdens de interdialyseperiode. "Daily doses of 800 and 600 mg oral acyclovir lead to therapeutic serum levels and reduce the risk of neurotoxicity in patients with oliguric renal failure on CAPD."
- Bleyzac N ea. Assessment of acyclovir intraindividual pharmacokinetic variability during continuous hemofiltration, continuous hemodiafiltration, and continuous hemodialysis. Ther Drug Mon 1999;21:520-5. In dit artikel wordt beschreven dat de aciclovir klaring vermindert in een aantal dagen gedurende een bepaalde dialysetechniek bij een kind van 31 maanden. Dit wordt veroorzaakt door een vermindering van het distributievolume. Er is steeds aanpassing van de dosis nodig om geen cumulatie en toxiciteit te veroorzaken.

Bijwerkingen:

In verschillende artikelen worden casus beschreven van dialysepatiënten die na toediening van oraal of intraveneus aciclovir neurotoxische verschijnsel vertonen. Na stoppen van de therapie en/of behandeling met hemodialyse verdwijnen de verschijnselen. In de genoemde artikelen werd geen plasmaconcentratie van aciclovir vermeld.

- Kitching RA ea. Neurotoxicity associated with acyclovir in end stage renal failure. NZ Med J 1997;110:167-9. vinden dat de orale dosis die de fabrikant aanraadt bij personen met $Cl_{cr} < 10$ ml/min nog te hoog is, voornamelijk bij personen met ESRD en CAPD. Het advies is hierbij 400 mg te geven als oplaaddosis en 200 mg 2 maal per dag als onderhoudsdosering.
- Revankar SG ea. Delirium associated with acyclovir treatment in a patient with renal failure. Clin Infect Dis 1995;21:435-6 bevelen aan dat patiënten met ESRD slechts 2.5 mg/kg intraveneus krijgen toegediend en dat goed gelet wordt op het optreden van neurotoxische verschijnselen.
- Tomson CR ea. Psychiatric side-effects of acyclovir in patients with chronic renal failure. Lancet 1985;2(8451):385-6.
- Mataix AL ea. Oral acyclovir and neurologic adverse effects in endstage renal disease. Ann Pharmacother 1994;28:961.

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing werkgroep	Ja	Ja	30 ml/min	16 januari 2018