



Transplantatie: (val)aciclovir

7440/7441/7442/7443

Afkorting: omschrijving afkorting
CMV: cytomegalovirus

Datum literatuursearch: 20-07-2021

CONCLUSIE

Bewaken. (Val)aciclovir kan leiden tot nefrotoxiciteit. Overleg vanuit de eerste lijn met de behandelend transplantatiearts is volgens expert opinion gewenst (meest voorkomende indicatie is gordelroos). Bij deze patiënten is het minimaliseren van mogelijke nierschade essentieel, ook bij patiënten die (nog) geen verminderde nierfunctie hebben

In de literatuur is een systematische review gepubliceerd waarbij profylactisch gebruik van verschillende antivirale middelen (tegen CMV-infecties) werd vergeleken bij transplantatiepatiënten. Deze review liet zien dat (val)aciclovir profylactisch toegepast kan worden (Hodson 2013), wat ook wordt onderschreven door verschillende richtlijnen.

Deze richtlijnen adviseren daarentegen wel dat bij immuungecompromitteerde patiënten altijd moet worden overlegd met de behandelend specialist, in dit geval de transplantatiearts.

Dit wordt onderbouwd door diverse case-reports. Enkele case-reports laten zien dat profylactische behandeling van transplantatiepatiënten met (val)aciclovir zonder complicaties/bijwerkingen kan verlopen. Andere casuïstiek laat zien dat deze behandeling met aciclovir tot complicaties kan leiden (Ricart 2005).

Op basis van mogelijke nefrotoxische complicaties worden genoemd in richtlijnen en literatuur, en op basis van praktijkervaring is het gewenst dat (eerstelijns) voorschrijvers therapeutisch gebruik van (val)aciclovir afstemmen met de transplantatiearts.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Aciclovir (waarvan valaciclovir de prodrug is) is slecht oplosbaar in urine, waardoor het kristallen kan vormen. Dit kan schade toebrengen aan de tubuli.

Onder transplantatiepatiënten worden weinig studies uitgevoerd m.b.t. contra-indicaties. Daardoor is de beschikbare wetenschappelijke literatuur schaars voor de onderbouwing van een contra-indicatie. Er zal daarom bij de contra-indicatie transplantatie bij onvoldoende onderbouwing door literatuur een advies worden opgesteld m.b.v. het expertpanel en de werkgroep Contra-indicaties SHB/KNMP. Dit advies zal voornamelijk gebaseerd zijn op praktijkervaring en expert opinion.

PICO

P(atient)	Patiënten met orgaantransplantatie (nier, hart, lever, long)
I(ntervention)	(Val)aciclovir
C(omparison / Control)	Placebo
O(utcome)	Invloed op het getransplanteerde orgaan, overleving of nierfunctie

Zoektermen:

PUBMED: (organ transplant[MeSH Terms]) AND ((aciclovir[Title/Abstract]) OR (valaciclovir[Title/Abstract]))

EMBASE: 'organ transplantation'/mj AND ('aciclovir'/mj OR 'valaciclovir'/mj)

Bron

Bewijs

Resultaten/ opmerkingen

Hodson EM, Ladhani M, Webster AC, Strippoli GF, Craig JC. Antiviral medications for preventing cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Feb 28 Meta-analyse	Score: 4 N= 81 aciclovir	Resultaten • Cochrane review over profylactische behandeling met o.a. aciclovir of valaciclovir bij transplantatiepatiënten. • 16 studies rapporteerden over bijwerkingen. Echter, bij 10 studies met onbehandelde patiënten als controle werd niet gerapporteerd over bijwerkingen bij de controlegroepen waardoor deze studies moesten worden geëxcludeerd in de review. • Het risico op acute afstoting was niet significant verschillend tussen valaciclovir en ganciclovir (3 studies, RR 0.91, 95% CI 0.22-3.73). Hierbij was echter wel sprake van significante heterogeniteit ($I^2=64\%$). Er werd geen verschil in risico op het verlies van transplantaat gezien. • Er werden geen significante verschillen gezien in verminderde nierfunctie bij profylactisch gebruik van aciclovir (n=7/81 aciclovir vs. 6/78 placebo) en ganciclovir (n=38/254 ganciclovir vs. 18/255 placebo): RR (95% CI) voor creatinine >200µmol/l: aciclovir 1.14 (0.27-4.70, 2 studies), ganciclovir 1.59 (0.98-2.58, 1 studie). • Er was geen significant verschil in nierdysfunctie tussen behandeling met ganciclovir vs. aciclovir. • Er was geen significant verschil in nierfunctie tussen valaciclovir vs. ganciclovir of valganciclovir. Opmerking auteurs • In de studies die gebruikt zijn om het risico op verminderde nierfunctie te bepalen bij aciclovir was er beperkte kans op bias.
--	--	--

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Naast bovenstaande studie werden er geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van (val)aciclovir op orgaantransplantatiepatiënten.

Bron	Resultaten/ opmerkingen
Ricart MJ, Malaise J, Moreno A, Crespo M, Fernández-Cruz L; Euro-SPK Study Group. Cytomegalovirus: occurrence, severity, and effect on graft survival in simultaneous pancreas-kidney transplantation. Nephrol Dial Transplant. 2005 May;20 Suppl 2:ii25-ii32, ii62 Gecontroleerde trial	Resultaten • Pancreas-niertransplantatiepatiënten werden profylactisch behandeld met aciclovir (n=58), ganciclovir (+/- aciclovir, n=83) of geen behandeling (n=64). Behandeling duurde 79 +/- 69 dagen (aciclovir) of 37 +/-34 dagen (ganciclovir) of 5 +/- 2 dagen (ganciclovir + aciclovir). • Nierfunctie (creatinine mg//dl) was significant slechter in de eerste 3 maanden bij patiënten die aciclovir (1.6 +/-0.6 GFR≈48) kregen t.o.v. ganciclovir (1.3 +/- 0.4 GFR≈61) of geen behandeling (1.4 +/- 0.6 GFR≈56). Opmerking SHB: • Behandelduur van aciclovir was langer dus ook meer risico toxiciteit.
Gaied H, Bacha MM, Mesbahi T, Ounissi M, Aoudia R, Jerbi M, Jones M, Ksantini M, Rammeh S, Hedri H, Goucha R, Abdallah TB. Mycophenolate Mofetil-induced Oral Ulcerations in a Kidney Transplant	Resultaten • 41-jarige man ontwikkelde 5 maanden na niertransplantatie ulcera in de mond. Immunotherapie bestond uit mycofenolaat mofetil en tacrolimus. • De patiënt werd 2 weken behandeld met aciclovir (dosering niet genoemd) en daarna 3 weken fluconazol. Dit verhielp de ulcera niet. • Er worden geen bijwerkingen genoemd.

Recipient. Curr Drug Saf. 2020;15(1):73-76 Case-report	Opmerking SHB • Summiere informatie over aciclovir gebruik.
Nabi S, Kahlon P, Goggins M, Patel A. VZV encephalitis following successful treatment of CMV infection in a patient with kidney transplant. BMJ Case Rep. 2014 Dec 2;2014:bcr2014206655 Case-report	Resultaten • 73-jarige niertransplantatiepatiënt ontwikkelde cytomegalovirus infectie. Dit werd behandeld met 14 dagen valaciclovir (dosering niet genoemd). • De patiënt herstelde uiteindelijk geheel. Er werden geen (nefrotoxische) bijwerkingen gemeld.
Laube I, Boehler A, Renner EL, Speich R. Valaciclovir for chronic hepatitis B virus infection after lung transplantation. Infection. 2004 Feb;32(1):51-3. Case-report	Resultaten • 46-jarige longtransplantatiepatiënt werd behandeld met valaciclovir (3g/dag voor 2 weken) voor herpes simplex virus. • De infectie trad opnieuw op na staken van de behandeling (niet gedefinieerd na hoe lang). Valaciclovir werd herstart (1.5g/dag) gedurende lange tijd. • De dosering moest nog eenmaal worden verhoogd naar 3g/dag. Het is niet duidelijk voor hoe lang. • Er wordt geen melding gemaakt van eventuele bijwerkingen.

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
LCI Herpes Simplex Virusinfectie – maart 2021 https://lci.rivm.nl/richtlijnen/herpes simplexvirusinfectie/#index_Profylaxe--Behandeling	Immuungecompromitteerde volwassenen, behandeling: - Valaciclovir: 2dd 1000 mg - Aciclovir: 3dd 800 mg Immuungecompromitteerde volwassenen, profylaxe: - Valaciclovir: 2dd 500 mg - Aciclovir 3dd 400 mg Onderhoudsbehandeling bij recidieven: - Valaciclovir: 1dd 500 of 1000 mg - Aciclovir: 2dd 400 mg
NHG – Koortslip – november 2017	Bij immuungecompromitteerde patiënten en patiënten met een actuele maligniteit is overleg met de behandelend specialist aan te bevelen.* *Eenzelfde opmerking is ook in NHG-Gordelroos (2019) opgenomen.

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
------	-------------------------

SPC Zelitrex (valaciclovir) 21-09-2020	4.4 Gebruik bij patiënten met verminderde nierfunctie en bij ouderen: Aciclovir wordt geëlimineerd door renale klaring, daarom moet de dosering valaciclovir worden verlaagd bij patiënten met verminderde nierfunctie Hoge doseringen valaciclovir, zoals die voor CMV-profylaxe vereist zijn, kunnen vaker bijwerkingen, inclusief CZS-afwijkingen, tot gevolg hebben dan bij lagere doseringen waargenomen is. Deze lagere doseringen zijn bij andere indicaties toegediend (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten nauwkeurig gecontroleerd worden op veranderingen in de nierfunctie en de doseringen moeten dienovereenkomstig worden aangepast 4.5 De combinatie van valaciclovir met nefrotoxische geneesmiddelen moet met voorzichtigheid gebeuren, zeker bij patiënten met een verminderde nierfunctie 4.8: soms: nierpijn, hematurie; zelden: verminderde nierfunctie, acuut nierfalen
---	---

SPC van aciclovir vermeldt hetzelfde.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Ja	25 oktober 2021