



Transplantatie: Foscarnet

7452/7453/7454/7455

Afkorting: SCL: serum creatinine level; CMV: cytomegalovirus; eGFR: estimated glomerular filtration rate;

Datum literatuursearch: 12-05-2021

CONCLUSIE

Niet bewaken. Foscarnet kan renale toxiciteit geven. Echter, signaal is niet gewenst, omdat dit een complex middel is dat alleen in uitzonderlijke gevallen wordt toegepast in ziekenhuizen. Er is hier sprake van geprotocolleerde zorg, waardoor bewaking ongewenst is.

Uit de literatuur blijkt dat therapie met foscarnet succesvol ingezet kan worden bij de behandeling van onder andere ganciclovir resistente CMV-infectie na orgaantransplantatie.[Avery 2016, Young 2016, Pierce 2018] Over het algemeen hebben de doodsoorzaken in de studies geen verband met de therapie met foscarnet, maar door complicaties van de transplantaat of progressie van de CMV-infectie. Wel komt uit studies naar voren dat de nierfunctie kan verslechteren na de start van foscarnet-therapie.[Mattes 2004, Mincses 2014, Avery 2016, Pierce 2018, Majeed 2018] Foscarnet-geassocieerde nefrotoxiciteit treft 30-50% van de transplantatiepatiënten na langdurig gebruik.[Avery 2016] Dit wordt vooral veroorzaakt door de afzetting van foscarnet-kristallen in het glomerulaire capillaire lumen.[Zanetta 1999, Philipponnet 2015] In een case-report wordt zelfs afzetting van kristallen in meerdere organen als gevolg van de behandeling met foscarnet beschreven, waaronder ook longen en het hart.[Tischler 2012] Wanneer de dosering van foscarnet niet op geleide van de nierfunctie wordt aangepast en wanneer er onvoldoende wordt gehydrateerd, kan er irreversibele schade optreden.[Tischler 2012. Philipponnet 2015]. Verder wordt er als bijwerking ook vaak myelosuppressie, slijmvliesulceraties en elektrolytstoornissen zoals hypocalciëmie, hypomagnesiëmie en hypofosfatemie gemeld.

AANVULLENDE OPMERKINGEN

Foscarnet kan het nefrotoxisch effect van immunosuppressiva versterken.

Foscarnet is een antiviraal geneesmiddel dat ingezet kan worden bij de behandeling van humane herpesvirussen en hepatitis B.[1] Foscarnet wordt ook gebruikt als alternatief medicijn voor de behandeling van CMV-infectie na transplantatie.[2] De orale opname is slecht (absorptie van 10-20%) en het is alleen verkrijgbaar in parenterale vorm. Foscarnet wordt weinig gemetaboliseerd en de klaring verloopt trifasisch waarbij de plasmahalfwaardetijden 0,45, 3,3 en 18 uur bedragen.[1] Foscarnet oefent zijn anti-CMV-effect uit door de functie van CMV-DNA-polymerase te remmen.[3]

Bij transplantatiepatiënten wordt foscarnet vaak als reserve therapie toegepast bij CMV-infecties die resistent of ongevoelig zijn voor ganciclovir. Dit komt vaak door een mutatie in onder andere het UL97-gen en het UL54-gen, waardoor ganciclovir niet toegepast kan worden. Resistentie treedt op door mutaties in de UL97 en minder vaak in de UL54-genen. De mate van resistentie is afhankelijk van de specifieke plaats van de mutatie op de UL97, terwijl de specifieke plaats van eventuele UL54-mutaties de mate van kruisresistentie met cidofovir en foscarnet bepaalt.[4]

Foscarnet-nefrotoxiciteit is het gevolg van acute tubulaire necrose, die dosis- en tijdsafhankelijk is, en voorkomt bij 20-60% van de behandelde patiënten.[5] Foscarnet kan zorgen voor kristalafzetting in de glomerulaire capillaren. Deze kristallen hebben een lage oplosbaarheid en neigen neer te slaan in het lumen van glomerulaire capillaren en/of de tubulaire lumen.[6] Foscarnet-nefropathie kan dus worden beschouwd als geïnduceerd door kristallurie, vergelijkbaar met andere geneesmiddelenrelateerde (acyclovir, indinavir en amoxicilline) nefropathieën. Deze vorm van nefropathie werd waargenomen

tijdens behandelingen met hoge doseringen foscarnet bij patiënten met onvoldoende vloeistofinname of extrarenaal waterverlies (diarree of braken).[Philipponnet 2015]

Onder transplantatiepatiënten worden weinig studies uitgevoerd m.b.t. contra-indicaties. Daardoor is de beschikbare wetenschappelijke literatuur schaars of, indien wel beschikbaar, heeft het een lage power 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.

Literatuurlijst:

- [1] KNMP. *Informatorium Medicamentorum* in de [KNMP Kennisbank](#); Foscarnet. [geraadpleegd op 10-05-2021]
- [2] Razonable RR. Antiviral drugs for viruses other than human immunodeficiency virus. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(10):1009–26.
- [3] Meesing A, Razonable RR. New Developments in the Management of Cytomegalovirus Infection After Transplantation. *Drugs.* 2018;78(11):1085-1103.
- [4] Lurain NS, Chou S. Antiviral drug resistance of human cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(4):689-712.
- [5] Kwan LP et al. Acute kidney injury in a renal transplant recipient due to concomitant use of vancomycin and foscarnet. *Nephrology (Carlton).* 2017;22(10):821-822.
- [6] Maurice-Estépa L, Daudon M, Katlama C, et al. Identification of crystals in kidneys of AIDS patients treated with foscarnet. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(3):392-400.

PICO

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

Zoektermen:

PUBMED: ("Organ Transplantation"[Mesh]) AND "Foscarnet"[Mesh]

Filters: Humans, English

EMBASE: ('organ transplantation'/mj OR 'organ transplantation') AND ('foscarnet'/mj OR foscarnet)

OVERIG- voldoet niet aan PICO

Er werden geen studies gevonden die voldeden aan de PICO. Hieronder zijn studies opgenomen naar de invloed van foscarnet op orgaantransplantaten.

Bron	Bewijs	Resultaten/ opmerkingen
Mattes FM, et al. A randomized, controlled trial comparing ganciclovir to ganciclovir plus foscarnet (each at half dose) for preemptive therapy of cytomegalovirus infection in transplant recipients. <i>J Infect Dis.</i> 2004;189(8):1355-1361. Randomized controlled trial	Resultaten Een randomized controlled trial waarbij onderzoek gedaan is bij 48 transplantatiepatiënten (beenmerg, lever en nier) met CMV-infectie. Patiënten werden gerandomiseerd naar twee groepen, waarbij de ene groep een volledige dosis ganciclovir kreeg (n=24) en de ander groep een halve dosis ganciclovir + een halve dosis foscarnet kreeg (n=24) gedurende 14 dagen. - In de ganciclovir-foscarnet-arm bereikten 12 patiënten het primaire eindpunt van CMV-negatief zijn binnen 14 dagen na aanvang van de therapie - De toxiciteit (ganciclovir: neutropenie, foscarnet: elektrolytstoornis of nierfunctiestoornis) was groter in de combinatietherapie-arm. - Met betrekking tot geneesmiddeltoxiciteit ondervonden 6 patiënten (4 levertransplantatiepatiënten en 2 niertransplantatiepatiënten) toxiciteit, die allemaal in de combinatietherapie-arm zaten.	

	• Alle gevallen van overschakeling en dosisverlaging als gevolg van toxiciteit kwamen voor in de orgaantransplantatiegroep (4 lever- en 2 niertransplantatiepatiënten). • Bij 6 patiënten die doorgingen met het onderzoek, was de toxiciteit verenigbaar met het toxiciteitsprofiel van foscarnet. Drie van deze patiënten schakelden over op ganciclovir en bij 3 patiënten werd de dosis verlaagd. Opmerkingen auteurs • Deze studie laat geen synergetisch effect op toxiciteit van ganciclovir plus foscarnet in vivo zien. Opmerkingen SHB • Immunosuppressieve therapie is onbekend. De behandeling met foscarnet is van korte duur (14 dagen).
Avery RK, et al. Outcomes in Transplant Recipients Treated With Foscarnet for Ganciclovir-Resistant or Refractory Cytomegalovirus Infection. <i>Transplantation</i>. 2016;100(10):e74-e80. Retrospectief Single center onderzoek	Resultaten Een single center onderzoek waarbij de resultaten van orgaantransplantatiepatiënten en beenmergtransplantatiepatiënten die foscarnet hadden gekregen voor de behandeling van resistente of refractaire CMV gedurende een periode van 10 jaar zijn beoordeeld. Er is onder andere gekeken naar de mortaliteit en de nierfunctie gedurende de behandeling met foscarnet. • In totaal werden 39 patiënten geïnccludeerd (22 orgaantransplantaties en 17 beenmergtransplantaties). • De mediane duur van de behandeling met foscarnet was 32 dagen. • Nierfunctiestoornis (eGFR-afname van >20%) trad op bij 20 patiënten (51,2%) tussen het begin en einde van de foscarnet-therapie. - Van deze 20 patiënten ondergingen 8 patiënten een niertransplantatie. Echter, er was geen statistisch significant verschil in achteruitgang van de nierfunctie tussen de groep met een niertransplantaat en de overige groep transplantatiepatiënten ($p=0,77$) - Drie patiënten kregen aan het einde van de foscarnet-therapie hemodialyse. Deze patiënten stierven allemaal. Twee van deze patiënten hadden bij aanvang een eGFR >60 ml/min en de andere had een aanvankelijke eGFR van 43 ml/min. • Zes maanden na het einde van de foscarnet-therapie was voor 25 patiënten informatie over eGFR bekend, 7 patiënten (28%) van de 25 hadden een eGFR die meer dan 20% slechter was dan de baseline-eGFR. • 12 patiënten overleden, waarvan 2 orgaantransplantatiepatiënten (1 longtransplantatiepatiënt en 1 pancreas-niertransplantatiepatiënt). Opmerkingen auteurs • Veel andere factoren kunnen bijdragen aan nierfunctiestoornissen bij deze complexe patiënten. • De waarneming van nierfunctiestoornissen aan het einde van de behandeling bij meer dan 50% van de patiënten op foscarnet is consistent met de klinische indruk dat nierfunctiestoornissen vaak voorkomen bij patiënten die dit medicijn krijgen, hetzij door foscarnet, hetzij door andere oorzaken. • Er mist enige informatie met betrekking tot dosering en duur van antivirale therapie, omdat het elektronisch medisch dossier stapsgewijs geïmplementeerd werd in de periode waarin het onderzoek plaatsvond. Opmerkingen SHB

	• Het is niet duidelijk of foscarnet heeft bijgedragen de doodsoorzaken of dat de infectie ook een rol speelde. • Het is niet bekend wanneer de eGFR na de start van de foscarnet-therapie begon te dalen. • Immunosuppressieve therapie is onbekend. • Niet voor alle resultaten is bekend om welke soort transplantatie het ging, orgaan of beenmerg.
Pierce B, et al. Safety and efficacy of foscarnet for the management of ganciclovir-resistant or refractory cytomegalovirus infections: A single-center study. <i>Transpl Infect Dis.</i> 2018;20(2):e12852. Retrospectief single center onderzoek	Resultaten Een retrospectief single center onderzoek waarbij de effectiviteit en veiligheid van foscarnet is onderzocht bij de behandeling van ganciclovir-resistente of refractaire CMV-infectie bij 31 orgaantransplantatiepatiënten (nier n=14; nier-pancreas n=8; lever n=7; nier-lever n=1; pancreas n=1). • Immunosuppressieve therapie bestond uit: tacrolimus of cyclosporine, mycopenolaat en prednison. • Tien van de 31 (32,3%) patiënten die foscarnet kregen tijdens de onderzoeksperiode stierven tijdens de behandeling met foscarnet. • De mediane totale duur van de behandeling met foscarnet was 18 dagen (IQR 9-71). Van de overlevende patiënten ontwikkelden er 3 (14,3%) een significante nierfunctiestoornis, gedefinieerd als > 25% afname van de eGFR tijdens de behandeling - Patiënt 4 ondervond niertoxiciteit met biopsieresultaten die duiden op chronische tubulo-interstitiële ziekte en acute tubulaire necrose secundair aan foscarnet-toxiciteit; aan het einde van de observatieperiode is hemodialyse gestart. - Patiënt 7 ervoer niertoxiciteit met biopsieresultaten die een duidelijke acute tubulaire necrose lieten zien, mogelijk als gevolg van foscarnet, samen met mogelijke matige cellulaire acute afstoting, die werd behandeld met orale prednison. - Patiënt 16 bleef aan het einde van de observatieperiode op foscarnet-onderhoud vanwege intermitterende lage CMV-viremie. Alle immunosuppressiva werden gestopt als gevolg van de ontwikkeling van posttransplantatie lymfoproliferatieve stoornis. • Elektrolytstoornissen waren de meest voorkomende bijwerking die werd gedocumenteerd tijdens de behandeling met foscarnet. Suppletie werd gestart gelijktijdig met foscarnet-therapie. • Gezien er over het algemeen lage concentraties calcineurine- en mTor-remmers bij deze patiënten werden gebruikt, hadden deze waarschijnlijk geen significante invloed op de waargenomen nierfunctiestoornis. Opmerkingen auteurs • Foscarnet is effectief voor de behandeling van de meerderheid van gedocumenteerde ganciclovir-resistente CMV met een lager dan eerder gerapporteerd percentage nefrotoxiciteit van 66%. • Met uitzondering van 1 patiënt kregen degenen die stierven tijdens de behandeling met foscarnet gemiddeld 10 dagen therapie. Dit suggereert dat deze sterfgevallen in sommige gevallen het gevolg kunnen zijn van snelle progressie van de CMV-infectie. Zeven van de tien van deze patiënten hadden ook meerdere, complicerende problemen die werden toegeschreven aan overlijden, zoals multi-organafalen, bacteriëmie en stopzetting van de zorg tijdens de behandeling. • De bevindingen van deze studie en de huidige literatuur zouden moeten suggereren dat foscarnet veilig kan worden gebruikt bij transplantatiepatiënten met zorgvuldige monitoring.

	• Naast foscarnet kunnen meerdere factoren, waaronder andere nefrotoxische geneesmiddelen zoals tacrolimus en cyclosporine en afstoting, de verandering in eGFR geheel of gedeeltelijk verklaren. Opmerkingen SHB • In figuur 1 van het artikel is weergegeven dat bij 9 patiënten de eGFR lichtelijk verbeterde 12 maanden na het einde van de foscarnet-therapie. Dit suggereert op geen blijvende schade aan de nieren door foscarnet-therapie. • De doodsoorzaken hadden geen verband met de foscarnet-therapie. • Het is niet bekend hoeveel dagen na de start van de foscarnettherapie nefrotoxiciteit optrad. • De auteurs spreken elkaar tegen in de discussie, eerst wordt aangegeven dat de lage concentraties calcineurine- en mTor-remmers waarschijnlijk niet significant hebben bijgedragen aan de ontwikkeling van nierfunctiestoornissen. Later geven ze aan dat gebruik van nefrotoxische geneesmiddelen naast foscarnet veranderingen in eGFR kunnen veroorzaken.
Majeed A, et al. Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid-organ Transplantation: Single-center Experience, Literature Review of Risk Factors, and Proposed Preventive Strategies. <i>Transplant Proc.</i> 2018;50(10):3756-3762. Retrospectieve single center onderzoek	Resultaten Een retrospectief single center onderzoek waarbij onderzoek is gedaan naar 7 transplantatiepatiënten met resistente CMV-infecties. • Voor gevallen met een toenemende viral load of het niet bereiken van significante klinische verbetering ondanks 2 weken optimale therapie met Ganciclovir of valganciclovir, werden genetische resistentietesten uitgevoerd en kregen de patiënten ganciclovir toegediend in combinatie met foscarnet (beide aangepast aan de nierfunctie), of zijn overgeschakeld van ganciclovir naar foscarnet. • Patiënten met CMV-retinitis kregen naast ganciclovir- en foscarnettherapie 2 intravitreale foscarnet-injecties • Acute afstoting vond plaats bij 2 patiënten. • Leukopenie secundair aan de toediening van therapeutische geneesmiddelen werd waargenomen bij 3 van de 7 patiënten en nefrotoxiciteit als gevolg van therapeutische geneesmiddelen werd waargenomen bij 4 van de 7 patiënten. • Drie patiënten kregen ook nog leflunomide naast de antivirale middelen. • Geen enkele patiënt stierf door de CMV-infectie, 1 patiënt stierf aan een plotselinge hartstilstand • Opmerkingen auteurs • De prognose van de ganciclovir-resistente CMV-infectie is slecht met een mortaliteit variërend tussen 19% en 100%. • Foscarnet wordt beschouwd als een tweedelijns geneesmiddel vanwege de hoge nefrotoxiciteit. Cidofovir, een alternatief voor foscarnet, wordt ook beperkt ingezet vanwege ongunstige renale en hematologische toxische effecten. Opmerkingen SHB • De oorzaak van acute afstoting wordt niet genoemd. • De doodsoorzaak had geen verband met foscarnet-therapie. • De duur van de foscarnet-therapie is niet bekend. • Naast foscarnet kan ganciclovir ook voor nefrotoxiciteit zorgen. • Het is niet bekend wanneer en door welk geneesmiddel nefrotoxiciteit optrad.

Young PG, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients: a single-center retrospective cohort study. <i>Transpl Infect Dis.</i> 2016;18(3):390-395. Retrospectieve single center onderzoek	Resultaten Een retrospectief single center onderzoek waarbij onderzoek is gedaan naar 16 transplantatiepatiënten met resistente CMV-infecties die behandeld zijn met foscarnet. • Van de 116 transplantatiepatiënten die werden behandeld voor CMV, hadden 16 patiënten (nier n=7; lever n=4; pancreas-nier n=4; pancreas n=1) ganciclovir-resistente CMV. • Bij alle patiënten met verdenking op ganciclovir-resistentie werd gestart met foscarnet-therapie. • Foscarnet-therapie is succesvol geweest in het genezen van de CMV-infectie in 13 patiënten. • Patiënten kregen gemiddeld 49 dagen (spreiding 7–564 dagen) foscarnet in therapeutische doses. • Drie niertransplantatiepatiënten ondervonden significante nefrotoxiciteit terwijl ze foscarnet gebruikten, met een gemiddelde stijging van het serumcreatinine van 190% boven de referentiewaarde, met verbetering in de loop van de tijd in 1 van de 3 patiënten. • Twee patiënten overleden aan de gevolgen van de CMV-infectie. Opmerkingen auteurs • De meerderheid van onze GCV-R CMV-patiënten had gunstige resultaten na behandeling met foscarnet. • Foscarnet lijkt over het algemeen een effectieve behandelstrategie te zijn voor patiënten met ganciclovir-resistente CMV. • Nefrotoxiciteit trad op bij 3 patiënten, maar niet zodanig dat de behandeling met foscarnet moest worden stopgezet. Opmerkingen SHB • De doodsoorzaken hadden geen verband met foscarnet-therapie. • Het is niet bekend wanneer nefrotoxiciteit optrad.
Minces LR, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections among lung transplant recipients are associated with poor outcomes despite treatment with foscarnet-containing regimens. <i>Antimicrob Agents Chemother.</i> 2014;58(1):128-135. Retrospectieve single center onderzoek	Resultaten Een retrospectief single center onderzoek waarbij onderzoek is gedaan naar ganciclovir-resistente CMV-infecties bij longtransplantatiepatiënten. • De standaard immunosuppressie voor inductie en onderhoud waren alemtuzumab en tacrolimus (inductie) en mycofenolaat mofetil en prednison (onderhoud). - Veertien patiënten kregen een behandeling met foscarnet. - In 11 patiënten van de 14 patiënten die foscarnet kregen is geneesmiddeltoxiciteit ontwikkeld waaronder nierbeschadiging (n=10), elektrolytafwijkingen (n=10) en/of gastro-intestinale stoornissen (n=3). Eén patiënt had hemodialyse nodig. - Foscarnet werd stopgezet vanwege toxiciteit bij 5 patiënten. - De mediane duur van de behandeling met foscarnet-bevattende regimes was 38 dagen (bereik: 17 tot 210). - De virale lading in het serum was onafhankelijk geassocieerd met overlijden bij met foscarnet behandelde patiënten (p=0,04). - Er overleden in totaal 4 patiënten aan de gevolgen van een CMV pneumonitis. • Op Foscarnet gebaseerde regimes waren in het begin effectief, maar waren op de lange termijn niet effectief en beperkt door toxiciteit. Opmerkingen auteurs • Foscarnet-bevattende behandelingsregimes waren niet succesvol, wegens therapeutisch falen, recidieven en toxiciteit.

	- Ganciclovir-resistente CMV-infecties zijn een belangrijke oorzaak van morbiditeit en mortaliteit. Opmerkingen SHB - De doodsoorzaken hadden geen verband met foscarnet-therapie. - Het is niet bekend wanneer nefrotoxiciteit optrad.
Philipponnet C, et al. Intravascular foscarnet crystal precipitation causing multiorgan failure. <i>Am J Kidney Dis.</i> 2015;65(1):152-155. Case-report	Resultaten Een case-report van een 56-jarige vrouw met terminale nierziekte die een niertransplantatie onderging. - Immunosuppressieve therapie bestond uit tacrolimus, mycofenolaat mofetil en prednison. - Acht maanden na transplantatie trad asymptomatische CMV-reactivering op ondanks profylactisch valganciclovir. De patiënte werd in het ziekenhuis opgenomen en de behandeling met foscarnet, 6 g, tweemaal daags gedurende 14 dagen gevolgd door 6 g daags gedurende 7 dagen, aangepast aan haar gewicht van 68 kg, werd gestart. - Foscarnet werd gestart wegens resistentie van het CMV tegen ganciclovir en cidofovir. - Bij ontslag was de patiënt asymptomatisch en was de transplantatiefunctie stabiel, met een creatininespiegel van 1,38 mg/dl (eGFR, 48 ml/min/1,73 m²). - Neerslag van foscarnet-kristallen werd histologisch bevestigd uit een biopsie van het transplantaat. - Naast nierbeschadiging als gevolg van foscarnet-kristalprecipitatie in het tubulaire lumen en de glomerulaire capillairen, vertoonde de patiënt pancreatitis, pancolitis en myocarditis met shock. - Onderbreking van de behandeling na 4 weken leidde tot een snelle verbetering van haar algemene toestand, maar kon blijvend verlies van de niertransplantaat niet voorkomen. Opmerkingen auteurs - Deze kristallen hebben een lage oplosbaarheid en neigen tot precipitatie in het lumen van glomerulaire capillairen en/of het buisvormige lumen. Foscarnet-nefropathie kan dus worden beschouwd als geïnduceerd door kristallurie, vergelijkbaar met andere geneesmiddelgerelateerde (acyclovir, indinavir en amoxicilline) nefropathieën. - In ons geval kan de eerder beschreven rol van een toxische synergie tussen calcineurineremmers en foscarnet één van de factoren zijn geweest die iatrogene complicaties bevorderden. - De andere triggerende factoren zijn de uitputting van het extracellulaire vochtvolume en de dosering die niet was aangepast voor de nierfunctie. Opmerkingen SHB - Aanvullende maatregelen zoals hydratatie en aanpassing van de dosering zijn niet toegepast bij deze patiënt. - Nierfalen kan het gevolg zijn van synergie van meerdere nefrotoxische geneesmiddelen.
Tischler V, et al. Crystal precipitation and granulomatous inflammation in multiple organs after foscarnet therapy in a lung transplant recipient. <i>J</i>	Resultaten Een case-report van een 42-jarige longtransplantatiepatiënt die werd behandeld met foscarnet voor terugkerende ganciclovir-resistente cytomegalovirus (CMV) infectie. Negen dagen na het begin van de intraveneuze therapie met ganciclovir en IgG-CMV voor de CMV-infectie werd een ganciclovirresistentie-mutatie (UL97) gedetecteerd. De intraveneuze behandeling met foscarnet werd gestart en de

<i>Heart Lung Transplant.</i> 2012;31(9):1037-1040. Case-report	intraveneuze behandeling met ganciclovir werd stopgezet. De patiënt ontving de aanbevolen hydratatie van 1 liter 0,9% natriumchloride voorafgaand aan de infusie van foscarnet en 1 liter hydratatievloeistof met de foscarnet-infusie. • Na dag 45 werd foscarnet gedurende 4 dagen gestaakt wegens verhoging in serumcreatinine, die verder werd gecompliceerd door een groot hematoom dat optrad tijdens een lage dosis heparine voor tromboseprofylaxe. • Op dag 148 werd de foscarnet-therapie verlaagd tot 3600 mg per dag en uiteindelijk stopgezet. • De patiënt stierf 5,5 maanden na aanvankelijke verslechtering van de longfunctie en reactivering van CMV. Bij autopsie werd afzetting van kristalen in de nieren, longen, epi- en pericardium. Myocardium en slokdarm gevonden na behandeling met foscarnet. Opmerkingen auteurs • Bij deze patiënt vertoonde het tijdsverloop van serumcreatinine aanvankelijk normale waarden, met een daaropvolgende toename tot matig verhoogde niveaus die aanhielden tot dag 115 van de ziekenhuisopname. • Mogelijke redenen voor het neerslaan van foscarnet zijn: - Medicijnophoping in specifieke organen; - Veranderingen in hydratatieniveau; - Zuur-base-onbalans; - Mogelijke overdosering van foscarnet vanwege het ontbreken van een vroege dosisaanpassing voor een matig verminderde nierfunctie. • De betrokkenheid van meerdere organen suggereert dat er waarschijnlijk sprake was van systemische veranderingen, mogelijk veroorzaakt door de achteruitgang van de nierfunctie. • Synergetische toxische effecten van de geneesmiddelen foscarnet/cyclosporine en foscarnet/amfotericine B zijn eerder gerapporteerd en kunnen hebben bijgedragen aan de waargenomen orgaandisfunctie.
Zanetta G, et al. Foscarnet-induced crystalline glomerulonephritis with nephrotic syndrome and acute renal failure after kidney transplantation. <i>Transplantation.</i> 1999;67(10):1376-1378. Case-report	Resultaten Een 49-jarige man kreeg een CMV-positieve niertransplantaat. • Immunosuppressieve therapie bestond uit antithymocytenoglobuline, corticosteroiden en azathioprine. • Voor urologische problemen is naast chirurgische ingrepen ook vancomycine, fosfomycine en amfotericine B toegepast • Het SCL stabiliseerde op 1,4 mg/dl. • Op dag 58 postoperatie steeg de temperatuur van de patiënt tot 39°C en leverden bloedkweken CMV op. Ganciclovir werd gestart met een dagelijkse dosis van 5 mg/kg. Omdat de patiënt koortsig bleef en een hoog niveau van antigenemie werd gedetecteerd na 7 dagen behandeling, werd foscarnet (9 g/dag) toegevoegd. De koorts nam af, maar het SCL steeg tot 2,3 mg/dl zonder proteïnurie of hematurie. • Na de 15e dag werd ganciclovir vanwege neutropenie en trombopenie stopgezet en werd foscarnet voortgezet met een verlaagde dosering van 6 g/dag. In de komende dagen ontwikkelden zich glomerulaire proteïnurie en microscopische hematurie, samen met niet-ligurisch nierfalen (diurese: 1,5-2 l/dag). Arteriële bloeddruk bleef normaal. Proteïnurie nam toe met hypoalbuminemie en SCL bereikte 3,1 mg/dl. • Lichtmicroscopisch onderzoek toonde de aanwezigheid van kristallen in alle glomeruli en in proximale tubuli aan. • Foscarnet werd stopgezet na 27 dagen behandeling. Een voorbijgaande hypocalciëmie (6 mg/dl) verdween in 21 dagen.

	• De nierfunctie bleef verslechteren: de SCL werd 4,4 mg/dl 12 dagen na het stoppen met foscarnet. Vanaf dat moment verbeterde de nierfunctie en proteïnurie spontaan. SCL daalde 2 maanden later tot 2 mg/dl en bleef op dit niveau gedurende 12 maanden, met een lage immunosuppressieve therapie. • Proteïnurie nam af tot 2 g/dag en hematurie verdween. • Een tweede transplantatiebiopsie 8 maanden later liet fibrotisch weefsel in de glomeruli en van interstitieel weefsel, tubulaire atrofie en verdwijning van kristallen zien. Opmerkingen auteurs • Een van de belangrijkste problemen bij het toeschrijven van nierfalen aan foscarnet bij dergelijke patiënten is het veelvuldig gelijktijdig gebruik van andere nefrotoxische geneesmiddelen of het gelijktijdige optreden van transplantaatafstoting. • Foscarnet kan neerslaan in het nierparenchym en zo zorgen voor het ontstaan van kristallen • De associatie van nefrotoxische geneesmiddelen, zoals in ons geval, of een toestand van uitdroging worden beschouwd als predisponerende factoren bij acute tubulaire necrose, maar de klinische gegevens die nodig zijn om dergelijke observaties uit te breiden tot de vorming van kristallen, ontbreken. • Nierfalen kan met de tijd verbeteren. Onze casus laat ook zien dat kristallen kunnen verdwijnen, ten koste van chronische glomerulaire en tubulo-interstitiële gevolgen. Opmerkingen SHB • Ook andere nefrotoxische geneesmiddelen zouden een rol gespeeld kunnen hebben (vancomycine en amfotericine B).
Morales JM, et al. Reversible acute renal failure caused by the combined use of foscarnet and cyclosporin in organ transplanted patients. <i>Nephrol Dial Transplant</i>. 1995;10(6):882-883. Case-report	Resultaten Twee case-reports van 2 patiënten die respectievelijk nier- en levertransplantatie zijn ondergaan en zijn behandeld met foscarnet vanwege CMV-infectie in het eerste geval en chronische hepatitis B-infectie in het tweede geval. • De immunosuppressieve therapie voor beide patiënten bestond uit ciclosporine. • Case 1: Bij een 21-jarige man die een niertransplantatie onderging, is na 28 dagen een CMV-infectie gediagnosticeerd. - De behandeling met ganciclovir werd stopgezet vanwege de ontwikkeling van ernstige leukopenie. - Foscarnet werd toegediend in doseringen die waren aangepast aan de nierfunctie - Om de nefrotoxische effecten van foscarnet te voorkomen werd de patiënt gehydrateerd met isotone zoutoplossing (2500 ml/dag) en er werd nifedipine (80 mg/dag) toegediend op de dag vóór en tijdens de foscarnet-therapie. - Ondanks deze preventieve maatregelen ging de nierfunctie achteruit op de 8^e dag van de foscarnet-therapie. - Er waren geen echografische tekenen van acute nierafstoting. - Foscarnet werd stopgezet waarna de nierfunctie herstelde. - Ciclosporinespiegels bleven binnen de therapeutische spiegels. - De 9e dag nadat foscarnet was gestopt, was de nierfunctie vergelijkbaar met de nierfunctie voor de foscarnet-therapie en was de CMV-infectie verdwenen. • Case 2: Bij een 38-jarige man die een levertransplantatie onderging, is actieve chronische hepatitis gediagnosticeerd als gevolg van een hepatitis B-virusinfectie opgelopen na een operatie.

	- Foscarnet-therapie (therapeutische doseringen) werd gestart op dag 235 na de transplantatie. - Nierfunctie en serumbilirubine waren normaal. - Voor en tijdens de foscarnet-therapie werd hydratatie met isotone zoutoplossing (2500 ml/dag) uitgevoerd. - De 5e dag na foscarnet-therapie nam het serumcreatinine toe zonder vermindering van de diurese. - Ciclosporinespiegels waren binnen de therapeutische spiegels - De nierfunctie normaliseerde 10 dagen na stopzetting van foscarnet. Opmerkingen auteurs • Deze patiënten ontwikkelden reversibele acuut nierfalen, waarschijnlijk als gevolg van gelijktijdige behandeling met foscarnet en ciclosporine. De toevalligheid tussen het staken van de foscarnet-therapie en het verbeteren van het klinisch beeld, suggereren een synergistisch effect van de toxiciteit van ciclosporine en foscarnet. • De aanwezigheid van acute verslechtering van de nierfunctie 5-8 dagen na de behandeling met foscarnet, met FEna-waarden > 1% (fractionele uitscheiding van natrium) en herstel van de nierfunctie na stopzetting van de behandeling met foscarnet, zijn typische bevindingen die wijzen op nefrotoxiciteit van foscarnet. • Calciumantagonisten zijn gebruikt om experimentele nefrotoxiciteit en acuut nierfalen. • Het lijkt logisch dat het gelijktijdige gebruik van een vaatvernauwend medicijn, zoals ciclosporine een doorslaggevende factor zou kunnen zijn bij de ontwikkeling van acuut nierfalen. • Ciclosporine kan zelfs op therapeutische niveaus het nefrotoxische effect van foscarnet versterken ondanks preventieve behandeling.
--	--

RICHTLIJNEN

Bron	Resultaten/ opmerkingen
LCI-richtlijn CMV-infectie. 27-01-2015.	Profylaxe Bij personen met een verhoogd risico op ernstig beloop door verminderde cellulaire afweer eventueel medicamenteuze profylaxe met ganciclovir of vanganciclovir. Behandeling De ziekte is, bij van tevoren gezonde volwassenen, veelal zelflimiterend; behandeling met antivirale therapie is in het algemeen niet geïndiceerd. Bij immuungecompromitteerden kunnen antivirale middelen zowel preventief als curatief worden ingezet. Afhankelijk van de reden van verminderde immuniteit en lokalisatie van de CMV-infectie kan behandeld worden met ganciclovir, foscarnet en immunoglobulines. <i>Verder geen relevante informatie over toepassing van foscarnet na orgaantransplantatie.</i>

SPC

Bron	Resultaten/ opmerkingen
SPC <i>Foscavir</i> ® (foscarnet). 13-07-2018.	<u>4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik</u> Foscavir mag alleen worden voorgeschreven door terzake kundige specialisten. Voorzichtigheid is geboden wanneer Foscavir wordt toegediend aan patiënten met een verstoorde nierfunctie. Aangezien nierfunctiestoornissen op ieder tijdstip tijdens de toediening van Foscavir kunnen ontstaan wordt aanbevolen het serumcreatinine om de dag te controleren tijdens inductiebehandeling en eenmaal per week gedurende de onderhoudsbehandeling, en de dosis dient te worden aangepast aan de nierfunctie. Adequate hydratatie is noodzakelijk bij alle patiënten (zie rubriek 4.2.). De nierfunctie van patiënten met een nierziekte of van patiënten die een gelijktijdige behandeling ondergaan met andere nefrotoxische medicinale producten, dienen nauwkeurig onder controle gehouden te worden (zie rubriek 4.5). Vanwege het natriumgehalte in Foscavir (240 micromoles (5.5 mg) natrium per ml) moet het gebruik ervan vermeden worden in het geval een fysiologische zoutoplossing niet getolereerd wordt (bijv. bij cardiomyopathie). Voorzichtigheid is tevens geboden bij patiënten met een gecontroleerd natriumdiet. Foscavir heeft de eigenschap om twee-waardige metaalionen, zoals calcium, te binden. Bij de toediening van Foscavir dient rekening te worden gehouden met het optreden van acute daling van het geïoniseerde serum calcium naar de ratio van de toediening van Foscavir, wat niet altijd gepaard gaat met een proportionele daling van het totale serum calciumgehalte. De elektrolyten, vooral calcium en magnesium, dienen gecontroleerd te worden voorafgaand aan en tijdens de behandeling met Foscavir en deficiënties dienen gecorrigeerd te worden. <u>4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie</u> Daar Foscavir de nierfunctie kan beschadigen, kan er bijkomende toxicatie optreden in combinatie met andere nefrotoxische middelen, zoals aminoglycosiden, amfotericine B, ciclosporine A, aciclovir, methotrexaat en tacrolimus. En omdat Foscavir de serumniveaus van het geïoniseerde calciumgehalte NL SmPC proposed Foscavir SPC 9 kan verlagen, is extreme voorzichtigheid geboden bij gelijktijdig gebruik van andere medicijnen, waarvan bekend is dat ze de serumniveaus van calciumgehalte beïnvloeden, zoals I.V. pentamidine. Verstoorde nierfunctie en symptomatische hypocalcaemia (Trousseaus en Chvosteks symptomen) zijn waargenomen bij het gebruik van Foscavir in combinatie met I.V. pentamidine. Abnormale nierfunctie wordt vermeld bij het gebruik van Foscavir in combinatie met ritonavir en/of saquinavir.

	Contra-indicatie	Actie	Datum
Beslissing	Ja	Nee	25 oktober 2021