

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: aciclovir

ABW, adjusted body weight; AUC, area under the concentration-time curve; BI, betrouwbaarheidsinterval; BMI, body mass index; CL, klaring; Cmax, maximale plasmaconcentratie, IBW, ideal body weight; IQR, interkwartiel range; Ob, obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²; NW, normal weight; PD, farmacodynamie; PK, farmacokinetiek; TBW, total body weight; V of Vd, verdelingsvolume

Conclusie

Bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² kunnen de AUC en Cmax van intraveneus aciclovir verhoogd zijn na doseren op totaal lichaamsgewicht (TBW). Dit leidt mogelijk tot een verhoogd risico op nefrotoxiciteit. De werkgroepleden zien deze (nefro)toxiciteit in de praktijk bij een keerdosering boven de 900 mg. Daarom adviseert de werkgroep om bij een BMI vanaf 40 kg/m² intraveneus aciclovir te doseren op basis van TBW met een maximum van 3x daags 900 mg.

Er zijn geen gegevens over de toepassing van oraal aciclovir bij patiënten met obesitas (met BMI ≥ 40 kg/m²). In tegenstelling tot intraveneus aciclovir, wordt oraal aciclovir niet op gewicht gedoseerd. Op theoretische gronden is het risico op overdosering bij orale toediening daarom verlaagd, maar het risico op ineffectiviteit verhoogd voor obese patiënten ten opzichte van patiënten met een normaal gewicht. Voor oraal aciclovir zijn er in de literatuur geen aanwijzingen voor een verminderde effectiviteit bij patiënten met overgewicht en obesitas. Voor valaciclovir, dat alleen oraal en niet op gewicht wordt gedoseerd en waarvan aciclovir de actieve metaboliet is, vond een studie echter wel een slechtere effectiviteit in patiënten met overgewicht of obesitas. Om deze reden wordt ook voor oraal aciclovir geadviseerd om te overwegen om maximaal te doseren.

Aanvullende opmerkingen

In de Verenigde Staten wordt bij obesitas geadviseerd om te doseren op basis van ideaal lichaamsgewicht (IBW). In de studie van Turner et al (2016) en Durkin et al (2016) wordt bij doseren op IBW echter een verlaagde blootstelling en serumconcentratie gevonden ten opzichte van doseren op TBW. Ook de productinformatie vermeldt dat doseren op IBW bij obese patiënten resulteert in piekconcentraties die ongeveer 30% lager zijn dan doseren op basis van TBW bij patiënten met een normaal gewicht. Zowel de studie van Turner et al. als die van Durkin et al. laat zien dat doseren op basis van Adjusted Body Weight (ABW; berekend als $ABW = IBW + 0,4 * (TBW - IBW)$) bij obese patiënten resulteert in een blootstelling en serumconcentratie die beter overeenkomt met doseren op TBW bij patiënten met een normaal gewicht. Doseren op ABW is in de praktijk echter lastig uitvoerbaar. De werkgroep heeft op basis van ervaring ervoor gekozen om bij obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² een afkapwaarde te adviseren van 3x daags 900 mg. Boven deze afkapwaarde is door de werkgroepleden in de praktijk (nefro)toxiciteit gezien. Bij patiënten met obesitas met BMI 30-39,99 kg/m² en een lichaamsgewicht onder de 100 kg, kan bij een dosering van 10 mg/kg aciclovir overwogen worden om op Adjusted Body Weight (ABW) te doseren. Dit voorkomt relatieve overdosering.

Turner et al. lieten geen verschil in verdelingsvolume zien tussen obese patiënten met een BMI ≥ 40 kg/m² en patiënten met een normaal gewicht, maar wel een significante toename in klaring.

Oraal aciclovir heeft voor de meeste indicaties geen doseergebieden, maar een vaste dosering, die echter voor immuungecompromitteerde patiënten voor een aantal indicaties 2x zo hoog is als voor niet-immuungecompromitteerde patiënten.

Wijziging PK/PD?**Actie****Datum**

Beslissing werkgroep oraal	Onbekend	Ja	23-09-2024
Beslissing werkgroep parenteraal	Onbekend	Ja	23-09-2024

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen																								
Turner RB et al. Prospective, Controlled Study of Acyclovir Pharmacokinetics in Obese Patients. Antimicrob Agents Chemother 2016;60(3):1830-3 prospectieve gematchte cohort-studie Bewijs 3	Ob (n=7): BMI: 45,0±3,4 kg/m² Gewicht: 120,5±15 ,7 kg NW (n=7): BMI: 22,5±2,2 kg/m² Gewicht: 61,2±5,1 kg	- Prospectieve gematchte cohortstudie naar de farmacokinetiek van aciclovir bij obese patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² (Ob) in vergelijking met patiënten met een normaal gewicht (NW; totaal lichaamsgewicht (TBW) binnen 80-120% van het ideaal lichaamsgewicht (IBW)). - Patiënten ontvingen eenmalig i.v. aciclovir 5 mg/kg IBW voor Ob en TBW voor NW (voor profylaxe). Bloedafname vond plaats op 10 momenten, van 30 tot 720 minuten na infusie. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>Ob</th><th>NW</th><th>P</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Dosis (mg)</td><td>285±44</td><td>303±26</td><td>0,55</td></tr> <tr> <td>Cmax (mg/l)</td><td>5,8±0,9</td><td>8,2±1,3</td><td>0,031</td></tr> <tr> <td>AUC (mg h/l)</td><td>15,2±2,9</td><td>24,0±9,4</td><td>0,011</td></tr> <tr> <td>CL (l/h)</td><td>19,4±5,3</td><td>14,3±5,4</td><td>0,047</td></tr> <tr> <td>V (l)</td><td>31,8±9,9</td><td>25,9±10,4</td><td>0,29</td></tr> </tbody> </table> - De AUC_{0-∞} was 37% (95% BI 6,5-66,5%) lager voor Ob dan voor NW. Klaring (CL) correleerde beter met adjusted body weight (ABW) dan met IBW of TBW. Doseren op ABW zou resulteren in een vergelijkbare AUC_{0-∞} voor Ob als voor NW (22,2±4,9 vs. 24,0±9,4 mg h/l; P = 0,49). Conclusies auteurs - De auteurs concluderen dat doseren op IBW leidt tot een lagere blootstelling bij Ob-patiënten. Zij adviseren doseren op ABW.		Ob	NW	P	Dosis (mg)	285±44	303±26	0,55	Cmax (mg/l)	5,8±0,9	8,2±1,3	0,031	AUC (mg h/l)	15,2±2,9	24,0±9,4	0,011	CL (l/h)	19,4±5,3	14,3±5,4	0,047	V (l)	31,8±9,9	25,9±10,4	0,29	
	Ob	NW	P																								
Dosis (mg)	285±44	303±26	0,55																								
Cmax (mg/l)	5,8±0,9	8,2±1,3	0,031																								
AUC (mg h/l)	15,2±2,9	24,0±9,4	0,011																								
CL (l/h)	19,4±5,3	14,3±5,4	0,047																								
V (l)	31,8±9,9	25,9±10,4	0,29																								

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Zelnicek TD et al. Comparison of dosing strategies in obese patients prescribed intravenous acyclovir and evaluation of rate of acute kidney injury. Int J Antimicrob Agents 2023;62(2);106871 Retrospectief cohortonderzoek	Mediaan BMI 34,7 kg/m² [IQR 31,8-40,6]	- Retrospectief cohortonderzoek naar doseeradviezen op basis van IBW en ABW en het risico op acute nierschade. Patiënten (BMI ≥30 kg/m²) werden geïnccludeerd als ze intraveneus aciclovir hadden gekregen gebaseerd op IBW (n = 61) of ABW (n = 33). - Er waren 8 gevallen van acute nierschade, allemaal in de IBW-groep en dit trad mediaan op na 6,3 dagen. De aciclovirdosis in de IBW-groep was lager dan in de ABW-groep (mediaan 600, IQR 500-700 versus 800, IQR 700-850 mg) (p ≤ 0.0001). Er waren verder geen verschillen in andere nefrotoxische geneesmiddelen. Conclusies auteurs - Deze studie vond een hogere incidentie van acute nierschade bij patiënten met doseringen o.b.v. IBW dan o.b.v. ABW (p-waarde niet genoemd). Het totaal aantal gevallen van nierschade (8,5%) was echter laag en lager dan gevonden in andere studies (13-21%).	- Het centrum waar de studie werd uitgevoerd, switchte in 2018 van doseren op IBW naar doseren op ABW. Het is onbekend of er nog ander beleid is gewijzigd in die tijd. - De mediane behandelduur was 5 dagen, terwijl acute nierschade optrad na mediaan 6,3 dagen.
Carter C et al. Impact of obesity on clinical outcomes in patients receiving acyclovir for hsv encephalitis. Crit. Care Med. 2023;51(1):184 Retrospectief cohortonderzoek (alleen abstract beschikbaar)	Niet vermeld	- Abstract van een retrospectief onderzoek naar ongunstige uitkomsten bij obese patiënten (n = 5) versus niet-obese patiënten (n = 10) met herpes simplex virus encefalitis. Obese patiënten ontvingen intraveneus aciclovir o.b.v. IBW. Twee niet-obese patiënten ontvingen intraveneus aciclovir o.b.v. ABW, de dosering van de overige acht is niet vermeld. - Ongunstige uitkomst was een samengesteld eindpunt met mortaliteit in ziekenhuis, ontslag naar een 'skilled nursing facility', Glasgow coma scale score van 8 of minder of een mRS score groter dan 3. - Een ongunstige uitkomst werd gezien in 2 obese patiënten en 4 niet-obese patiënten (40 versus 20%, P=0,560). Acute nierschade kwam voor in 20% van de obese	Het is onduidelijk wat de criteria voor obesitas waren. Ook is de aciclovirdosering niet beschreven en was het cohort erg klein.

		patiënten en in 10% van de niet-obese ($P=1.00$). Conclusies auteurs De auteurs concluderen dat obesitas in dit cohort geen negatieve invloed had op de klinische uitkomsten.	
Barber KE et al. Impact of Obesity on Acyclovir-Induced Nephrotoxicity. Open Forum Infect Dis 2019;6(4):ofz121 Case-controlestudie	Gewicht en BMI obese patiënten niet vermeld	- Case-control studie naar het ontstaan en risicofactoren van nefrotoxiciteit na intraveneuze toediening van aciclovir. Patiënten ontvingen >48 uur aciclovir (gedoseerd op TBW, ABW of IBW). Cases waren patiënten die nefrotoxiciteit ontwikkelden, de controles ontwikkelden geen nefrotoxiciteit. - In totaal werden 115 patiënten geïncludeerd, waarvan 24 cases (21%). In de univariate analyse was alleen obesitas ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) geassocieerd met nefrotoxiciteit ($P = 0,04$). In de multivariate analyse waren zowel obesitas ($OR = 2,67$; 95%BI 1,037-6,859) als vancomycine ($OR 4,059$; 95%BI 1,573-14,253) geassocieerd met nefrotoxiciteit. - Nefrotoxiciteit was niet geassocieerd met gewicht waarop de dosering was gebaseerd ($P > 0,05$). De dosering aciclovir verschilde ook niet tussen beide groepen. Conclusies auteurs - De auteurs adviseren om terughoudend te zijn met de combinatie vancomycine en aciclovir bij obese patiënten.	- Er is niet beschreven welke patiënten op IBW, ABW of TBW gedoseerd werden. Er kan dus indicatiebias zijn in deze studie. - Er was een trend voor een langere behandelduur in de cases (mediaan (IQR) 8,5 (5,25-11) dagen) dan in de controles (mediaan (IQR) 6 (5-9) dagen) ($p = 0,053$). Er wordt niet vermeld of behandelduur is meegenomen in de multivariate analyse.
Durkin J et al. Altered acyclovir pharmacokinetics: A physiologically based pharmacokinetic approach. Crit. Care Med. 2016;44(12):297 PBPK-model (alleen abstract beschikbaar)		Abstract van een PBPK-model voor intraveneus aciclovir op basis van gepubliceerde literatuur. Het model beschreef de farmacokinetiek van een eenmalige dosering van 5-10 mg/kg in gezonde vrijwilligers op een adequate wijze. Bij een virtuele obese populatie (met daarin fysiologische wijzigingen voor obesitas) werd een dosering van 1x per 8 uur 10 mg/kg o.b.v. TBW, IBW en ABW gesimuleerd.	Conference abstract, dus weinig beschreven.

		Dezelfde simulaties werden uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. - De AUCIBW en AUCABW waren bij gezonde vrijwilligers 10,7% en 6,4% lager dan AUCTBW. Bij obese patiënten waren AUCIBW en AUCABW 53,8% en 32,5% lager dan AUCTBW. - Doseren op IBW bij obese patiënten leidde tot een lagere systemische concentratie in vergelijking met doseren op TBW bij gezonde vrijwilligers. De systemische concentratie bij dosering op ABW bij obese patiënten kwam meer overeen met TBW bij gezonde vrijwilligers.	
Sallevelt BTGM et al. Acute renal and neurotoxicity due to weight-based dosing of intravenous acyclovir: How to dose in obese patients? Clin. Infect. Pract. 2020;7-8:100046 Case-report	BMI 35 kg/m², gewicht 95 kg	Case-report van een 71-jarige vrouw met herpes zoster ophthalmicus en verdenking op varicella zoster virus meningo-encefalitis, waarbij oraal valaciclovir onvoldoende werkte. Intraveneus aciclovir 10 mg/kg (950 mg) iedere 8 uur werd gestart o.b.v. TBW. Na twee toedieningen nam de urineproductie af en was de eGFR gedaald van 87 naar < 20 ml/min/1,73 m². De topspiegel na de zesde toediening was 41,3 mg/l (ref 20,7±10,2 mg/l). De patiënte had toen ook audiovisuele hallucinaties, die niet reageerden op haloperidol en lorazepam. Aciclovir werd gestaakt en op dag 4 werd hemodialyse gestart. Na de eerste hemodialysesessie daalde de aciclovirconcentratie naar 8,6 mg/l en na een tweede sessie de volgende dag was deze 0,7 mg/l. De nierfunctie herstelde en hallucinaties verdwenen. Zestig uur na hemodialyse werd famciclovir gestart waarna de patiënte op dag 13 werd ontslagen.	Nederlandse setting.
Smith TC et al. Pharmacokinetics of acyclovir in a morbidly obese patient with renal impairment. Int J Antimicrob Agents 2016;47:340-341	BMI 40,4 kg/m² Gewicht 106,7 kg	In deze case-report ontving een 61-jarige vrouw met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m² intraveneus aciclovir (1000 mg ofwel 9,4 mg/kg TBW iedere 8 uur) voor meningitis en chorioretinitis veroorzaakt door het varicella zoster-virus. Er werd gedoseerd op TBW vanwege de ernst van de aandoening. De nierfunctie werd middels Cockcroft-Gault geschat op 55 ml/min.	In de studie van Sallevelt et al. worden een C_{max} van 20,7±10,2 mg/l en C_{min} van 2,3±1,4 mg/l genoemd als referentiewaarden.

		- Na 19 dagen werden spiegels bepaald op 0, 0,5 1, 2 en 4 uur na inlopen van het infuus en werd de farmacokinetiek bepaald m.b.v. een een-compartimentmodel. Cmax was 43,0 mg/l; Cmin was 16,1 mg/l; Vd was 34,2 l; CL was 4,62 l/h en t1/2 was 5,13 uur. De gemeten CLCR was 19,4 ml/min. - De patiënte had geen last van bijwerkingen/toxiciteit. Conclusie auteurs - De auteurs concluderen dat de nierfunctie wellicht een grotere rol speelt dan obesitas. Ze adviseren echter tegen het gebruik van TBW bij doseren bij obese patiënten. - De korte periode waarin bloed werd afgenomen (minder dan de halfwaardetijd) resulteerde mogelijk in verkeerde schatting van de farmacokinetische parameters.	
SmPC Zovirax infuus (9 september 2022)		Rubriek 4.4 Waarschuwingen Bij obese patiënten die intraveneus aciclovir krijgen op basis van hun werkelijke lichaamsgewicht, kunnen verhoogde plasmaconcentraties worden gemeten (zie 5.2 Farmacokinetische eigenschappen). Een dosisverlaging moet daarom overwogen worden bij obese patiënten en met name bij patiënten met een verminderde nierfunctie of bij oudere patiënten. Rubriek 5.2 Farmacokinetische eigenschappen Obese patiënten die intraveneuze doses aciclovir kregen op basis van het totale lichaamsgewicht, hadden hogere piekconcentraties dan patiënten met een normaal lichaamsgewicht die een dosis kregen op basis van het totale lichaamsgewicht. Bij morbide obese patiënten (n=7) die intraveneuze doses aciclovir kregen op basis van het ideale lichaamsgewicht in plaats van het totale lichaamsgewicht, waren de piekconcentraties echter 29,3% lager dan bij patiënten met een normaal lichaamsgewicht die een dosis kregen	

		op basis van het totale lichaamsgewicht. De gevolgen van de lagere piekconcentraties voor de werkzaamheid zijn onbekend.	
SmPC Aciclovir CF 800 tabletten (28 september 2022)		Geen informatie over obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²	

PICO

P(atient)	Patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ²
I(ntervention)	Aciclovir
C(omparison / Control)	Patiënten met normaal gewicht (BMI 18,5-25 kg/m ²)
O(utcome)	Farmacokinetische en farmacodynamische parameters

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO
- Voldoet aan PICO op comparison/control na (case-reports)

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies
- Case-reports van patiënten met BMI ≥ 40 kg/m² die acuut nierfalen ontwikkelden na toediening van intraveneus aciclovir op basis van totaal lichaamsgewicht, maar voor wie geen farmacokinetische data of aciclovirconcentraties worden gerapporteerd (voorbeelden: Hernandez et al. (2009), Seedat A et al. (2012) en Sacchetti D et al. (2014)).

Zoektermen

Pubmed

Datum: 31-01-2024

Search #	Zoektermen
#1	aciclovir AND (obese OR obesity OR morbid obesity OR overweight)

Embase

Datum: 31-01-2024

Search #	Zoektermen
#1	('aciclovir'/exp OR aciclovir) AND (obese OR 'obesity'/exp OR obesity OR 'morbid obesity'/exp OR 'morbid obesity' OR (morbid AND ('obesity'/exp OR obesity)) OR 'overweight'/exp OR overweight)