

Obesitas met BMI ≥ 40 kg/m²: valaciclovir

95% BI = 95% betrouwbaarheidsinterval, BMI = body mass index, HR = hazard ratio, HSV = herpes simplexvirus, IQR = interquartile range (interkwartielafstand), PD = farmacodynamiek, PK = farmacokinetiek, VZV = varicella zoster virus

Conclusie

Op grond van beperkte gegevens is het risico op falen van therapie verhoogd bij patiënten met overgewicht of obesitas.

Een Chinese studie met 16 patiënten met overgewicht en 8 obese patiënten vond dat BMI ≥ 24 kg/m² (overeenkomend met BMI ≥ 25 kg/m² in Westerse patiënten) een onafhankelijke voorspeller was van het risico op een recidief van stromale herpes keratitis (HR = 5,28) bij profylaxe met valaciclovir 500 mg/dag na aanvankelijke behandeling met valaciclovir 1000 mg 3x daags (Hsu et al., 2022). Dit werd niet bevestigd in twee casus, die geen falen van profylaxe of behandeling met valaciclovir meldden bij patiënten met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m².

Vanwege de resultaten uit de studie wordt geadviseerd om te overwegen om maximaal te doseren bij patiënten met BMI ≥ 40 kg/m². Voor niet-immuungecompromitteerde patiënten leidt dit advies bij herpes simplex-infectie van huid en slijmvliezen tot een hogere dosering en bij varicella zoster-infectie tot een langere gebruiksduur.

Aanvullende opmerkingen

Valaciclovir wordt in het lichaam omgezet in de actieve metaboliet aciclovir. In tegenstelling tot aciclovir wordt het alleen oraal toegediend. Dit betekent dat een dosering in mg/kg lichaamsgewicht bij volwassenen (alleen bij intraveneuze toediening) ontbreekt voor valaciclovir. Bij aciclovir waren er echter aanwijzingen voor een verhoogd risico op nefrotoxiciteit in obese patiënten bij dosering op totaal lichaamsgewicht.

Valaciclovir 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	Onbekend	Ja	23-9-2024

Literatuur

Onderbouwend

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Hsu CJ et al. Overweight and obesity as risk factors for recurrent herpetic stromal keratitis during long-term antiviral prophylaxis. Viruses 2022;14:2812.	Groep met normaal gewicht of ondergewicht (n = 32): - BMI < 18,5 kg/m ² : n = 5	Patiënten met en zonder een recidief van stromale herpes keratitis werden vergeleken in een studie met 56 patiënten, die gedurende 12 maanden profylactisch waren behandeld met oraal valaciclovir 500 mg/dag. De mediane duur van de follow-up was 34,8 (21,6-46,7) maanden. Een recidief trad op bij 21 patiënten (37,5%). Na 12 en 18 maanden bedroegen de recidiefpercentages respectievelijk 10,7% (6 patiënten) en 19,6% (11 patiënten).	• De in de studie gebruikte BMI-grenzen voor het onderscheid tussen normaal gewicht, overgewicht en obesitas zijn de juiste grenzen voor deze (Chinese) patiënten. • De lage mediane en gemiddelde BMI van de hele groep suggereren

Retrospectieve studie Bewijs 4	- 18,5 kg/m² ≤ BMI < 24 kg/m²: n = 27 Groep met overgewicht of obesitas (n = 24): - 24 kg/m² ≤ BMI < 27 kg/m²: n = 16 - BMI ≥ 27 kg/m²: n = 8 Alle patiënten: BMI: - mediaan (IQR) 23,3 (21,2-26,5) kg/m² - gemiddeld 23,5 ± 4,2 kg/m²	Voorafgaand aan de profylactische therapie waren de patiënten behandeld met topicale steroïden en 1 gram oraal valaciclovir 3x daags gedurende 7-10 dagen. Resultaten: • Gemiddelde en mediane BMI verschilden niet significant tussen de groepen met recidief (24,5 ± 3,7 kg/m² en 25,1 (23,3-26,8 kg/m²)) en zonder recidief (22,9 ± 4,4 kg/m² en 21,9 (20,0-24,0 kg/m²)) (p = 0,16). • De verdeling over de BMI-klassen ondergewicht/ normaal gewicht/ overgewicht/obesitas verschilden significant tussen de groepen met recidief (9,5%/23,8%/ 52,4%/14,3%) en zonder recidief (8,6%/62,9%/ 14,3%/14,3%) (p = 0,01). • Patiënten met overgewicht/obesitas kwamen significant vaker voor in de groep met recidief (66,7%) dan in de groep zonder recidief (28,6%) (p = 0,01). • Kaplan-Meieranalyse toonde een significant hoger recidiefpercentage in de groep met overgewicht/obesitas dan in de groep met normaal gewicht/ondergewicht (p = 0,006 voor de volledige follow-up, p = 0,002 na 12 maanden en p = 0,019 na 18 maanden). • Multivariate Cox-regressie-analyse toonde dat BMI ≥ 24 kg/m² een onafhankelijke voorspeller van het risico op een recidief was (HR = 5,28 (95% BI: 1,91-14,59) (p = 0.001) (correctie voor geslacht, leeftijd bij ontstaan infectie, hypertensie, diabetes mellitus, hart-, long- en leveraandoeningen)). Opmerkingen auteurs: • Conclusie: We vonden dat overgewicht en obesitas mogelijke risicofactoren zijn voor recidieven van stromale herpes keratitis bij gebruik van oraal valaciclovir als profylaxe. Een geschikte aanpassing van de profylactische dosering voor patiënten met overgewicht of obesitas moet in de toekomst worden onderzocht. Verdere studies zijn nodig om de concentraties van de actieve metaboliet aciclovir in bloed en oogkamervocht te bepalen om een effectieve profylactische dosering te bepalen in patiënten met recidiverende stromale herpes keratitis.	de afwezigheid van patiënten met BMI ≥ 40 kg/m². • Omdat geen plasmaconcentraties zijn bepaald, is niet duidelijk of het hogere risico op recidieven in patiënten met overgewicht/obesitas wordt veroorzaakt door lagere plasmaconcentraties of door de – ook waargenomen – verhoogde gevoeligheid voor HSV-infectie in deze patiënten. In beide gevallen is volgens de in deze studie gevonden resultaten de normale profylactische behandeling echter suboptimaal bij deze patiënten.
--	--	--	---

		• Karjala et al. rapporteerden dat de prevalentie van HSV-infectie in patiënten met obesitas hoger was dan 60% en significant hoger dan in patiënten met een normaal gewicht (Karjala Z et al. Association between HSV1 seropositivity and obesity: Data from the National Health and Nutritional Examination Survey, 2007–2008. PLoS ONE 2011;6:e19092).	
--	--	---	--

Overig

Bron	BMI/kg	Resultaten	Opmerkingen
Tyack LT et al. A case of catamenial erythema multiforme major successfully treated with goserelin Endocrinol Diabetes Metab Case Rep 2023;4:23-0030. Casus	BMI: 56 kg/m ² gewicht: 178 kg	Een 46-jarige vrouw met BMI 56 kg/m ² (gewicht 178 kg) had het afgelopen jaar reciverende catameniale erythema multiforme major, dat in de regel wordt geactiveerd door HSV. Behandeling met valaciclovir voor mogelijke HSV-reactivering had geen effect op de reciverende catameniale erythema multiforme major. De patiënt was positief voor HSV1-IgG, hetgeen aangeeft dat ze eerder een HSV-infectie had doorgemaakt. Een herpesvirus-PCR-panel van een uitstrijkje van een laesie op de lip was echter negatief.	Het is in deze casus niet duidelijk of valaciclovir geen effect had op de reciverende catameniale erythema multiforme major, omdat de valaciclovirtherapie faalde of omdat HSV-reactivering geen rol speelde.
Osadebe O et al. The sleeping beauty: reactivation of herpes zoster leading to encephalitis Chest 2023;164(4 Supplement):A2518-. Abstract korte presentatie op congres	BMI ≥ 40 kg/m ²	Een 58-jarige man met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² had VZV-(varicella zoster-virus)encefalitis. Hij werd behandeld met intraveneus aciclovir tot er significante neurologische verbetering optrad, waaronder het verdwijnen van de afasie. Daarna werd hij overgezet op oraal valaciclovir. Na het volledig verdwijnen van de encefalitis-symptomen werd hij uit het ziekenhuis ontslagen met langetermijnbehandeling met oraal valaciclovir voor VZV-suppressie in verband met een recente kankerdiagnose.	Het ontbreken van een vermelding van falen van therapie in deze casus, suggereert effectiviteit van de valaciclovirbehandeling.
Millan S et al. "Knife-cut" intertriginous ulcers related to herpes simplex virus in three patients Dermatol Online J 2022;28:A14. Case report	BMI ≥ 40 kg/m ²	Een 74-jarige vrouw met obesitas met BMI ≥ 40 kg/m ² had smettende, op een rechte lijn liggende zweren, die positief waren voor HSV2. In verband met de cutane HSV-reactivering werd een behandeling gestart met op basis van de nierfunctie gedoseerd oraal valaciclovir gedurende 7 dagen. De vrouw werd geïnstrueerd om de 5-daagse kuur met antibiotica voort te zetten in verband met mogelijke secundaire bacteriële infecties.	Het ontbreken van een vermelding van falen van therapie in deze casus, suggereert effectiviteit van de valaciclovirbehandeling.

SmPC Zelitrex 23-8-2023		Geen informatie over obesitas.	
-------------------------	--	--------------------------------	--

PICO

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

In- en exclusiecriteria

Inclusie:

- Voldoet aan PICO

Exclusie:

- Dierstudies
- In vitro studies

Zoektermen

Pubmed

Datum: 13-6-2024

Search #	Zoektermen
#1	(valaciclovir OR valacyclovir) AND (obese OR obesity OR morbid obesity OR overweight)
#2	(valaciclovir[Title/Abstract] OR valacyclovir[Title/Abstract]) AND ((obes*[Title/Abstract]) OR (extrem* obes*[Title/Abstract]) OR (morbid* obes*[Title/Abstract]) OR (overweight[Title/Abstract]) OR (extremely overweight[Title/Abstract]) OR (obesity[MeSH Terms]) OR (overweight[MeSH Terms]))

Embase

Datum: 20-6-2024

Search #	Zoektermen
#1	('valaciclovir'/exp OR valaciclovir OR 'valacyclovir'/exp OR valacyclovir) AND ('obese'/exp OR 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)
#2	('valaciclovir'/exp OR valaciclovir OR 'valacyclovir'/exp OR valacyclovir) AND ('obese'/exp OR obese OR 'obesity'/exp OR obesity OR 'morbid obesity'/exp OR morbid obesity OR (morbid AND ('obesity'/exp OR obesity)) OR 'extreme obesity'/exp OR extreme obesity OR (extreme AND ('obesity'/exp OR obesity)) OR 'overweight'/exp OR overweight OR 'obese patient'/exp)