

Geneesmiddelenbulletin

Redactie-adres:
Abonnementen:

Postbus 5811,
Postbus 439,

2280 HV Rijswijk (ZH),
2260 AK Leidschendam,

telefoon 070-949505
telefoon 070-209260

toestel 335
toestel 2319/2348

Jaargang 19, nr 17

21 december 1985

ACYCLOVIR*

INLEIDING

Acyclovir¹ (9-((2-hydroxyethoxy)methyl)guanine, acycloguanosine ACV) is een acyclisch purine-nucleoside en het eerste van een nieuwe generatie van antivirale geneesmiddelen. Het belangrijkste verschil met de tot nu toe gebruikte nucleotide-antagonisten cytarabine² (cytosine-arabinoside), vidarabine³ (adenine-arabinoside), idoxuridine⁴ (iododeoxyuridine) en trifluridine⁵ (trifluorothymidine, dat veel in de oogheelkunde wordt gebruikt) is de selectieve werking: de synthese van viraal-DNA wordt geremd zonder dat dit ook gebeurt met de DNA-synthese van de gastheer.

Acyclovir kwam ter beschikking voor klinische toepassing aan het eind van de jaren zeventig. Dankzij de vele gecontroleerde studies, is nu een beeld te geven over de waarde van het middel voor therapie en profylaxe van herpes-virusinfecties.

In vitro is het middel werkzaam tegen herpes-simplex-virus type 1 en 2 en in mindere mate tegen varicella-zoster-virus. Er is enige activiteit tegen Epstein-Barr-virus; de activiteit tegen cytomegalovirus is te verwaarlozen.

Eerder verscheen in het Geneesmiddelenbulletin een overzicht van de behandeling van virusinfecties getiteld: 'Chemotherapie van virusinfecties' (Gebu 1981; 15: nr 11).

WERKINGSWIJZE

Acyclovir komt de cel binnen door passieve diffusie en wordt intracellulair omgezet in acycloguanosinemonofosfaat (ACV-MP). In de normale cel gebeurt dit door cellulaire kinasen, in de door virus geïnfecteerde cel door het virale deoxycytidine (=thymidine)kinase. Dit laatste enzym zet acyclovir in veel sterkere mate om in ACV-MP dan het cellulaire thymidinekinase. In de gezonde cel ontstaat dus weinig, en in de geïnfecteerde cel veel ACV-MP. ACV-MP kan niet meer door de celmembraan heen diffunderen: door de omzetting is het acyclovir gevangen in de cel. Cellulaire kinasen

zetten het ACV-MP vervolgens verder om in acycloguanosinetrifosfaat (ACV-TP), dat de eigenlijk werkzame verbinding is. Het ACV-TP remt het virale DNA-polymerase, waardoor de synthese van viraal-DNA en daarmee de replicatie van het virus tot stilstand wordt gebracht. Het virale DNA-polymerase is gevoeliger voor het ACV-TP dan het DNA-polymerase van de gastheer. Hierdoor en doordat alleen in de geïnfecteerde cel grote hoeveelheden ACV-TP worden gevormd, komt de selectieve werking van acyclovir tot stand.

FARMACOKINETIEK

Na orale toediening is de resorptie van acyclovir beperkt (max. 20%). In het bloed is het nauwelijks aan eiwit gebonden. Het wordt grotendeels renaal via glomerulaire filtratie en tubulaire excretie geëlimineerd. De halfwaardetijd bij normale nierfunctie bedraagt 2,5 uur en kan bij gestoorde nierfunctie aanzienlijk toenemen (tot 18 uur bij anurische patiënten). Bij gestoorde nierfunctie is aanpassing van de dosering noodzakelijk (zie tabel). Acyclovir wordt zeer effectief verwijderd met hemodialyse.

DOSERING, TOEDIENINGSWEG EN THERAPIEDUUR

Voor intraveneuze toediening is de dosering bij normale nierfunctie voor herpes-simplex-virusinfecties 15 mg/kg lichaamsgewicht/dag in drie doses. Bij herpes-simplex encephalitis wordt 30 mg/kg lichaamsgewicht/dag gegeven in drie doses. Voor varicella-zoster-virusinfecties wordt in het algemeen 20-30 mg/kg lichaamsgewicht/dag in drie doses gegeven.

De intraveneuze toediening dient langzaam (in 60 min.) als zij-infuus op een goedlopend infuus te geschieden. De gangbare dosering voor orale toediening bij herpes-simplex-virusinfecties is vijfmaal daags 200 mg; bij varicella-zoster-virusinfecties wordt een dosering van vijfmaal daags 800 mg gegeven. De resorptie wordt niet beïnvloed door voedsel. De behandelingsduur voor de meeste infecties is vijf dagen.

¹(ook wel gespeld als aciclovir), Zovirax® ²Alexan®, Cytosar® ³Ara-A (alleen op aanvraag verkrijgbaar), Vidarabine 'Thilo'® (oogzalf) ⁴Idoxuridine oogdruppels/-zalf FNA, Iduridin®, Virpex® ⁵TFT®

Van de oogzalf (3% acyclovir) wordt vijfmaal daags één centimeter in de onderste conjunctivaalzak toegediend. De behandeling wordt voortgezet tot één week na de genezing van de oogafwijkingen. In Nederland is acyclovir op dit moment verkrijgbaar voor intraveneuze toediening, in tabletten en in oogzalf.

KLINISCHE TOEPASSING

Bij de beoordeling van de waarde van acyclovir voor de behandeling van virale infecties bij de mens moet onderscheid worden gemaakt tussen patiënten met een normale en een gestoorde gastheerweerstand, waarbij het hier dan vooral gaat om een gestoorde cellulaire immuniteit. Voor wat betreft ernst, beloop en optreden van complicaties verschillen virale infecties in belangrijke mate tussen deze patiënten. Bij de bespreking van de toepassing van acyclovir zullen deze twee groepen patiënten per ziekteverwekker dan ook afzonderlijk worden behandeld.

HERPES-SIMPLEX-VIRUSINFECTIES

PATIENTEN MET NORMALE GASTHEERWEERSTAND

Herpes-simplex-virus kan een breed spectrum van ziektebeelden veroorzaken bij de patiënt met normale gastheerweerstand: herpes labialis, herpes genitalis, herpes keratitis, eczema herpeticum (varicelliforme eruptie van Kaposi), herpes neonatorum en herpes encephalitis.

Herpes labialis

In 'gecontroleerde' studies met acyclovir-crème kan de werkzaamheid van het middel worden aangetoond, maar de verschillen in klinisch beloop tussen controle- en behandelingsgroepen waren gering zodat nauwelijks van enige therapeutische winst is te spreken. Wel lijkt een behandeling, die in een zeer vroeg stadium door de patiënt wordt begonnen het aantal episodes dat zich niet volledig ontwikkelt te verhogen van 11 tot 42%. Dit is vooral van betekenis voor de behandeling van patiënten met vaak recidiverende herpes labialis. Behandeling van herpes labialis met acyclovir verdient alleen aanbeveling in deze beperkte groep van patiënten.

Herpes genitalis

Zowel intraveneus, oraal als lokaal toegediend acyclovir is effectief bij de behandeling van de eerste aanval van herpes genitalis. Tussen deze toedieningsvormen is er, wat betreft de klinische symptomen, geen duidelijk verschil in effectiviteit. De duur van de ziekte wordt door de behandeling met acyclovir ongeveer gehalveerd. De behandeling moet in een zo vroeg mogelijk stadium van de ziekte worden begonnen. Bij lokale behandeling is acyclovir in crème, door een betere opname in de huid, werkzaam dan in zalf.

De behandeling van een recidief herpes genitalis met oraal acyclovir leidt tot een kortere ziekteduur, maar omdat het natuurlijk beloop van een recidief kort is, moet de therapie in een zo vroeg mogelijk stadium van de ziekte worden begonnen. Acyclovir-

crème lijkt voor de behandeling van recidieven even werkzaam als oraal acyclovir. De beste resultaten worden bereikt wanneer de patiënt zelf bij de eerste prodromale verschijnselen met de therapie kan beginnen. Uit een oogpunt van kosten en baten komt behandeling alleen in aanmerking bij vaak recidiverende en hinderlijke herpes genitalis.

Preventie van recidieven is mogelijk met oraal toegediend acyclovir. Zolang acyclovir wordt gegeven is de recidieffrequentie laag, maar na staken van de behandeling is de recidieffrequentie gelijk aan die bij onbehandelde patiënten.

Over de veiligheid van langdurige toediening van acyclovir bestaat nog maar weinig informatie.

Herpes keratitis

Acyclovir toegediend als oogzalf is tenminste even werkzaam als idoxuridine, vidarabine of trifluridine bij de behandeling van herpes keratitis.

Lokaal acyclovir gaf bij de behandeling van iridocyclitis door herpes-simplex-virus betere resultaten dan idoxuridine en bij de behandeling van kerato-uveitis betere resultaten dan trifluridine.

Op het beloop van keratitis disciformis heeft acyclovir geen invloed.

Bij dieper gelegen infecties door herpes-simplex-virus, zoals iridocyclitis en kerato-uveitis, zou acyclovir van voordeel kunnen zijn boven de andere middelen door een betere penetratie bij intact cornea-epitheel. Tevens bestaat de mogelijkheid van combineren met orale therapie, bijvoorbeeld bij een neuroparalytische keratitis in associatie met een herpes-simplex-virusinfectie en in geval van een slechte epitheelgenezing na een kerato-plastiek. Ook na orale toediening van acyclovir is een goede penetratie in het voorste oogkamervocht gerapporteerd, maar klinische ervaring met orale behandeling is er nog nauwelijks.

Eczema herpeticum

Enkele patiënten met eczema herpeticum zijn behandeld met intraveneus toegediend acyclovir. Het beloop bij deze patiënten suggereert dat deze therapie zinvol is.

Herpes neonatorum

Er zijn geen 'gecontroleerde' studies over de toepassing van acyclovir bij herpes neonatorum. De incidentele verslagen van behandeling met acyclovir suggereren een gunstig effect.

Herpes encephalitis

Vergelijking van de effectiviteit van intraveneus toegediend acyclovir met die van vidarabine bij de behandeling van herpes encephalitis leverde een duidelijk gunstiger resultaat op voor acyclovir. De mortaliteit bij behandeling met acyclovir was 19% tegen 50% met vidarabine en in de acyclovir-groep was 56% van de patiënten na een half jaar volledig genezen tegen 13% in de met vidarabine behandelde groep. Het spreekt vanzelf dat steeds zo vroeg mogelijk met de behandeling moet worden begonnen.

PATIENTEN MET GESTOORDE GASTHEERWEERSTAND

Bij patiënten met gestoorde gastheerweerstand komen dezelfde ziektebeelden voor als bij patiënten

met normale gastheerweerstand. Het is vooral de ernst van de infecties en het optreden van complicaties (generalisatie met orgaanlokalisatie), waardoor herpes-simplex-virusinfecties bij patiënten met een gestoorde gastheerweerstand een grotere last en een groter gevaar vormen. Acyclovir is voor behandeling en profylaxe beproefd.

Intraveneus toegediend acyclovir leidt tot een belangrijk snellere genezing van mucocutane infecties door herpes-simplex-virus en ook lokaal toegepast acyclovir is hierbij effectief. De frequentie van voorkomen van mucocutane infecties kan door profylactisch gebruik van intraveneus of oraal acyclovir van 50-80% bij leukemie-, beenmergtransplantatie- en harttransplantatiepatiënten worden teruggebracht tot 0-20%. Na staken van de acyclovir-toediening kunnen alsnog herpes-simplex-virusinfecties optreden. Daar het hier gaat om activering van een latent virus, zullen vooral patiënten met antistoffen tegen herpes-simplex-virus, als teken van een vroeger doorgemaakte infectie, baat hebben bij deze profylaxe. In het algemeen moet de toediening een aantal maanden worden voortgezet. Het (te verwachten) nut van de profylaxe moet worden afgewogen tegen dat van een behandeling die direct bij de eerste ziekteverschijnselen wordt begonnen.

VARICELLA-ZOSTER-VIRUSINFECTIES

PATIENTEN MET NORMALE GASTHEERWEERSTAND

Herpes zoster

In een aantal studies werd de waarde van intraveneus toegediend acyclovir voor de behandeling van ongecompliceerde herpes zoster onderzocht. Er werden slechts geringe verschillen tussen controle- en behandelingsgroepen in het voordeel van acyclovir gevonden. De genezing van de huidafwijkingen verliep wat sneller en tijdens de behandeling hadden de patiënten, die met acyclovir werden behandeld, minder pijn. Het optreden van post-herpetische pijn werd door acyclovir niet beïnvloed. Volgens enkele auteurs zou acyclovir wel het optreden van complicaties (generalisatie, keratitis) kunnen voorkómen. Op grond van de beschikbare gegevens kan worden gesteld dat behandeling van ongecompliceerde herpes zoster met acyclovir geen voordelen biedt, tenzij de herpes zoster in de eerste tak van de n. trigeminus is gelokaliseerd, omdat dan mogelijk keratitis kan worden voorkómen. Eventueel zou acyclovir in de acute fase van de ziekte kunnen worden gegeven ter vermindering van de pijn, indien gebruikelijke pijnstillende therapie faalt. Met oraal toegediend acyclovir werden vergelijkbare resultaten behaald als met intraveneus toegediend acyclovir.

Varicella

In een 'gecontroleerde' studie bij volwassenen met varicella kon geen effect van betekenis van acyclovir worden aangetoond. Acyclovir is bij varicella alleen geïndiceerd indien er (long)complicaties zijn.

PATIENTEN MET GESTOORDE GASTHEERWEERSTAND

Herpes zoster

Herpes zoster is voor de patiënt met gestoorde gastheerweerstand vooral een bedreiging door het optreden van cutane en viscerale disseminatie (in de longen). Dit kan met intraveneus toegediend acyclovir worden voorkómen.

Acyclovir is hierin even effectief als vidarabine, maar heeft het voordeel van geringere toxiciteit. In principe dient bij iedere patiënt met gestoorde gastheerweerstand bij wie zich herpes zoster ontwikkelt het geven van acyclovir te worden overwogen; de ernst van de stoornis in gastheerweerstand, uitbreiding buiten het dermatoom, tekenen van viscerale zoster en algemene ziekteverschijnselen spelen bij het stellen van de indicatie een rol.

Varicella

Ook bij varicella bij patiënten met gestoorde gastheerweerstand wordt de waarde van acyclovir voornamelijk bepaald door het voorkómen van de viscerale complicaties. Acyclovir lijkt even effectief als vidarabine en α -interferon, doch is minder toxisch.

EPSTEIN-BARR-VIRUSINFECTIES

De ervaringen bij ernstige infecties veroorzaakt door het Epstein-Barr-virus zoals 'X-linked lymphoproliferative syndrome' en door dit virus geïnduceerde B-cel-lymfomen, zijn beperkt. De effecten van acyclovir waren meestal tijdelijk en soms afwezig.

In een kleine 'gecontroleerde' studie met intraveneus toegediend acyclovir bij patiënten met mononucleosis infectiosa was er mogelijk enig voordeel voor de met acyclovir behandelde patiënten.

Verder onderzoek is noodzakelijk en gebruik van acyclovir voor de behandeling van mononucleosis infectiosa is zeker nog niet aangewezen.

CYTOMEGALOVIRUSINFECTIES

De resultaten van de behandeling van cytomegalovirusinfecties met intraveneus toegediend acyclovir zijn teleurstellend. Ook de combinatie van acyclovir met α -interferon bleek niet effectief te zijn.

HEPATITIS B-VIRUSINFECTIES

Remming van de vermenigvuldiging van hepatitis B-virus door acyclovir bij patiënten met een chronische infectie is beschreven. De remming was steeds slechts tijdelijk. De waarde van hoge doses acyclovir als continue infusie voor de behandeling van chronische hepatitis B-infecties wordt momenteel onderzocht.

BIJWERKINGEN, RESTRICTIES

In vergelijking met de tot nu toe beschikbare antivirale middelen is acyclovir weinig toxisch. Bij te

snelle infusie en bij uitgedroogde patiënten is een voorbijgaande verslechtering van de nierfunctie beschreven, berustend op kristallisatie van acyclovir in de tubuli. Door langzame infusie voorkomen men deze bijwerkingen. Infusie-thrombophlebitis, te voorkómen door goede infusietechniek, is een ander neveneffect. Soms ziet men een lichte transaminasestijging en voorts zijn delier, verwardheid, sufheid, misselijkheid, braken, tremoren en exantheem enkele malen waargenomen. Bij hoge doses kunnen buikpijn en dorst optreden. Bij gebruik van de oogzalf zijn een licht stekend gevoel direct na de toediening en keratitis punctata waargenomen; na staken van de toediening verdwijnt het punctatabeeld. Verder kunnen conjunctivitis en allergie voorkomen, maar het oorzakelijk verband met acyclovir staat niet vast.

Eventuele gevolgen van een langdurige behandeling zijn nog niet goed bekend.

Bij gebleken overgevoeligheid is de toediening van acyclovir gecontraïndiceerd.

GEBRUIK TIJDENS GRAVIDITEIT EN LACTATIE

Over het gebruik van acyclovir tijdens de zwangerschap bij de mens is nog weinig bekend. Acyclovir is mutageen gebleken in verschillende in vitro- en in vivostudies en teratogeen bij konijnen, maar wat dit betekent voor de mens is nog niet duidelijk. Aangezien er onvoldoende gegevens zijn om de mogelijke schadelijkheid bij de mens te beoordelen, moet zwangerschap vooralsnog als een relatieve contra-indicatie worden beschouwd. Er zijn geen gegevens over het vóórkomen van acyclovir in de moedermelk.

DOSERING VAN ACYCLOVIR (I.V.) BIJ GESTOORDE NIERFUNCTIE		
creatinine- klaring (ml/min.)	dosis (mg/kg)	doserings- interval (uren)
> 50	5-10	8
25-50	5-10	12
10-25	5-10	24
0-10	5	24

OPTREDEN VAN RESISTENTIE

De betekenis van de resistente herpesstammen die vooral na acyclovir-behandeling werden geïsoleerd, is onduidelijk; bij het ontstaan van recidieven spelen zij geen rol. Veelal zijn het stammen die een gewijzigd thymidinekinase maken en niet tot een latente infectie leiden. Hoewel vergelijking met de resistentievorming bij bacteriën onder invloed van antibiotica mank gaat, lijkt enige terughoudendheid bij het gebruik van acyclovir verstandig.

CONCLUSIE

Acyclovir is een belangrijke aanwinst in het therapeutisch arsenaal gericht tegen virussen maar, zoals dit ook geldt voor antibiotica, lijkt enige terughoudendheid in het gebruik wel verstandig. Het heeft een belangrijke therapeutische waarde bij de behandeling van herpes-simplex-virusinfecties en is van betekenis bij de behandeling van varicellazoster-virusinfecties doordat het het optreden van ernstige complicaties kan voorkómen. De waarde van acyclovir komt vooral tot uiting bij patiënten met een gestoorde gastheerweerstand. Bij cytomegalovirusinfecties is acyclovir niet effectief gebleken. Voor gebruik van acyclovir bij Epstein-Barr- en hepatitis B-virusinfecties is nog verder onderzoek noodzakelijk.

Over de veiligheid van langdurig gebruik van acyclovir bestaat nog weinig informatie.

Overzichtsartikelen

- Fiddian AF, Brigden D, Yeo JM et al. Acyclovir: an update of the clinical applications of this antiherpes agent. *Antiviral Research* 1984; 4: 99-117.
- Nicholson KG. Antiviral agents in clinical practice. *Lancet* 1984; ii: 503-506/562-564/617-621/677-681/736-738.

GENEESMIDDELENBULLETIN

Adviesraad:

Prof. dr E. van der Does
(voorzitter), Rotterdam
P.C.M. van den Berg, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk

H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. dr F.W.J. Gribnau, Nijmegen
Dr F. Kalsbeek, 's-Gravenhage
Dr J.F.F. Lekkerkerker, Enschede
Dr H. Mattie, Leiden

Prof. dr M.F. Michel, Rotterdam
Prof. dr A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Mw dr B.C.P. Polak, Rotterdam
Prof. dr F. Schwarz, Utrecht
R.W. Zaadnoordijk, 's-Gravenhage

Redactiecommissie: Prof. dr E. van der Does (voorzitter); Prof. dr M.N.G. Dukes (adv. lid), Kopenhagen; Mw L.T.W. de Jong-van den Berg, Groningen; Dr J. Lubsen, Rotterdam; Dr J.P. Nater, Groningen; Mw M. Pannevis, Rotterdam, Dr C.A. Teijgeler (adv. lid), Leidschendam

Redactiestaf/-secretariaat: Mw H.H. Kortland-Brinkman / Mw M. Brouwer-Klopper, Mw J.J. Doorschodt-van der Steenhoven

Niets uit deze uitgave mag worden vervaelvoudigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke wijze ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever

Uitgave: Ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur