

PDF hosted at the Radboud Repository of the Radboud University Nijmegen

The following full text is a publisher's version.

For additional information about this publication click this link.

<http://hdl.handle.net/2066/23935>

Please be advised that this information was generated on 2018-07-07 and may be subject to change.

Ganciclovir (Cymevene[®]) capsules

- D.M. Burger
Afdeling Klinische Farmacie, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud
- P.P. Koopmans
Afdeling Algemene Interne Geneeskunde, Academisch Ziekenhuis Nijmegen St. Radboud

Farmacotherapie

Ganciclovir is sinds 1989 in de handel als poeder voor infusievloeistof met als indicatie de behandeling en preventie van infecties met cytomegalovirus (CMV) bij aidspatiënten en patiënten die een beenmergtransplantatie hebben ondergaan.

Ganciclovir en foscarnet (Foscavir[®]) zijn de enige middelen die effectief zijn tegen deze infecties, en beide middelen hebben als belangrijk nadeel dat ze alleen intraveneus toegediend kunnen worden, bijvoorbeeld via een Port-a-Cath[®]. Vooral in de onderhoudsbehandeling na een CMV-retinitis, een aandoening die bij zo'n 20 tot 40% van de aidspatiënten voorkomt, is dit een zware belasting voor de patiënt.

Het is daarom belangrijk nieuws dat er sinds oktober 1995 een orale vorm van ganciclovir beschikbaar is, welke is geregistreerd voor de onderhoudsbehandeling van CMV-retinitis bij aidspatiënten met een gestabiliseerde retinitis, volgend op een intraveneus toegediende inductiebehandeling met ganciclovir gedurende minstens drie weken (secundaire profylaxe). Vervolgbehandeling met virustatica is bij deze groep patiënten noodzakelijk omdat de kans op een recidief vrijwel 100% is. Registratie is ook aangevraagd voor de primaire profylaxe van CMV-aandoeningen bij HIV-positieve patiënten, bij wie het risico bestaat op het ontstaan van een CMV-aandoening.

Voor de bespreking van de kliniek van CMV-infecties en het farmacologisch werkingsmechanisme van ganciclovir wordt verwezen naar het geneesmiddelenprofiel van intraveneus ganciclovir [1].

De aanbevolen dosering van de orale vorm van ganciclovir is driemaal daags 1 g, samen met voedsel in te nemen. Dezelfde dagdosering verdeeld over 6 doses leidt tot een vergelijkbare biologische beschikbaarheid als de driemaal-daagse dosering [2], maar dit is niet aan te bevelen vanwege de te verwachten verminderde therapietrouw en de lagere plasmaconcentraties, die mogelijk leiden tot snellere resistentievorming. Bij nierfunctiestoornis dient de dosis aangepast te worden volgens de gegevens in tabel 1.

De effectiviteit van oraal ganciclovir in de secundaire profylaxe van CMV-retinitis is aangetoond in drie vergelijkende klinische onderzoeken met de intraveneuze vorm (tabel 2) [3-5]. In een Europees-Australische studie [3] werden 159 volwassen aidspatiënten geïncludeerd nadat zij een inductiebehandeling met intraveneus ganciclovir voor een actieve CMV-retinitis succesvol hadden afgerond. De deelnemers werden willekeurig

Tabel 1 Aanpassing van dosis ganciclovir bij verminderde nierfunctie

Creatinineklaring (ml/min)	Dosis (mg)	Doseringsinterval
>69	1.000	driemaal per dag
50-69	1.500	eenmaal per dag
25-49	1.000	eenmaal per dag
10-24	500	eenmaal per dag
<10	500	driemaal per week

ingedeeld bij een onderhoudsbehandeling met intraveneus ganciclovir (eenmaal daags 5 mg/kg) of oraal ganciclovir (zesmaal daags 500 mg) gedurende 20 weken. Het primaire eindpunt was de tijd tot progressie van de CMV-retinitis. Deze progressie werd bepaald door middel van directe funduscopie door een oogarts en door beoordeling van fundusfoto's, waarbij de laatste beoordeling werd uitgevoerd door oogartsen die niet op de hoogte waren van de behandelingsvorm. In beide situaties bleek de gemiddelde tijd tot progressie bij de orale onderhoudsbehandeling korter te zijn dan bij de intraveneuze behandeling, maar alleen bij de funduscopie was het verschil statistisch significant. De resultaten van een Amerikaans-Canadees onderzoek zijn geheel hiermee in overeenstemming [4], evenals de nog niet gepubliceerde gegevens van een onderzoek [5] waarin intraveneus ganciclovir werd vergeleken met 2 doseringen ganciclovir oraal: driemaal daags 1 g en zesmaal daags 500 mg (tabel 2).

De fabrikant heeft in de IB-tekst laten opnemen dat het risico op progressie tot CMV-retinitis groter is bij gebruik van de capsules dan na intraveneuze toediening, maar de vraag is of de gevonden verschillen klinisch relevant zijn. Er is recent een onderzoek afgerond waarbij dagdoseringen van 3, 4,5 en 6 g ganciclovir oraal zijn onderzocht als secundaire profylaxe van CMV-retinitis [6]. Uit dit onderzoek komt een trend naar voren dat de effectiviteit van oraal ganciclovir toeneemt bij hogere dosering, zonder dat de bijwerkingen toenemen.

Er zijn nog geen onderzoeksgegevens over de toepassing van ganciclovircapsules in de secundaire profylaxe van CMV-aandoeningen anders dan retinitis, bijvoorbeeld colitis, oesophagitis en encefalitis. Overigens zijn het nut en de effectiviteit

Tabel 2 Effectiviteit van oraal ganciclovir in de secundaire profylaxe van CMV-retinitis bij aidspatiënten

Referentie	[3]		[4]		[5]	
	zesmaal daags 500 mg	eenmaal daags 5 mg/kg	zesmaal daags 500 mg	eenmaal daags 5 mg/kg	zesmaal daags 500 mg of driemaal daags 1 g	eenmaal daags 5 mg/kg
Toedieningsweg	oraal	intraveneus	oraal	intraveneus	oraal	intraveneus
Gemiddelde tijd (dagen) tot progressie van CMV-retinitis op basis van fundusfoto's	51	62	57	62	54	66
Gemiddelde tijd (dagen) tot progressie van CMV-retinitis op basis van funduscopie	86	109	68	96	niet bepaald	niet bepaald
	(p = 0,02)		(p = 0,03)			

van secundaire profylaxe met intraveneus ganciclovir bij deze CMV-manifestaties ook niet bewezen.

De effectiviteit van oraal ganciclovir als primaire profylaxe is omstreden. Er zijn twee onderzoeken uitgevoerd waarbij ganciclovircapsules werden vergeleken met placebocapsules. In één studie zorgde de toepassing van driemaal daags 1 g ganciclovir voor een reductie in het aantal CMV-aandoeningen van 39% naar 20% gedurende 18 maanden in een populatie HIV-geïnfecteerde patiënten met een groot risico voor een CMV-aandoening, bijvoorbeeld een CD4-aantal van 50 cellen per μl of minder [7]. Een andere studie naar de effectiviteit van primaire profylaxe met ganciclovir gedurende 9 maanden in een dosering van driemaal daags 1 g bij HIV-positieve patiënten met een CD4-aantal van 100 cellen per μl of minder, liet echter geen significant verschil zien ten opzichte van placebo in de incidentie van CMV-aandoeningen of in de levensduur [8].

Veiligheid

Een belangrijk voordeel van de capsules is de afwezigheid van catheter-gerelateerde complicaties. Verder zijn bij orale toediening van ganciclovir de bijwerkingen in het algemeen minder ernstig dan bij intraveneuze toediening. Neutropenie en anemie komen minder vaak voor na inname van de capsules, maar toch treden ze nog op bij 15 tot 25% van de patiënten (bij intraveneuze toediening is dit 25 tot 40%). Diarree is de bijwerking die het meest voorkomt bij gebruik van de capsules, tot bij 50% van de patiënten.

Informatie over interacties, contra-indicaties, voorzorgen, gebruik bij zwangerschap en lactatie, en intoxicaties kan gevonden worden in het profiel van intraveneus ganciclovir [1].

Vanwege de potentieel carcinogene en mutagene eigenschappen van ganciclovir is, net als bij het poeder voor infusievloeistof, bij het gebruik van de capsules voorzichtigheid geboden. Inhalatie of rechtstreeks contact van de inhoud van de capsules met huid en slijmvliezen dient vermeden te worden.

De capsules mogen dan ook niet geopend of gebroken worden.

Kinetiek en chemie

De biologische beschikbaarheid van ganciclovircapsules is slecht: $8,5 \pm 1,5\%$ (standaarddeviatie) na gelijktijdige inname met voedsel. Zonder voedsel is de biologische beschikbaarheid circa 20% lager [9]. De maximale spiegels na inname van 1 g ganciclovir worden na 2 tot 4 uur bereikt en variëren tussen 0,75 en 1,5 $\mu\text{g/ml}$. De eliminatie-halfwaardetijd bedraagt 5 uur en wordt voornamelijk bepaald door de snelheid van absorptie. In vergelijking met een intraveneuze dosis van 5 mg/kg met een infusietijd van 1 uur zijn de maximale plasmaspiegels na inname van de capsules ongeveer 10% van die na intraveneuze toediening. De oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC) in de eerste 24 uur is na orale toediening evenwel circa 70% van die na intraveneuze toediening, doordat driemaal per dag wordt gedoseerd en de eliminatie wordt bepaald door de absorptiesnelheid. De plasmaconcentraties die worden behaald bij een driemaal-daagse dosering van 1 g ganciclovir liggen in het bereik van de IC_{50} -waarden voor de meeste klinische CMV-isolaten. Er is enige angst dat de relatief lage plasmaconcentraties (in vergelijking met die na intraveneuze dosering) sneller leiden tot resistentievorming [10], maar daar zijn tot nu toe geen aanwijzingen voor [11].

Voor gegevens met betrekking tot de structuurformule en de analyse wordt verwezen naar het eerder genoemde profiel van intraveneus ganciclovir [1].

Cymevene® capsules bevatten 250 mg ganciclovir en als hulpstoffen natriumcrocarmellose, magnesiumstearaat en polyvidon. De capsules worden geleverd in plastic potten met 84 of 180 capsules en zijn 3 jaar houdbaar bij bewaring op kamertemperatuur. Voornamelijk is alleen de verpakking met 84 capsules in Nederland verkrijgbaar. □

Plaatsbepaling

Ganciclovircapsules lijken een klinische effectiviteit te hebben die overeenkomt met die van de intraveneuze toediening, wat betreft de secundaire profylaxe van CMV-retinitis bij aidspatiënten. Ook al zou de effectiviteit iets minder zijn, dan nog wegen de vele voordelen van de capsules (toedieningsgemak, een lagere incidentie van bloedbeeldafwijkingen, de afwezigheid van cathetergerelateerde complicaties zoals sepsis en trombose) naar onze mening zwaarder. Voor de apotheek is het niet hoeven bereiden van een toedieningsvorm met een potentieel carcinogene stof een voordeel. Een nadeel van de capsules is de hogere incidentie van diarree. Verder zijn de kosten van de capsules op dagbasis ongeveer anderhalf keer zo hoog als kosten van de infuusflacons (circa f 100,- tegen f 60,- op basis van apotheekinkooprijzen), maar bij deze vergelijking zijn de kosten voor bereiding, emballage en transport van de intraveneuze toediening niet ingecalculleerd, evenmin als de behandelingskosten van anemie, neutropenie, sepsis, enzovoort.

Voorlopig lijkt de toepassing van ganciclovircapsules voor primaire profylaxe nog geen algemeen gebruik te gaan worden. De redenen voor deze terughoudendheid zijn:

- onnodige polyfarmacie bij deze patiënten in een eindstadium van hun ziekte moet worden vermeden;
- er is een relatief grote kans op bijwerkingen die de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden (diarree);
- de kosten zijn hoog;
- de kans op resistentievorming neemt toe door chronisch gebruik;
- CMV-aandoeningen zijn in principe altijd goed behandelbaar.

Zo is bijvoorbeeld regelmatige oogheelkundige controle van alle HIV-positieve patiënten met minder dan 100 CD4-cellen per μ l waarschijnlijk kosteneffectiever dan primaire profylaxe met ganciclovircapsules.

Literatuur

- 1 Wiltink EHH, Danner SA. Ganciclovir (Cymevene[®]). Pharm Weekbl 1989;124:761-3.
- 2 Anderson RD, Gaines Griffy K, Jung D, Dorr A, Hulse JD, Smith RB. Ganciclovir absolute bioavailability and steady-state pharmacokinetics after oral administration of two 3000-mg/d dosing regimens in human immunodeficiency virus- and cytomegalovirus-seropositive patients. Clin Ther 1995;17(3):425-32.
- 3 The oral ganciclovir European and Australian study group. Intravenous versus oral ganciclovir: European/Australian comparative study of efficacy and safety in the prevention of cytomegalovirus retinitis recurrence in patients with AIDS. AIDS 1995;9(5):471-7.
- 4 Drew WL, Ives D, Lalezari JP, Crumpacker C, Follansbee SE, Spector SA, et al. Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. N Engl J Med 1995;333(10):615-20.
- 5 Bynum L, Jang NL, Hopkinson J. Oral ganciclovir. Core product monograph. Syntex Corporate Medical Services, 1994.
- 6 Lalezari J, Friedberg D, Bisset J, Giordano M, Hardy D, Robinson C. A comparison of the safety and efficacy of 3G, 4.5G and 6G doses of oral ganciclovir versus iv ganciclovir for maintenance treatment of CMV retinitis [abstract]. XI International Conference on AIDS; 1996 Jul 7-12; Vancouver. Vancouver: Transcontinental Printing Inc., 1996:Abstract Th.B.305.
- 7 Spector SA, McKinley GF, Lalezari JP, Samo T, Andruczk R, Follansbee S, et al. Oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in persons with AIDS. N Engl J Med 1996;334(23):1491-7.
- 8 Brosgart CL, Craig C, Hillman D, Louis TA, Alston B. A randomized, placebo-controlled trial of the safety and efficacy of oral ganciclovir for prophylaxis of CMV retinal and gastrointestinal mucosal disease in HIV-infected individuals with severe immunosuppression [abstract]. 35th International Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1995 Sep 17-20; San Francisco. San Francisco, 1995.
- 9 Lavelle J, Follansbee S, Trapnell CB, Buhles WC, Gaines Griffy K, Jung D, et al. Effect of food on the relative bioavailability of oral ganciclovir. J Clin Pharmacol 1996;36:238-41.
- 10 Holland GN, Tufail A. New therapies for cytomegalovirus retinitis. N Engl J Med 1995;333(10):658-9.
- 11 Spector SA, Busch DF, Follansbee S, Squires K, Lalezari JP, Jacobson MA, et al. Pharmacokinetic, safety, and antiviral profiles of oral ganciclovir in persons infected with human immunodeficiency virus: a phase I/II study. J Infect Dis 1995;171(6):1431-7.

The collection of old medical and surgical odds and ends from Roman to Ottoman times look more like implements of torture – there's even an old electric-shock machine. It's easy to see why many patients carried good-luck charms.

- Damien Simonis en Hugh Finlay
Jordan & Syria, a travel survival kit
Ingezonden door P.M.L.A. van den Bemt, Tilburg