

## Antivirala

**S-Ganciklovir (NPU27151)**

**S-Aciklovir (NPU27145)**

**S-CMMG (NPU27467)**

### Bakgrund/Svar/Tolkning/Bedömning

Ganciklovir och aciklovir är antivirala medel med huvudsakligen renal utsöndring med glomerulär filtration och tubulär sekretion, varför dosen skall anpassas till njurfunktionen. Substansernas prodrugs valganciklovir och valaciklovir metaboliseras snabbt och fullständigt till ganciklovir respektive aciklovir, de substanser som tillsammans med CMMG analyseras i metoden. Vid för höga koncentrationer kan både ganciklovir och aciklovir ge neuropsykiatriska biverkningar såsom hallucinationer, konfusion och somnolens (1, 2) samt njurpåverkan, medan ganciklovir framför allt är benmärgstoxiskt. För låga koncentrationer av preparaten ökar risken för antiviral resistens.

Inga terapeutiska intervall har etablerats, men för oralt aciklovir har dal- och toppkoncentrationer på 1,6–3,5  $\mu\text{mol/L}$  respektive 5,4–6,9  $\mu\text{mol/L}$  rapporterats beroende på dos, för valaciklovir dal- och toppkoncentrationer på 2,6–6,8  $\mu\text{mol/L}$  respektive 16,4–26,6  $\mu\text{mol/L}$  beroende på dos, och för intravenöst tillfört aciklovir dal- och toppkoncentrationer på 2,2 – 10,2  $\mu\text{mol/L}$  respektive 22,5 – 105  $\mu\text{mol/L}$  beroende på dos.

För ganciklovir finns inte tillräcklig med data till att etablera ett koncentrations-effekt-samband.

### **9-karboximetoximetylguanin (CMMG)**

Ca 1-15 % av aciklovir metaboliseras i levern i två steg via alkohol- och aldehyddehydrogenas till huvudmetaboliten CMMG. Vid för hög dos och nedsatt eller avsaknad av njurfunktion metaboliseras aciklovir i levern till via ett mellansteg, acikloviraldehyd, till huvudmetaboliten CMMG.

Serumkoncentrationer av CMMG i serum ligger vanligen på i medeltal  $2,9 \pm 2,3 \mu\text{mol/L}$  (egna data) och i likvor mindre än  $0,6 \mu\text{mol/L}$ . Koncentrationer i serum överstigande  $10 \mu\text{mol/L}$  och i likvor-koncentrationer över  $0,6 \mu\text{mol/L}$  korrelerar till aciklovirsakad neurotoxicitet.

Aciklovir, CMMG och ganciklovir elimineras effektivt till 50-70 % vid en enstaka hemodialys.

Analysen körs normalt en gång i veckan.

Analysen utförs normalt inte akut. Provet kan köras akut men då endast om kontakt tagits med Husjour Kemi under kontorstid (tel: 046-17 34 74) innan provet skickas. Akuta prov måste anlända till Klinisk Kemi i Lund innan kl 10 helgfri vardag om svar skall kunna lämnas samma dag (vid osäkerhet om leverans skall provet skickas med taxi). Konsulthjälp via Klinisk farmakologi på telefonnummer 046-17 46 21 vardagar 12.00–15.00.

### Metodik/mätprincip

Metoden mäter ganciklovir och aciklovir sina respektive deutererade homologer som intern standards och CMMG med en  $^{13}\text{C}$  och  $^{15}\text{N}$  märkt homolog.

Serum blandas med metanol, centrifugeras, varefter supernatanten efter ytterligare spädning analyseras med masspektrometri (LC-MS/MS), en teknologi som kännetecknas av god känslighet och mycket hög selektivitet.

LC-MS/MS instrumentet är av typen trippel kvadrupol masspektrometer kopplad till en HPLC. Separation av olika provmolekyler sker på en HPLC-kolonn. Provmolekyler som bildar positiva joner i sur miljö joniseras i jonkällan. Joniseringen sker enligt principen API ES (atmospheric pressure ionisation electrospray). I första kvadrupolen selekteras molekyljonen för aktuell analyt. I andra kvadrupolen fragmenteras molekyljonen med en för denna jon specifik energi. I tredje kvadrupolen selekteras ett av molekyljonens fragment, vanligtvis det med störst intensitet. Den resulterande jonintensiteten mäts med en elektronmultiplikator. Koncentrationen beräknas med hjälp av kalibratorer på 5 nivåer, quadratic fit med viktning  $1/x$ . Kurvan går inte igenom noll.

### Interferenser och felkällor

Påverkan av hemolys, hyperlipidemi, hyperbilirubinemi och uremi är inte testad men vi antar att någon sådan inte finns på grund av den höga specificiteten i LC-MS/MS teknologin.

### Mätområde

Komponent	Enhet	Mätintervall
Ganciklovir	$\mu\text{mol/L}$	0,20 – 125
Aciklovir	$\mu\text{mol/L}$	0,20 – 125
CMMG	$\mu\text{mol/L}$	0,20 – 125

Prover kan också spädas 10 gånger vilket utökar mätområdet till 1250  $\mu\text{mol/L}$ .

**Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2022)**

Komponent	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde (µmol/L)	CV%	Börvärde (µmol/L)	CV%
Ganciklovir	0,50	7,1	100	6,8
Aciklovir	0,50	7,3	100	7,9
CMMG	0,50	8,6	100	5,6

**Riktighet**

Inget externt kontrollprogram finns tillgängligt.

**Spårbarhet**

Kalibreringen är spårbar via analyscertifikat från respektive leverantör av referenssubstanser.

**Validering**

Valideringen har utförts vid Klinisk kemi och farmakologi. Riktigheten har verifierats genom jämförelse med LC-MS/MS metod på Karolinska Huddinge [5].

**Referenslitteratur**

1. De Clercq E. Antiviral drugs in current clinical use. *Journal of Clinical Virology*. 2004 Jun 1; 30(2):115–33.
2. FASS
3. de Miranda P, Good S.S. Biotransformation of acyclovir to 9-carboxymethoxymethylguanine. *Fed Proc*. 1982(41):1733.
4. Ernst ME, Franey RJ. Acyclovir- and ganciclovir-induced neurotoxicity. *Ann Pharmacother*. 1998 Jan;32(1):111-3. doi: 10.1345/aph.17135.
5. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, Barkholt L, Medin C, Svensson JO, et al. High serum concentrations of the acyclovir main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in renal failure patients with acyclovir-related neuropsychiatric side effects: an observational study. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2003; 18:1135–1141.
6. Fred Y. Aoki, in Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eighth Edition), 2015
7. Schulz et al. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Critical Care* 2020;24:195