Laboratoriemedicin

Godkänt datum 2025-03-10

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 µmol/L respektive 5,4–6,9 µmol/L rapporterats beroende på dos, för valaciklovir dal- och toppkoncentrationer på 2,6–6,8 µmol/L respektive 16,4-26,6 µmol/L beroende på dos, och för intravenöst tillfört aciklovir dal- och toppkoncentrationer på 2,2 – 10,2 µmol/L respektive 22,5 – 105 µmol/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 ± 2,3 µmol/L (egna data) och i likvor mindre än 0,6 µmol/L. Koncentrationer i serum överstigande 10 µmol/L och i likvor-koncentrationer över 0,6 µmol/L korrelerar till aciklovirorsakad neurotoxicitet.

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

Metodik/mätprincip

Metoden mäter ganciklovir och aciklovir sina respektive deutererade homologer som intern standards och CMMG med en ^{13}C och ^{15}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.

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

Analys	Enhet	Kvantifieringsgräns	Mätintervall
Ganciklovir	µmol/L	0.20	0,20 – 125
Aciklovir	µmol/L	0.20	0,20 – 125
CMMG	µmol/L	0.20	0,20 – 125

Prover kan också spädas 10 gånger vilket utökar mätområdet till 1250 µmol/L.

Mätosäkerhet (enligt årsgenomgång för 2023)

Analys	Låg kontroll		Hög kontroll	
	Börvärde (µmol/L)	CV%	Börvärde (µmol/L)	CV%
Ganciklovir	0,49	6,9	98,9	5,7
Aciklovir	0,54	5.6	109	5.8
CMMG	0,49	5.2	99.3	5,2

Riktighet

Inget externt kontrollprogram finns tillgängligt.

Spårbarhet

Kalibreringen är spårbar via analyscertifikat från respektive leverantör av referenssubstanser, se bilaga 1.

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