

Význam terapeutického monitorování léčiv při optimalizaci dávkování acykloviru

Ivana Kacířová^{1,2}, Romana Uřinová¹, Jiří Sagan³

¹Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

²Ústav klinické farmakologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

³Klinika infekčního lékařství, Fakultní nemocnice Ostrava

Acyclovir je antivirotikum používané k prevenci a léčbě infekcí způsobených herpetickými viry, jako je virus herpes simplex a virus varicella-zoster. Je intracelulárně fosforylován na trifosfátové nukleotidy, které inhibují virovou DNA polymerázu. Přibližně 5–15 % acykloviru je metabolizováno na hlavní metabolit 9-(karboxymethoxymethyl)guanin (CMMG), hlavní cestou eliminace acykloviru je renální exkrece, která zahrnuje glomerulární filtraci a aktivní tubulární sekreci. U pacientů s poruchou funkce ledvin může dojít ke kumulaci acykloviru a CMMG. Acyclovir se často používá a je obecně dobře tolerován, může však způsobit systémové nežádoucí účinky, jako je nefrotoxicita a neurotoxicita. Preexistující onemocnění ledvin, vyšší věk, obezita, hypertenze, delší trvání léčby a současné užívání nefrotoických léčiv jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity vyvolané acyklovirem. Nejcharakterističtějšími příznaky neurotoxicity jsou zmatenost, somnolence a halucinace. Příznaky neurotoxicity způsobené léčbou acyklovirem mohou být chybně interpretovány jako příznaky herpetické encefalitidy. Přesné rozlišení mezi těmito dvěma příčinami neuropsychiatrických symptomů je zvláště důležité vzhledem k různým léčebným strategiím. Stanovení sérových koncentrací CMMG může pomoci odlišit neuropsychiatrické vedlejší účinky acykloviru od symptomů jakékoli formy encefalitidy. Široká interindividuální variabilita farmakokinetiky acykloviru může vést nejen k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím acykloviru u závažných infekcí herpetickými viry. Terapeutické monitorování acykloviru a CMMG může být užitečným nástrojem pro optimalizaci farmakoterapie tímto antivirotikem, zejména u pacientů se závažnými klinickými stavy.

Klíčová slova: acyklovir, 9-(karboxymethoxymethyl)guanin, koncentrace, monitorování.

The importance of therapeutic drug monitoring in acyclovir dosage optimization

Acyclovir is an antiviral drug used to prevent and treat infections caused by herpes viruses such as herpes simplex virus and varicella-zoster virus. It is intracellularly phosphorylated into triphosphate nucleotides that inhibits viral DNA polymerase. Approximately 5–15 % of acyclovir is metabolized to the main metabolite 9-(carboxymethoxymethyl) guanine (CMMG), the main route of acyclovir elimination is renal excretion, which involves glomerular filtration and active tubular secretion. Accumulation of acyclovir and CMMG may occur in patients with impaired renal function. Acyclovir is often used and has good general tolerance, however, it can cause systemic adverse effects such as nephrotoxicity and neurotoxicity. Preexisting kidney disease, older age, obesity, hypertension, longer duration of treatment, and concurrent use of nephrotoxic drugs are associated with an increased risk of acyclovir-induced nephrotoxicity. The most characteristic symptoms of neurotoxicity are confusion, somnolence, and hallucinations. Symptoms of neurotoxicity caused by acyclovir treatment may be misinterpreted as symptoms of herpetic encephalitis. Accurately distinguishing between these two causes of neuropsychiatric symptoms is particularly important given the different treatment strategies. Determination of CMMG serum concentrations can help to differentiate between neuropsychiatric side effects of acyclovir and symptoms of any form of encephalitis. The wide interindividual variability of acyclovir pharmacokinetics can lead not only to toxicity but also to suboptimal therapeutic concentrations of acyclovir in severe herpes viruses infections. Therapeutic monitoring of acyclovir and CMMG can be a useful tool for optimizing pharmacotherapy with this antiviral, especially in patients with severe clinical conditions.

Key words: acyclovir, 9-(carboxymethoxymethyl) guanine, concentrations, monitoring.

doc. MUDr. Ivana Kacířová, Ph.D.

Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

ivana.kacirova@fno.cz

Cit. zkr: Klin Farmakol Farm 2022;36(4):129-135

Článek přijat redakcí: 14. 11. 2022

Článek přijat k publikaci: 21. 12. 2022

Seznam zkratk:

8-OH-ACV – 8-hydroxy-9-(2-hydroxyethoxy-methyl) guanin
 ACV – acyklovir
 ADH – alkohol dehydrogenáza
 ALDH – aldehyd dehydrogenáza
 AUC – plocha pod křivkou plazmatické koncentrace v čase
 C_{max} – maximální sérová koncentrace
 C_{trough} – údolní sérová koncentrace
 CL/F – zdánlivá clearance upravená podle hmotnosti
 CMMG – 9-carboxymethoxymethylguanin
 CNS – centrální nervový systém
 eGFR – odhadovaná rychlost glomerulární filtrace
 HSV – herpes simplex virus
 LLoQ – spodní mez kvantifikace
 NUDT15 – nukleotidová difosfatáza
 PCR – polymerázová řetězová reakce
 T_{IC50} – doba, po kterou koncentrace léčiva zůstává nad 50 % inhibiční koncentrace
 VZV – varicella-zoster virus

Úvod

Lidské herpesviry, jako je virus herpes simplex typu 1 a 2 (HSV1 a 2), virus varicella-zoster (VZV) a cytomegalovirus patří mezi celosvětově nejběžnější patogeny. Zůstávají v těle hostitele po celý život, s klinickými projevy od asymptomatických, mírných a samoodeznívajících až po těžké a život ohrožující. Herpesviry mohou způsobit přetrvávající kožní léze, závažné orgánové infekce (ezofagitida, meningitida, závažné neurologické následky, zápal plic a zánět jater) a diseminované onemocnění u imunokompromitovaných hostitelů (příjemci solidních orgánů, příjemci transplantovaných krvetvorných buněk, jedinci infikovaní virem imunodeficiency) a jsou také zodpovědné za vrozenou infekci a/nebo neonatální infekci (1).

Éra antivirových léčiv začala s jododeoxyuridinem, který se v roce 1963 stal prvním antivirovým lékem používaným lokálně k léčbě keratitidy vyvolané virem herpes simplex. Acyklovir (ACV) byl objeven na počátku 70. let 20. století a poprvé byl schválen pro použití v roce 1982. Patří mezi nukleosidová analoga, která tlumí výskyt symptomů, vylučování virů a frekvenci propuknutí příznaků. Tato léčiva mohou být použita jako supresivní terapie, preemptivní

terapie a profylaxe přizpůsobená riziku onemocnění. ACV je syntetický acyklický analog guaninu, v současnosti dostupný v topických, perorálních a intravenózních formách, který je používán po celém světě k prevenci a léčbě infekcí způsobených herpetickými viry, jako jsou HSV a VZV (1). Intracelulárně dochází k jeho fosforylaci virovými kinázami na monofosfátové metabolity, které jsou dále přeměněny na trifosfátové nukleotidy. Ty jsou aktivní formou ACV, která inhibuje virovou DNA polymerázu, a je tak přímo zodpovědná za antivirové účinky ACV. Nukleotid difosfatáza NUDT15 inaktivuje tyto metabolity jejich přeměnou z trifosfátových na monofosfátové nukleotidy, a proto je ztráta NUDT15 spojena s vyšší koncentrací aktivních metabolitů a zvýšenou účinností léčiva in vitro a in vivo. Asociace genotypu NUDT15 s účinností ACV je vysoce relevantní, proto genetický polymorfismus NUDT15 může přispívat k interindividuální variabilitě terapeutických účinků ACV (2).

Farmakokinetika ACV

Po perorálním podání má ACV velmi nízkou biologickou dostupnost, a to asi 15–30 % podané dávky (3). Orální valaciclovir je pro léčivo, které podléhá prvnímu průchodu střevním a/nebo hepatálním metabolismem za vzniku aktivní části acykloviru a L-valinu s vysokou biologickou dostupností, která je několikrát vyšší než u perorálního ACV (4). Vazba ACV na proteiny je v rozmezí 9 % až 33 %. Distribuční objem molekuly ACV je velký a umožňuje dobrou penetraci do tkání, včetně centrálního nervového systému (CNS), čímž dosahuje vysoké koncentrace v mozkomíšním moku (3). U lidí je ACV podroben minimálnímu metabolismu. Přibližně 5–15 % ACV je metabolizováno v játrech alkoholdehydrogenázou (ADH) na ACV-aldehyd, který je následně metabolizován přes aldehyddehydrogenázu (ALDH) na hlavní metabolit 9-(karboxymethoxymethyl) guanin (CMMG). Aldehydoxidáza metabolizuje ACV na 8-hydroxy-9-(2-hydroxyethoxymethyl) guanin (8-OH-ACV). U pacientů bez selhání ledvin se 62,1–91,0 % intravenózního ACV vylučuje močí v nezměněné formě, 8,5–14,1 % jako CMMG a méně než 0,2 % jako metabolit 8-OH-ACV. Hlavní cestou eliminace ACV je renální exkrece, která zahrnuje glomerulární

filtraci a aktivní tubulární sekreci. U pacientů s renálním selháním závisí eliminace ACV více na metabolické dráze, která obvykle představuje malý podíl eliminace ACV. Stupeň této závislosti se zvyšuje s klesající funkcí ledvin, kdy se větší část dávky ACV vylučuje močí jako CMMG (5, 6). ACV má biologický poločas 2 až 3 h u jedinců s normální funkcí ledvin a 20 h u pacientů s terminálním renálním onemocněním (7).

ACV se vyznačuje vysokou interindividuální variabilitou farmakokinetiky, která je patrná zejména u mladších pacientů a souvisí se změnami renálních funkcí během prvních měsíců po narození a tělesnou hmotností napříč věkem. Kromě toho může být za další příčinu variability farmakokinetiky a klinického výsledku léčby považován genetický stav pacienta. Genetický polymorfismus byl prokázán nejen u NUDT15 (2, 8), ale také u metabolizujících enzymů ADH a ALDH (9). Významná variabilita farmakokinetiky ACV však byla prokázána nejen mezi pacienty, ale i v rámci jednotlivých pacientů léčených ACV (8).

Nežádoucí účinky ACV

ACV je často používán a vyznačuje se dobrou obecnou tolerancí. Navzdory svému příznivému bezpečnostnímu profilu však může způsobit systémové nežádoucí účinky, jako je nefrotoxicita a neurotoxicita (3).

Renální intratubulární ukládání krystalů ACV nebo jeho přímá tubulární toxicita jsou hlavními mechanismy nefrotoxicity u pacientů léčených intravenózním ACV. Naproti tomu perorální použití ACV není spojeno se zvýšeným rizikem nefrotoxicity. Po zavedení ACV do klinické praxe byla ACV indukovaná nefrotoxicita hlášena u 10–48 % pacientů; v posledních letech však incidence klesla na 18–21 %, což může souviset s úpravou dávky, pomalou infuzí ACV a adekvátní intravenózní hydratací pacienta. Preexistující onemocnění ledvin, vyšší věk, obezita, hypertenze, delší trvání léčby a současné užívání nefrotoxických léčiv jsou spojeny se zvýšeným rizikem nefrotoxicity vyvolané ACV. Monitorování funkce ledvin a úprava dávky ACV je nezbytná u pacientů s poruchou funkce ledvin, aby se zabránilo riziku kumulace vedoucí ke koncentraci toxického léčiva a jeho metabolitu (6, 10). Na druhou stranu je důležité si uvědomit, že široká intra-

a interindividuální variabilita farmakokinetiky ACV může vést nejen k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím ACV u těžkých infekcí HSV a VZV. Úpravy dávkování jsou v současné době uváděny pouze pro poruchu funkce ledvin a existuje jen málo doporučení pro pacienty se zvýšenou renální funkcí. Zvýšená renální clearance s incidencí 16–80 % je častým jevem u kriticky nemocných pacientů a je charakterizována zvýšenou clearancí kreatininu a eliminací léčiv vylučovaných ledvinami. U těchto pacientů často neexistuje doporučení k úpravě dávkování tohoto typu léčiva (5).

Neurotoxicita vyvolaná ACV je málo známý a vzácný nežádoucí účinek, který se může vyskytnout hlavně u pacientů v pokročilém věku (> 65 let), s poruchou funkce ledvin (akutní nebo chronické selhání ledvin) a vysokými dávkami ACV. Clearance ACV je primárně renální a ACV dobře prochází hematoencefalickou bariérou; proto může pokles glomerulární filtrace zvýšit jeho koncentraci v mozkomíšním moku a vyústit v neurotoxicitu. Existují však kazuistiky popisující symptomy poškození CNS i u subjektů bez selhání ledvin. Predisponujícími faktory jsou dále souběžná léčba jinými neurotoxicitními léčivy a těžká onemocnění. Symptomy neurotoxicity byly také hlášeny u pacientů léčených ACV s různými malignitami a u příjemců transplantované kostní dřeně. Příznaky neurotoxicity byly pozorovány po intravenózní i perorální léčbě ACV. Navzdory skutečnosti, že mechanismus neurotoxicity ACV není zcela jasný, navrženou hypotézou je buněčná alterace prostřednictvím inhibice DNA polymerázy na mitochondriální úrovni. Nejcharakterističtější jsou neuropsychiatrické symptomy jako zmatenost, změněná úroveň vědomí, halucinace, závratě, ospalost, strnulost, kóma, agitovanost, dysartrie, třes a myoklonus (3, 11–13).

Helldén a kol. zaznamenali několik případů tzv. Cotardova syndromu jako nežádoucí lékové reakce na ACV a jeho proléčivo valciklovir. Jules Cotard poprvé popsal svůj eponymní syndrom, vzácný psychiatrický stav se silnými myšlenkami na smrt, v 80. letech 19. století (14). Pacienti švédských autorů uváděli, že cítí své tělo jako neznámé, popisovali pocit odříznutí od okolního světa, měli úzkost, strach, nezřetelnou řeč a zrakové a sluchové

halucinace a věřili, že jsou mrtví. Měli také potíže s chůzí, křičeli a vypadali vyděšeně. Pocit smrti se objevoval opakovaně a pacienti byli přesvědčeni, že všichni kolem nich jsou nebezpeční. Po odeznění Cotardova syndromu následoval tzv. hemineglect syndrom, podobný syndromu mimozemské ruky. Cotardův syndrom je spojován s těžkým somatickým stresem a také s obecnými a lokalizovanými mozgovými patologiemi. Nález hlášený Heldenem a kol. přidávají nežádoucí reakci na antivirotikum jako další příčinu a poskytují vodítko k možnému neuropsychiatrickému původu syndromu. Lékaři by si měli být vědomi souvislosti mezi poruchami tělesného schématu a (val)aciklovirem (11–14). VZV je jedním z častějších virových agens způsobujících infekci CNS, která se může projevit jako aseptická meningitida, encefalitida, myelitida a vaskulopatie. ACV se používá k léčbě těchto infekcí, nicméně ACV může mít neurotoxické účinky, které mohou napodobovat projevy onemocnění CNS způsobené varicella zoster virem. Proto je u pacientů s infekcí VZV léčných ACV a neurologickými příznaky velmi obtížné provést správnou diferenciální diagnostiku neurotoxicity s ohledem na virovou encefalitidu. Přesné rozlišení mezi VZV encefalitou a neurotoxicitou vyvolanou ACV je zvláště důležité vzhledem k různým strategiím léčby (15). Klinicky mohou být symptomy CNS způsobené léčbou ACV chybně interpretovány jako symptomy herpetické encefalitidy, což přispívá k rozhodnutí lékaře zvýšit dávku ACV spíše než ji snížit. Poškození pacienti s Cotardovým syndromem a renálním selháním by měli být pokud možno odesláni na dialyzační jednotku, nikoli na psychiatrické oddělení (11–14).

Neuropsychiatrické nežádoucí účinky, zejména zmatenost, somnolence a halucinace, byly pozorovány jako nejčastější neurologické projevy neurotoxicity ACV, a to především u pacientů s poruchou funkce ledvin. Naproti tomu virová encefalitida je charakterizována přítomností horečky, bolesti hlavy, meningeálních symptomů, jako je ztuhlost krku a kranální neuropatie. Přítomnost pleocytózy a pozitivní polymerázová řetězová reakce (PCR) nebo protilátky proti VZV v mozkomíšním moku jsou také indikátory virové infekce. Na druhou stranu byly také dokumentovány

falešně pozitivní výsledky s panelem molekulární PCR (15). Neurotoxicita se objevuje po 3 dnech léčby a zcela odezní během 1–5 dnů po vysazení ACV v závislosti na tom, zda pacient podstupuje dialýzu, zatímco encefalitida se objevuje 7 dní po objevení se kožních lézí (3, 15). Ve srovnání s nefrotoxicitou byla neurotoxicita popsána v menší míře. Kombinovaná souběžná kombinace ACV indukované nefro- a neurotoxicity byla již také uvěřena (4).

Základem léčby ACV indukované toxicity je jeho vysazení, v některých případech může být nutná další eliminace dialýzou (3). Hemodialýza, hemofiltrace a hemodiafiltrace jsou mimotělní postupy, které jsou účinné při odstraňování ACV z důvodu jeho malé molekulové hmotnosti (225 Da), slabé vazby na plazmatické proteiny, malému distribučnímu objemu v ustáleném stavu a vysoké rozpustnosti ve vodě (4).

Farmakodynamika a terapeutické monitorování koncentrací ACV

ACV se vyznačuje časově závislým účinkem. Jeho účinnost při léčbě infekcí HSV a VZV je spojena s plochou pod křivkou plazmatické koncentrace v čase (AUC) a dobou, po kterou koncentrace léčiva zůstává nad 50 % inhibiční koncentrace ($T > IC_{50}$). Cílová hodnota $T > IC_{50}$, která byla navržena, je 50 % dávkovacího intervalu. Existuje však spor o to, který z těchto farmakodynamických parametrů je nejdůležitější pro predikci klinického úspěchu. Navzdory skutečnosti, že ACV je na trhu k dispozici již mnoho let a úspěšná léčba pacientů využívající plazmatické koncentrace ACV jako vodítko léčby byla prezentována již v 90. letech 20. století, stále existují omezené údaje spojující expozici ACV s klinickou účinností a toxicitou (5, 6).

Již dříve bylo prokázáno, že sérová koncentrace CMMG je vždy zvýšena u pacientů s neurotoxicitou indukovanou ACV, zejména u pacientů s akutním nebo chronickým onemocněním ledvin. Ve Švédsku se měření koncentrací CMMG používá jako marker ACV indukované toxicity od roku 1994 a pomohlo mnoha švédským lékařům rozlišit mezi ACV neurotoxicitou a symptomy infekční virové encefalitidy (6, 11–13). Maximální koncentrace ACV v plazmě nad 25 mg/l bývá uváděna jako

limit, který má za následek středně závažné nebo závažné nežádoucí účinky, jako je nauzea, bolest břicha, zvracení, selhání ledvin a neuropenie. Pro zvýšení rizika neurotoxicity byla navržena maximální koncentrace vyšší než 50 mg/l (16). Na rozdíl od sérových koncentrací CMMG, kde bylo prokázáno, že hodnoty vyšší než 2,4 mg/l představují riziko neurotoxicity, však dosud nebylo dosaženo konsenzu ohledně referenčního rozmezí pro minimální a maximální sérové koncentrace ACV. Nicméně je důležité si také uvědomit, že interpretace koncentrací CMMG závisí na indikaci léčby. Zatímco vyšší koncentrace CMMG mohou být přijatelné pro léčbu herpetické encefalitidy, nižší koncentrace mohou být nepřijatelné pro profylaxi postherpetické neuralgie. Užitečnost léčby ACV u jednotlivých pacientů by proto měla být vyhodnocena s ohledem na účinnost a závažnost léčby oproti riziku nežádoucích účinků.

Individuální sledování sérových koncentrací ACV a CMMG v kombinaci s využitím Bayesovského populačního modelování je užitečným nástrojem pro úpravu dávky ACV, což napomáhá optimalizaci terapie, zejména u pacientů se závažnými klinickými stavy (5, 11–13, 16). Bohužel hodnoty vztahující se k možnému referenčnímu rozmezí jsou zejména u ACV uváděny v literatuře různými autory nekonzistentně (tab. 1) (8, 12, 16–23).

Vlastní výsledky z prospektivní studie (5)

Na našem pracovišti (Oddělení klinické farmakologie, Ústav laboratorní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava) jsme provedli prospektivní studii, ve které byly analyzovány

údaje od 27 pacientů léčených ACV v období od června 2019 do října 2021 na Klinice infekčního lékařství Fakultní nemocnice Ostrava. ACV byl podáván intravenózně, délka infuze byla 1 hodina. Pacienti byli většinou hospitalizováni na standardním oddělení, počáteční dávkování ACV a případná úprava dávky byla provedena na základě renálních funkcí pacientů a na uvážení ošetřujícího lékaře. Dle klinického stavu pacienta a rozhodnutí ošetřujícího lékaře byla provedena nitrožilní hydratace. Celkové sérové koncentrace ACV a CMMG byly analyzovány na našem pracovišti metodou vysokoúčinné kapalinové chromatografie ve spojení s tandemovou hmotnostní spektrometrií (24).

Vzorky krve byly odebírány mezi 4. a 10. dnem (medián 5 dní) po zahájení léčby před ranní dávkou („údolní“ koncentrace) a 1–40 min (medián 30 min) po ukončení infuze („maximální“ koncentrace). Pro statistické výpočty byla pro vzorky s koncentracemi nižšími než spodní mez kvantifikace (LLOQ) použita poloviční hodnota koncentrace LLOQ. Zdánlivá clearance upravená podle hmotnosti (CL/F) byla vypočtena pro ACV následovně: $CL/F \text{ (l/kg)} = \text{denní dávka (mg/kg)} / \text{údolní koncentrace ACV v séru (mg/l)}$. Pacienti byli rozděleni do dvou podskupin podle hodnot odhadované rychlosti glomerulární filtrace (eGFR; pod a nad 1 ml/s/1,73 m²) stanovené v místní biochemické laboratoři (referenční rozmezí = 1,00–2,35 ml/s/1,73 m²) a získané z nemocničního informačního systému v době odběru vzorků koncentrace ACV. Věk, hmotnost a výška pacientů, dávkování ACV, hodnota CL/F a sérové koncentrace ACV a CMMG a jejich poměry byly porovnány mezi pacienty s normální a sníženou funkcí ledvin. Párové hodnoty eGFR, koncentrace sérového

kreatininu a koncentrace močoviny v séru získané v době odběru ke stanovení koncentrací ACV byly porovnány s údaji získanými před zahájením léčby ACV. Byl hodnocen vztah mezi koncentracemi ACV a CMMG a dávkou ACV, koncentrací kreatininu v séru, koncentrací močoviny v séru a eGFR. Také jsme analyzovali vztah mezi údolními a maximálními koncentracemi ACV a CMMG.

Pacienti v podskupině se sníženou funkcí ledvin byli výrazně starší, menší a s nižší tělesnou hmotností a dostávali významně nižší dávku ACV. Avšak i při podávání nižších dávek ACV byly údolní koncentrace ACV a obě koncentrace CMMG významně vyšší v podskupině se sníženou funkcí ledvin. Poměr sérových koncentrací CMMG/ACV byl také vyšší v podskupině se sníženou funkcí ledvin jak před (údolní koncentrace), tak po (maximální koncentrace) podání ACV. Ve studii nebyla nalezena žádná korelace mezi sérovými koncentracemi ACV a CMMG a denní dávkou ACV i dávkou na kilogram tělesné hmotnosti. Co se týká funkce ledvin, údolní i maximální koncentrace ACV vykazovaly významnou inverzní korelaci pouze s eGFR získanou v době odběru vzorků koncentrací ACV. Naproti tomu byla nalezena významná korelace mezi údolními koncentracemi CMMG a koncentracemi kreatininu v séru, koncentracemi močoviny v séru a eGFR shromážděnými v době odběru vzorků koncentrací ACV. Byla také prokázána významná korelace mezi maximálními koncentracemi CMMG a koncentracemi močoviny v séru, stejně jako eGFR získanými v době odběru vzorků koncentrací ACV. Jako známku nefrotoxicity jsme pozorovali zvýšení sérových koncentrací kreatininu o $\geq 40 \mu\text{mol/l}$

Tab. 1. Přehled literatury

Literatura	Diagnóza	ACV-C _{trough} (mg/l)	ACV-C _{max} (mg/l)	CMMG (mg/l)
Abdul-Aziz MH, a kol. (17)	kriticky nemocní pacienti	2,0–4,0		
Cies JJ, a kol. (18)	život ohrožující HSV infekce u novorozenců	$\geq 3,0$		
Euler M, a kol. (19)	herpetická encefalitida	$< 2,3$	20,7	C _{trough} 0,48–1,44
Lycke J, a kol. (20)	roztřesená skleróza		0,4–2,0	
Yang HH, a kol. (21)	infekce herpes zoster	0,12–10,8		
Helldén A, a kol. (12)	herpetické infekce u dospělých pacientů			$< 2,4$
Abdalla, a kol. (16)	prevence a léčba HSV a VZV infekcí u dětí	$> 0,56$ (HSV) $> 1,125$ (VZV)	25,0	
Schulz M, a kol. (22)	infekce herpes zoster	0,4–1,5	5,0–15,0	
Feldman S, a kol. (23)	infekce herpes zoster	$< 2,5$ –4,5		
Maximova N, a kol. (8)	prevence a léčba HSV a VZV infekcí u dětí	$> 0,5$	$< 25,0$	

ACV – acyklovir; CMMG – 9-carboxymethoxymethylguanin; C_{trough} – údolní sérová koncentrace; C_{max} – maximální sérová koncentrace; HSV – herpes simplex virus; VZV – varicella-zoster virus (8, 12, 16–23)

nebo 30 % ve srovnání s výchozí hodnotou pouze u jednoho pacienta (4 % ze studijní skupiny). Párové hodnoty eGFR, koncentrace sérového kreatininu a koncentrace močoviny v séru získané v době odběru koncentrací ACV nebyly statisticky odlišné od hodnot získaných před zahájením léčby ACV. Ve studii byl dále demonstrován 10násobný rozdíl ve zdánlivé clearance ACV mezi jednotlivými pacienty (3,1 až 30,4 l/kg).

Došli jsme k závěru, že široká interindividuální variabilita farmakokinetiky ACV může vést k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím ACV u těžkých infekcí HSV a VZV. Potvrdili jsme také, že sérové koncentrace potenciálně neurotoxického metabolitu CMMG významně korelují s markery renálních funkcí, zejména s hodnotami eGFR naměřenými během léčby ACV. Kromě výše uvedených výsledků jsme později analyzovali údaje získané od pacientů užívajících perorální ACV. Základní charakteristika obou studijních skupin (intravenózně a perorálně podávaný ACV) a podrobnosti o léčbě jsou uvedeny v tabulce 2; markery renál-

ních funkcí získané před první dávkou ACV a v době odběru vzorků koncentrace ACV, údolní a maximální sérové koncentrace ACV a CMMG a zdánlivá clearance ACV upravená podle hmotnosti jsou uvedeny v tabulce 3. Několik příkladů z rutinního terapeutického monitorování ACV prováděného na našem pracovišti jsou znázorněny v grafech 1–4. Pro farmakokinetickou analýzu byl použit software MWPharm 3.30; referenční rozmezí ACV $C_{\text{trough}} = 0,1\text{--}10,8 \text{ mg/l}$, $C_{\text{max}} \leq 20,3 \text{ mg/l}$, CMMG před i po podání $< 2,4 \text{ mg/l}$.

Závěr

ACV je účinným léčivem používaným k prevenci a léčbě infekcí způsobených HSV a VZV, avšak vykazuje vysokou intra- a interindividuální variabilitu týkající se farmakokinetických parametrů a léčebné odpovědi. Jeho rizikem je vysoký potenciál nefrotoxicity a neurotoxicity u pacientů se sníženou funkcí ledvin; proto je úprava dávky na základě renálních funkcí důležitá, a to zejména u pacientů s oligurií a podstupujících dialýzu. Příznaky neurotoxicity způsobené léčbou ACV

možou být chybně interpretovány jako příznaky herpetické encefalitidy. Přesné rozlišení mezi těmito dvěma příčinami neuropsychiatrických symptomů je zvláště důležité vzhledem k různým léčebným strategiím. Stanovení sérových koncentrací CMMG může pomoci odlišit neuropsychiatrické nežádoucí účinky ACV od příznaků jakékoli formy encefalitidy. V případě neurotoxicity vyvolané ACV hemodialýza účinně zmírňuje nežádoucí účinky ovlivňující CNS a snižuje sérové koncentrace ACV a CMMG.

Široká interindividuální variabilita farmakokinetiky ACV může vést nejen k toxicitě, ale také k suboptimálním terapeutickým koncentracím ACV u těžkých infekcí HSV a VZV. Terapeutické monitorování ACV a CMMG, kombinující měření koncentrace obou látek v séru s využitím Bayesovského populačního modelování, může být užitečným nástrojem pro optimalizaci farmakoterapie tímto antivirotem, zejména u pacientů se závažnými klinickými stavy.

Podpořeno grantem MZ ČR – RVO-FNOs/2019.

Tab. 2. Základní charakteristika studijních skupin (intravenózně a perorálně podávaný acyklovir) a podrobnosti o léčbě

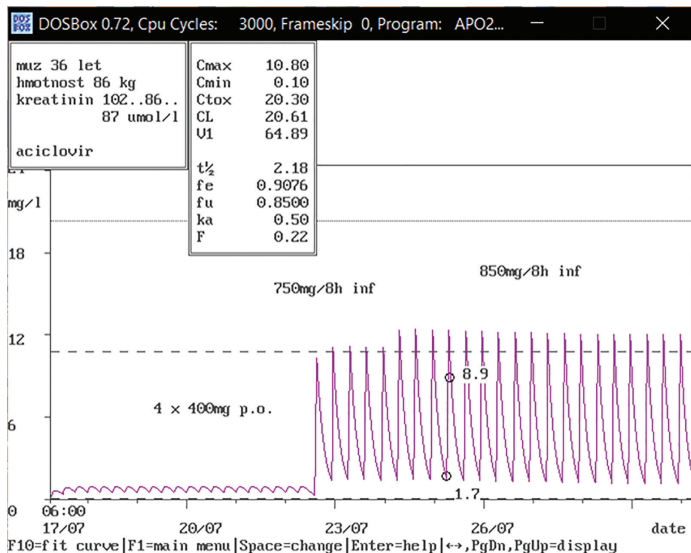
	Den odběru	Věk (roky)	Hmotnost (kg)	Výška (cm)	Dávka (mg/den)	Dávka (mg/kg/den)
Intravenózní podání (počet = 27)						
Medián rozmezí	5 4–10	76 14–93	74 55–118	170 150–195	2 250 650–2 700	29,2 9,6–32,1
Průměr ± SD	5 ± 2	70 ± 20	78 ± 16	169 ± 11	1 980 ± 529	25,6 ± 6,5
Perorální podání (počet = 7)						
Medián rozmezí	5 4–7	81 29–84	72 50–102	165 150–172	4 000 2 000–4 000	50,6 23,5–80,0
Průměr ± SD	5 ± 1	67 ± 21	75 ± 17	163 ± 8	3 486 ± 886	49,9 ± 20,0

Tab. 3. Koncentrace kreatininu v séru a odhadovaná rychlost glomerulární filtrace (eGFR) získané před první dávkou acykloviru (čas „1“) a v době odběru vzorků koncentrace acykloviru (čas „2“); údolní (C_{trough}) a maximální (C_{max}) sérové koncentrace acykloviru (ACV) a 9-karboxymethoxymethylguaninu (CMMG) a jejich poměr; zdánlivá clearance ACV upravená podle hmotnosti (CL/F)

	Kreatinin 1 (μmol/l)	Kreatinin 2 (μmol/l)	eGFR 1 (ml/s/1,73 m ²)	eGFR 2 (ml/s/1,73 m ²)	ACV C_{trough} (mg/l)	ACV C_{max} (mg/l)	CMMG C_{trough} (mg/l)	CMMG C_{max} (mg/L)	CMMG/ACV poměr C_{trough}	CMMG/ACV poměr C_{max}	CL/F (l/kg)
Intravenózní podání											
Počet	27	27	27	27	26	25	26	25	26	25	26
Medián rozmezí	88 43–153	83 43–152	1,09 0,42–2,31	1,17 0,43–2,27	2,4 0,8–7,6	14,0 6,3–25,7	0,85 0,12–2,30	1,30 0,47–2,70	0,32 0,07–0,63	0,11 0,03–0,24	10,4 3,1–30,4
Průměr ± SD	91 ± 27	87 ± 25	1,14 ± 0,45	1,19 ± 0,45	3,0 ± 1,9	14,2 ± 5,0	0,89 ± 0,61	1,45 ± 0,71	0,31 ± 0,16	0,11 ± 0,05	11,4 ± 6,5
Perorální podání											
Počet	7	7	7	7	6	6	6	6	6	6	6
Medián rozmezí	69 48–221	65 49–185	1,19 0,38–2,13	1,36 0,47–2,12	1,7 0,4–3,8	2,1 0,6–2,8	0,47 0,03–1,40	0,35 0,06–0,79	0,30 0,08–0,42	0,16 0,10–0,28	38,6 13,1–69,4
Průměr ± SD	93 ± 59	83 ± 47	1,20 ± 0,56	1,29 ± 0,52	1,8 ± 1,2	2,0 ± 0,8	0,57 ± 0,47	0,38 ± 0,24	0,28 ± 0,14	0,17 ± 0,06	37,7 ± 22,4

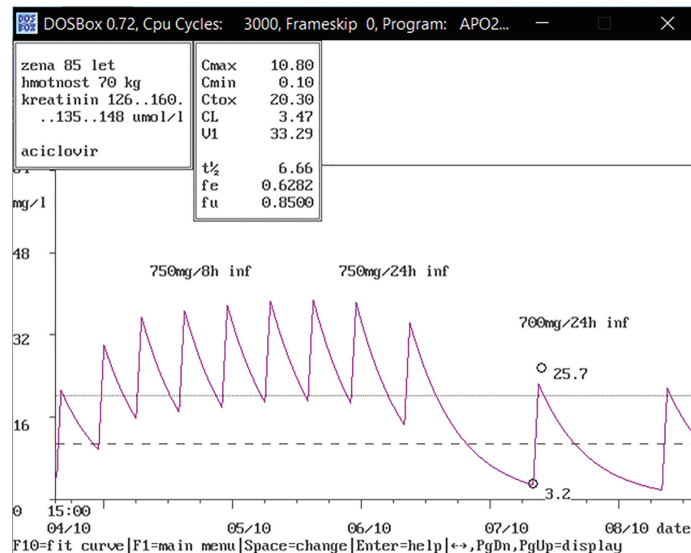
Graf 1. Kazuistika č. 1.

U pacienta s diagnózou herpes zoster thoracis I. sin. s impetiginizací (souběžná diagnóza ulcerózní kolitida, biologická léčba) došlo při perorální terapii acyklovirem k celkové alteraci klinického stavu (horečka, bolesti kloubů a svalů, slabost, únava), proto byl přijat k intravenózní terapii ACV. První dva dny byla aplikována dávka 750 mg co 8 h, poté byla dávka navýšena na 850 mg co 8 h, při této dávce byla naměřena údolní koncentrace ACV = 1,7 mg/l (CMMG = 0,27 mg/l) a za 25 min po dokapání infuze koncentrace ACV = 8,9 mg/l (CMMG = 0,64 mg/l). Pacient dobře reagoval na léčbu, herpetické morfy postupně zasychaly do krust, impetiginizace se hojila, neuralgie nebyly, propuštěn byl v celkově dobrém klinickém stavu



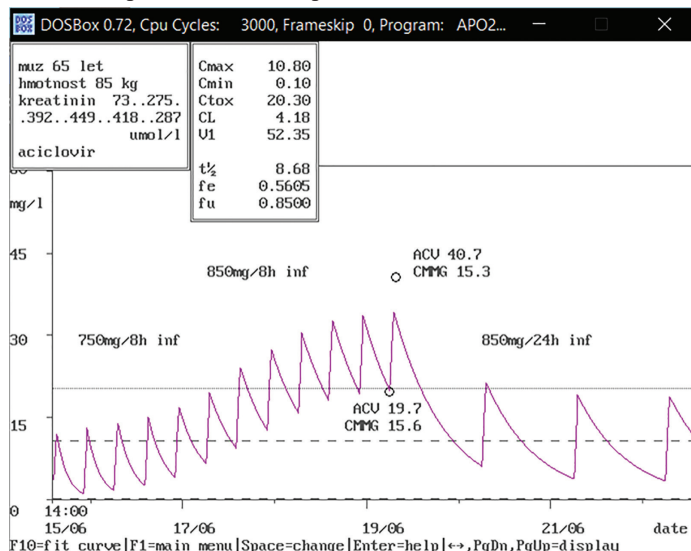
Graf 2. Kazuistika č. 2.

Pacientka s diagnózou herpes zoster ophthalmicus I. sin. s konjunktivitidou a počínající keratitidou byla přijata k intravenózní terapii acyklovirem. Došlo ke zhoršení renálních funkcí, pacientka byla mírně zmatená, zejména v noci, dávka byla proto snížena z počátečních 750 mg co 8 h na 750 mg co 24 h. Poté byla naměřena údolní koncentrace ACV = 3,2 mg/l a CMMG = 1,0 mg/l (poměr 0,31), maximální koncentrace ACV = 25,7 mg/l a CMMG = 1,2 mg/l. Bohužel před snížením dávky koncentrace nebyly stanoveny, z farmakokinetické analýzy lze odhadnout, že se údolní koncentrace ACV pohybovala kolem 19,0 mg/l a CMMG (při poměru alespoň 0,31) kolem 6,0 mg/l, což lze hodnotit jako velice suspektní podíl na neuro- a nefrotoxicitě



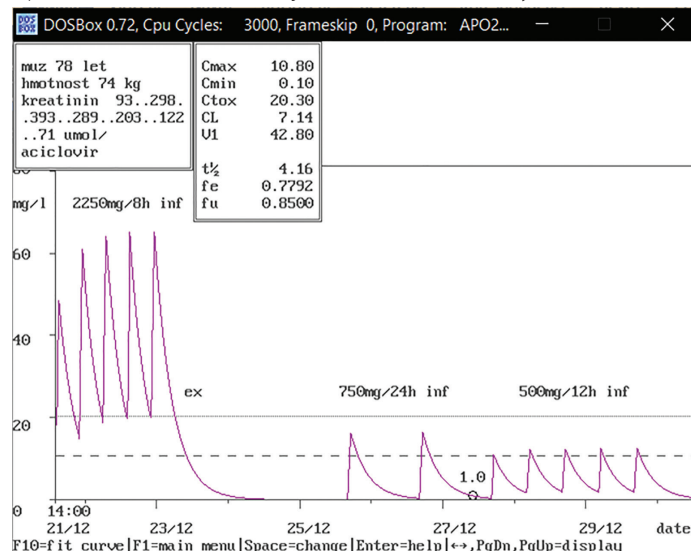
Graf 3. Kazuistika č. 3.

Pacient s diagnózou herpes zoster thoracis I. sin. byl přijat na JIP Neurologické kliniky pro psychomotorický neklid, lehce sedován, ale kontaktní, schopen adekvátních odpovědí, CT mozku bez patologie, nasazen intravenózní acyklovir. Za dva dny byl přeložen na JIP Infekční kliniky pro podezření na neuroinfekci, která nebyla potvrzena lumbální punkcí, došlo k progredující poruše vědomí, respirační insuficienci s nutností intubace a k progresi akutního non-oligurického renálního selhání. Za další dva dny byl pacient přeložen na anesteziologicko-resuscitační oddělení, na CT mozku byla prokázána rozsáhlá ischemie, u pacienta probíhalo hemodynamické selhávání a non-oligurické renální selhání bez nutnosti eliminace, postupně byla redukována sedace, ale bez známek vědomí, provedeno transkraniální sono s nálezem chronické okluze ACI I. dx. Neurologické vyšetření uvádělo: „ischemie mozku již není léčebně ovlivnitelná, samotná však nevysvětluje stav pacienta (koma s nutností UPV a oběhová nestabilita), spíše je k tomuto sekundární, primární postižení není jasné.“ Na základě stanovených koncentrací ACV a CMMG lze vyslovit podezření na nefro- a neurotoxicitu vyvolanou ACV (údolní koncentrace ACV = 19,7 mg/l a CMMG = 15,6 mg/l; maximální koncentrace ACV = 40,7 mg/l a CMMG = 15,3 mg/l)



Graf 4. Kazuistika č. 4.

Pacient s diagnózou herpes zoster thoracis I. sin. s generalizací a impetiginizací byl přijat k intravenózní aplikaci acykloviru, omylem však několikrát místo 750 mg co 8 h dostal dávku 3 x 750 mg co 8 h (tj. dávku 3násobnou). Třetí den se začal cítit hůře, uváděl neurologické potíže (změna barev předmětů, pohyb zdi), acyklovir byl proto dočasně vysazen a pacient byl přeložen na JIP. Postupně se stal totálně desorientovaný místem, časem a osobou, byl neklidný, měl halucinace a špatně se vyjadřoval. Později byl somnolentní až soporózní, bez slovního kontaktu. Následně se stal probudný na oslovení, řeč však byla stále setřelá a nesrozumitelná. Současně došlo ke zhoršení renálních funkcí. Tyto potíže trvaly asi 3 dny, poté se stav poměrně rychle upravil včetně normalizace renálních funkcí. Acyklovir byl znovu nasazen v redukované dávce 750 mg co 24 h, kdy byla stanovena údolní koncentrace ACV = 1,0 mg/l a CMMG 0,42 mg/l (poměr 0,42). Koncentrace acykloviru v době potíží pacienta nebyla stanovena, z farmakokinetické analýzy však lze odhadnout, že se v té době pohybovala údolní koncentrace kolem 20,0 mg/l a koncentrace CMMG byla (při poměru alespoň 0,42) minimálně 8,4 mg/l. Pacient byl propuštěn s diagnózou encefalopatie a akutní renální selhání jako nežádoucí účinek acykloviru



LITERATURA

1. Majewska A, Mlynarczyk-Bonikowska B. 40 years after the registration of acyclovir: Do we need new anti-herpetic drugs? *Int J Mol Sci.* 2022;23(7):3431.
2. Nishii R, Mizuno T, Rehling D, et al. NUDT15 polymorphism influences the metabolism and therapeutic effects of acyclovir and ganciclovir. *Nat Commun.* 2021;12(1):4181.
3. Brandariz-Núñez D, Correas-Sanahuja M, Maya-Gallego S, et al. Neurotoxicity associated with acyclovir and valacyclovir: A systematic review of cases. *J Clin Pharm Ther.* 2021;46(4):918-926.
4. Abuhelwa Z, Beran A, Venkataramany BS, et al. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35509998/> – affiliation-1 Concurrent nephrotoxicity and neurotoxicity induced by oral valacyclovir in a patient with previously normal kidney function. *Cureus.* 2022;14(3):e23693.
5. Kaciřova I, Urinovska R, Sagan J. Therapeutic monitoring of serum concentrations of acyclovir and its metabolite 9-(carboxymethoxymethyl) guanine in routine clinical practice. *Biomed Pharmacother.* 2022;156:113852.
6. Årlemalm A, Helldén A, Karlsson L, et al. Rapid determination of acyclovir, its main metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine, ganciclovir, and penciclovir in human serum using LC-MS/MS. *Biomed Chromatogr.* 2022;36(4):e5315.
7. Sadjadi SA, Regmi S, Chau T. Acyclovir neurotoxicity in a peritoneal dialysis patient: Report of a case and review of the pharmacokinetics of acyclovir. *Am J Case Rep.* 2018;19:1459-1462.
8. Maximova N, Nisticò D, Luci G, et al. Population pharmacokinetics of intravenous acyclovir in oncologic pediatric patients. *Front Pharmacol.* 2022;13:865871.
9. Gunness P, Aleksa K, Bend J, et al. Acyclovir-induced nephrotoxicity: the role of the acyclovir aldehyde metabolite. *Transl Res.* 2011;158(5):290-301.
10. Al-Alawi AM, Al-Maqbali JS, Al-Adawi M, et al. Incidence, patterns, risk factors and clinical outcomes of intravenous acyclovir induced nephrotoxicity. *Saudi Pharm J.* 2022;30(6):874-877.
11. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Larsson K, et al. Death delusion. *BMJ.* 2007;335(7633):1305.
12. Helldén A, Odar-Cederlöf I, Diener P, 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. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1135-1141.
13. Helldén A, Lycke J, Vander T, et al. The aciclovir metabolite CMMG is detectable in the CSF of subjects with neuropsychiatric symptoms during aciclovir and valaciclovir treatment. *J Antimicrob Chemother.* 2006;57(5):945-949.
14. Cotard J. Du délire des négations. *Arch Neurol* 1882;4:152-170, 282-296.
15. Robertson KM, Harvey CL, Cunningham JM. Acyclovir-induced neurotoxicity with a positive cerebrospinal fluid varicella zoster PCR result creating a management dilemma: a case report. *J Med Case Rep.* 2020;14(1):156.
16. Abdalla S, Briand C, Oualha M, et al. Population pharmacokinetics of intravenous and oral acyclovir and oral valacyclovir in pediatric population to optimize dosing regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(12):e01426-20.
17. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JWC, Bassetti M, et al. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1127-1153.
18. Cies JJ, Moore WS, Miller K, et al. Therapeutic drug monitoring of continuous-infusion acyclovir for disseminated herpes simplex virus infection in a neonate receiving concurrent extracorporeal life support and continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy.* 2015;35(2):229-233.
19. Euler M, Axelsson G, Helldén A. Differential diagnosis of central nervous system involvement in a patient treated with acyclovir. *Ther Drug Monit.* 2013;35(4):417-419.
20. Lycke J, Andersen O, Svennerholm B, et al. Acyclovir concentrations in serum and cerebrospinal fluid at steady state. *J Antimicrob Chemother.* 1989;24(6):947-954.
21. Yang HH, Hsiao YP, Shih HC, et al. Acyclovir-induced neuropsychosis successfully recovered after immediate hemodialysis in an end-stage renal disease patient. *Int J Dermatol.* 2007;46(8):883-884.
22. Schulz M, Schmoldt A, Andresen-Streichert H, et al. Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics. *Crit Care.* 2020;24(1):195.
23. Feldman S, Rodman J, Gregory B. Excessive serum concentrations of acyclovir and neurotoxicity. *J Infect Dis.* 1988;157(2):385-388.
24. Urinovska R, Kaciřova I, Sagan J. Determination of acyclovir and its metabolite 9-carboxymethoxymethylguanine in human serum by ultra-high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Sep Sci.* 2021;44(16):3080-3088.