



# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

### (Val)ganciclovir

Indicatiegebied:	<p>Valganciclovir CMV-retinitis bij patiënten met HIV-infectie; profylaxe van CMV-infecties bij CMV-negatieve patiënten die een solide orgaantransplantatie hebben ondergaan met een orgaan van een CMV-positieve donor.(1)</p> <p>Ganciclovir CMV-infectie bij immuungecompromitteerde patiënten; profylaxe van CMV-infecties bij immuungecompromitteerde patiënten, zoals na orgaantransplantatie of na chemotherapie bij kanker, als universele profylaxe of als pre-emptieve therapie.(1)</p>
Monstermateriaal:	Serum, plasma
Afnametijdstip:	<p>Dalspiegel: bloedafname juist vóór een nieuwe toediening.</p> <p>AUC<sub>0-24 uur</sub> valganciclovir:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- 1-3 uur na toediening, 5-12 uur na toediening en 24 uur na toediening (dalspiegel).(2)</li><li>- 2, 5 en 10 uur na de gift afgenomen om de AUC<sub>0-24 uur</sub> te bepalen. (3)</li><li>- Dalspiegels correleren niet goed met de AUC<sub>0-24 uur</sub>. (4)</li></ul>
Bewaarcondities:	<p>Plasma 24 uur bij kamertemperatuur, 4 maanden bij -20 tot -80 °C.(5)</p> <p>Serum 48 uur bij kamertemperatuur of in de koelkast, 20 maanden bij -20 °C.(6)</p>
Evidence level:	4



# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

Interpretatie: De concentratie-effect relatie en concentratie-toxiciteit relaties zijn voor (val)ganciclovir **niet** eenduidig vastgesteld. Er zijn echter situaties waarin TDM nuttig kan zijn. Zie voor uitgebreide informatie 'Interpretatie resultaten'.

Algemeen:  
Dalsspiegel  $\geq 0,1-2,0$  mg/l.(7,8)

Profylaxe bij transplantatie patiënten:  
AUC<sub>0-24 u</sub>: 40-50 (60) mg\*h/L(2,4)  
Therapie bij volwassenen bij CMV infectie:  
Dalsspiegel  $> 2$  mg/L(9)  
AUC<sub>0-24 u</sub> (therapie): 80-120 mg\*h/L(4)  
Therapie bij AIDS-patiënten met retinitis: dal  $> 0,6$  mg/L(10)

---

## Inleiding

Valganciclovir is de L-valine-ester (prodrug) van ganciclovir. Het wordt omgezet in ganciclovir door esterasen in de darm en lever.(1) Ganciclovir is een synthetisch analogon van het nucleoside 2'-deoxyguanosine. Intracellulair wordt het door een viraal kinase (UL97) eerst gefosforyleerd tot ganciclovirmonofosfaat en vervolgens verder omgezet door cellulaire kinases tot het actieve ganciclovirtrifosfaat. Dit wordt ingebouwd in het virale DNA waardoor de virale DNA-synthese stopt. De fosforylering van ganciclovir is in grote mate afhankelijk van dit virale kinase. In met CMV-geïnfecteerde cellen is de concentratie ganciclovirtrifosfaat ongeveer 10x hoger dan in niet-geïnfecteerde cellen.(1)

## Doseringsrichtlijnen

Voor de doseringsrichtlijnen (val)ganciclovir bij volwassenen en kinderen wordt verwezen naar het Informatorium Medicamentorum en respectievelijk het Kinderformularium (1,11).



# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

### Referentiewaarden

-

### Spiegelafname

Dalspiegel: bloedafname juist vóór een nieuwe toediening.

Topspiegel: 15 min tot 2 uur na iv toediening of 2-3 uur na orale toediening van ganciclovir (5,10,12-14)

AUC<sub>0-24 uur</sub> valganciclovir:

- 1-3 uur na toediening, 5-12 uur na toediening en 24 uur na toediening (dalspiegel).(2)
- 2, 5 en 10 uur na de gift afgenomen om de AUC<sub>0-24</sub> uur te bepalen. (3)
- Dalspiegels correleren niet goed met de AUC<sub>0-24</sub> uur. (4)

### Interpretatie resultaten

Er is tot op heden geen tot beperkte informatie over de relatie tussen ganciclovirspiegels en farmacologische respons of toxiciteit bij zowel profylactische als therapeutische toepassing. Valganciclovir en ganciclovir zijn prodrugs die intracellulair omgezet worden tot het actieve trisfosfaat. Het meten van intracellulaire trifosfaatspiegels is nog niet mogelijk in het kader van routinematige TDM. Het meten van de ongefosforyleerde moederverbindingen ganciclovir is mogelijk, maar er is geen duidelijke relatie aangetoond tussen deze plasmaspiegels en de intracellulaire trifosfaatconcentraties.(15)

TDM van ganciclovir wordt onder TDM evidence level 4 geschaard.(16) Spiegelbepaling kan zinvol zijn in situaties waarbij de absorptie of verdeling of eliminatie van (val)ganciclovir (mogelijk) verandert, bijvoorbeeld in het geval van nierfunctiestoornissen, of bij een onverklaarbaar gebrek aan effectiviteit. Tevens kan het van toegevoegde waarde zijn bij (vermoeden van) toxische verschijnselen (al dan niet in aanwezigheid van interacterende comedicatie). In de overige gevallen kan de effectiviteit beter gemonitord worden door de virologische respons te bepalen met PCR.(16,17)

Referentiewaarden van dalspiegels ganciclovir zijn vaak gebaseerd op de in vitro vastgestelde IC<sub>50</sub> van 0,1-2,0 mg/l.(7,8)

Perrottet et al.(18) hebben een review geschreven waarin verschillende patiëntengroepen zijn geïncludeerd die behandeld zijn met valganciclovir en ganciclovir iv. De dosering valganciclovir varieerde van 360 mg eenmalig tot 2 dd 900 mg met dalspiegels variërend van <0,3 tot  $1,7 \pm 0,9$  mg/l en topspiegels variërend van  $3,0 \pm 0,8$  tot  $8,8 \pm 2,4$  mg/l. De iv doseringen varieerden van 3 dd 1 mg/kg tot 3 dd 5 mg/kg, met gerapporteerde dalspiegels tussen <0,2 en  $2,9 \pm 2,2$  mg/L en topspiegels tussen  $1,8 \pm 0,4$  en 4,8-24,1 mg/L.

### Profylaxe



# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

Wiltshire et al.(2) hebben in hun prospectieve gerandomiseerde dubbel-blinde studie 372 transplantatie patiënten geïncubeerd die profylactisch gedurende 100 dagen valganciclovir of ganciclovir oraal toegediend kregen voor CMV infecties na een solide orgaan transplantatie. Er werd 1-3 uur, 5-12 uur en ongeveer 24 uur na toediening een ganciclovirspiegel afgenomen. O.b.v. logistische regressie is berekend dat een  $AUC_{0-24 \text{ uur}} > 50 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  op dag 100 na transplantatie (einde profylaxe) een kans geeft van 1,3% geeft voor het ontwikkelen van een viremie, terwijl dit bij een  $AUC_{0-24 \text{ uur}}$  van  $25 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  8x hoger is. Op 4 maanden na transplantatie (3 weken na staken therapie) was deze kans 20% en 10% bij een  $AUC_{0-24 \text{ uur}}$  van respectievelijk  $33 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$  en  $50 \mu\text{g} \cdot \text{h/ml}$ . Echter, op 6 maanden en 1 jaar na transplantatie was er geen verschil in de incidentie van CMV infectie, ongeacht de mate van blootstelling tijdens de profylaxe behandeling. Deze resultaten worden vaak aangehaald in de literatuur.

Horvatits et al.(9) hanteerden als streefwaarde bij anure IC patiënten die continue venoveneuze hemodiafiltratie (CVVHDF) ondergingen en ganciclovir iv kregen bij een (vermoeden op een) CMV infectie een  $AUC_{0-24 \text{ h}} > 50 \text{ mg} \cdot \text{h/l}$  en een serum dalspiegel van  $> 2 \text{ mg/L}$  bij de simulatie van doseringen met het door hen ontwikkelde PK-model. Er wordt niet aangegeven waar de  $2 \text{ mg/L}$  op gebaseerd is.

Fishman et al.(13) vonden geen relatie tussen de dosering of duur van de behandeling met ganciclovir iv/per os en de effectiviteit van de behandeling of het ontstaan van een CMV relapse in hun prospectieve studie in solide orgaan-transplantatie patiënten ( $n=69$ ). Hiervan kregen 25 patiënten ganciclovir als therapie en 44 als profylaxe. De dosering werd vastgesteld o.b.v. de nierfunctie. In de groep die therapeutisch werd behandeld was de gemiddelde serum topspiegel  $9,00 \text{ mg/L}$  en de gemiddelde dalspiegel  $2,65 \text{ mg/L}$ . In de groep die profylactisch werd behandeld was de gemiddelde topspiegel  $7,98 \text{ mg/L}$  en de gemiddelde dalspiegel  $3,03 \text{ mg/L}$ . Omwille van datavergelijking (maar ondanks dat de auteurs geen literatuur over concentratie-effect relaties bij therapie en profylaxe met ganciclovir iv vonden) hanteerden zij een referentiewaarde van  $0,31-1,63 \text{ mg/L}$  voor de dalspiegel (profylaxe en therapie). Deze referentiewaarde baseerden zij op de IC50 en MIC waarden bij veel voorkomende CMV isolaten.

Tot slot, zagen zij geen toxiciteit in het geval van hoge ganciclovir dalspiegels ( $3-8 \text{ mg/L}$ ).

Piketty et al.(19) zagen in hun prospectieve studie bij 14 aids patiënten die ganciclovir oraal (valganciclovir was toen nog niet op de markt) als onderhoudstherapie (profylaxe) na een acute CMV retinitis toegediend kregen een niet-significante trend in de gemiddelde tijd tot progressie (groei van laesies of het toenemen van het aantal laesies) en een plasma dalspiegel  $<$  of  $> 0,6 \text{ mg/L}$ . Eerder werd door dezelfde onderzoeksgroep prospectief een relatie aangetoond tussen spiegels en effectiviteit bij de *behandeling* van CMV retinitis in 15 AIDS patiënten die ganciclovir iv kregen toegediend.(10) Zie verder onder 'Therapeutische behandeling' hieronder.

In de prospectieve PK studie van Peled et al.(3) uitgevoerd in een cohort van 13 kinderen (mediane leeftijd 7,3 jaar, IQR 2,2-11,6 jaar) die een solide-orgaan transplantatie hadden ondergaan en ter profylaxe van een CMV infectie valganciclovir ( $17 \text{ mg/kg}$  1 dd, max  $900 \text{ mg/keer}$ ) per os kregen toegediend. De mediane  $AUC_{0-24 \text{ h}}$  in



# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

plasma was 21 mg\*h/L (IQR 17,1-39,8 mg\*h/L); 10 patiënten (77%) behaalden een  $AUC_{0-24} < 40$  mg\*h/L (de referentiewaarde was gesteld op 40-50 mg\*h/L). Echter, geen CMV viremie of ziekte werd gezien tijdens de studieperiode (3 maanden in standaard-risico patiënten en 6 maanden in hoog-risico patiënten) in de gehele populatie.

Perrottet et al. (5) bekeken in hun prospectieve observationele studie de farmacokinetiek van 65 volwassen (mediane leeftijd 55 (range 18-70) jaar) solide orgaantransplantatie patiënten die valganciclovir voornamelijk ter profylaxe kregen (85%). De ganciclovir klaring was goed voorspelbaar o.b.v. de GFR, het geslacht en het soort transplantatie. Het verdelingsvolume werd bepaald door het lichaamsgewicht en geslacht. De interpatient variabiliteit was 26% en 20% voor de klaring en respectievelijk het verdelingsvolume. Ook vonden zij geen significante relatie tussen ganciclovir blootstelling (AUC) of dalspiegels en effect van de profylaxe. Daaruit concludeerden de auteurs dat het routinematig uitvoeren van TDM niet noodzakelijk is gezien de goede voorspelbaarheid van de farmacokinetiek o.b.v. deze covariaten.

### Therapeutische behandeling

Piketty et al. (10) hebben prospectief een relatie aangetoond tussen spiegels en effectiviteit bij de behandeling van CMV retinitis in 15 AIDS patiënten die 2 dd 5 mg/kg ganciclovir iv kregen toegediend. Falen van de behandeling werd gedefinieerd als geen fundoscopische verbetering binnen 3 weken na start van de behandeling. Er werden een dalspiegel (n=24) vlak voor toediening en een topspiegel (n=6) een kwartier na inlopen van het infuus (1 uur inlooptijd) afgenomen (plasma). De gemiddelde dal- en topspiegels waren  $0,6 \pm 0,3$  mg/L en respectievelijk  $7,2 \pm 2,4$  mg/L. Vijftien dalspiegels van 12 van de 15 patiënten waren  $< 0,6$  mg/L. Bij 6 van deze 12 patiënten was een dalspiegel  $< 0,6$  mg/L geassocieerd met therapiefalen. Na dosisverhoging (12,0-15,4 mg/kg), met als resultaat een dalspiegel  $> 0,6$  mg/L, werd vervolgens bij 4 van deze 6 patiënten verbetering gezien, zonder tekenen van hematologische toxiciteit door deze hogere dosis. Bij de drie patiënten met spiegels  $> 0,6$  mg/L werd wel verbetering gezien.

Echter, Erice et al.(20) zijn er niet in geslaagd om deze relatie aan te tonen bij immuungecompromitteerde patiënten met pneumonitis of retinitis. Zij includeerden 31 patiënten die 3dd 2,5 mg/kg ganciclovir iv toegediend kregen. De gemiddelde top- en dalspiegels bij responders waren resp. 3,80 en 0,70 mg/L. Bij patiënten zonder progressie waren de gemiddelde top- en dalspiegel resp. 5,38 en 0,73 mg/L. Bij de non-responders waren de gemiddelde top- en dalspiegel resp. 5,15 en 0,43 mg/L. Zowel de top- als de dalspiegels tussen de verschillende groepen waren niet significant verschillend.

Opvallend is dat er regelmatig wordt verwezen voor referentiewaardes van top- en dalspiegels ganciclovir naar de prospectieve studie van Fletcher et al.(14) waarin 6 patiënten zijn geïnccludeerd, waarvan 1 AIDS patiënt en 5 beenmergtransplantatiepatiënten met CMV retinitis of pneumonitis. Patiënten kregen 2 of 3 dd 2,5 mg/kg lichaamsgewicht ganciclovir iv en haalden daarbij Cmax-spiegels van 4,75-6,20 mg/L en dalspiegels van 0,25 – 0,63 mg/L. Deze Cmax-spiegels zijn geschat op basis van spiegels die 15 minuten na toediening (infusieduur 1



# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

uur) zijn afgenomen. De topspiegels van 15 min. na toediening waren 3,93-4,45 mg/L. Deze studie beschrijft de PK van ganciclovir in deze patiëntengroep en is niet opgezet om de correlatie tussen spiegels en effectiviteit/toxiciteit aan te tonen.

In diverse literatuur (4,21) wordt als onderbouwing voor een ganciclovir streefwaarde van de  $AUC_{0-24 \text{ uur}}$  en een  $AUC_{0-12 \text{ uur}}$  van 40-60 mg\*h/L ter preventie van en respectievelijk ter behandeling van een CMV infectie (ergo, een verdubbeling van de dosering bij therapie) verwezen naar het artikel van Wiltshire et al.(2). Echter, daarin is alleen een streefwaarde bij profylaxe vastgesteld. Het is onduidelijk waar deze verdubbeling van de ganciclovir dosering bij therapie op gebaseerd is.

Launay et al.(22) hebben een prospectieve PK studie uitgevoerd bij 10 solide orgaan- en stamcel transplantatie patiënten (leeftijd 6 maanden – 18 jaar) die iv ganciclovir kregen voor een CMV infectie. De mediane  $AUC_{0-24 \text{ uur}}$  was 22,9 mg\*h/L wat significant lager was dan de door hun aangehouden streefwaarde van 40-50 mg\*h/L. Desondanks werd de viremie ondetecteerbaar in 8 van de 10 patiënten.

Uit een retrospectieve, single-center studie naar de rationale van TDM bij de iv behandeling van CMV infecties met ganciclovir bleek geen relatie te zijn tussen dal- en topspiegels en effectiviteit of toxiciteit.(12) Als referentiewaarde werden de ranges 1,0-3,0 mg/l en 3,0-12,5 mg/l gehanteerd voor de dal- en respectievelijk topspiegels. De auteurs suggereren dat het ontbreken van deze relaties mogelijk komt door de potente antivirale werking van ganciclovir waardoor de inhibitie van CMV replicatie al bij lage concentraties plaats vindt. Deze studie bevestigt de resultaten van anderen.(17,23)

### Toxiciteit

Hoge doseringen (val)ganciclovir kunnen gepaard gaan met hematologische toxiciteit (neutropenie, anemie), neurotoxiciteit en hepatotoxiciteit.(1)

In de literatuur is geen eenduidige concentratie-toxiciteit relatie gevonden. In de studie van Fletcher et al.(14) ontwikkelde 1 van de 6 patiënten neutropenie onder ganciclovir. De patiënt had een topspiegel van 4 mg/L en een dalspiegel van <0,25 mg/L. De topspiegel van de gehele groep lag tussen de 4,8-6,2 mg/L en de dalspiegel tussen <0,25-0,6 mg/L. Er werd geen correlatie gevonden tussen neutropenie en spiegels. Erice et al.(20) includeerden 11 beenmergtransplantatiepatiënten, maar vonden geen correlatie tussen ganciclovir spiegels en neutropenie. De gemiddelde top- en dalspiegel was 3,9 mg/L en resp. 0,7 mg/L. Andere onderzoekers vonden tevens geen correlatie tussen dal- en topspiegels of blootstelling van ganciclovir en toxiciteit.(2,12,13,24) Daarentegen vonden Padulles et al.(25) een verschil in incidentie van anemie tussen de patiënten met een ganciclovir  $AUC >50 \text{ mg*h/l}$  (51,9%) (n=14/29 metingen) en bij patiënten met een  $AUC$  onder of binnen de referentiewaarde van 40-50 mg\*h/l (26,6%) (n=31/128 metingen). De studie van Billat et al.(15) vond een relatie tussen een hogere ganciclovirtrifosfaat concentratie (intracellulair) en het optreden van ernstige neutropenie.



# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

### Achtergrondinformatie

#### **Farmacokinetiek**

De prodrug valganciclovir wordt na absorptie vrijwel volledig omgezet in ganciclovir door esterasen in de darm en in de lever. De biologische beschikbaarheid van ganciclovir uit vangalciclovir is ong. 60%. Ganciclovir wordt niet gemetaboliseerd. Ganciclovir wordt in de cel omgezet in het actieve ganciclovirtrifosfaat via door het virus geïnduceerde fosfotransferase. De plasma-eiwitbinding van ganciclovir bedraagt 1 – 2%. Het gehalte in de cerebrospinale vloeistof kan variëren van 24 tot 67% van de plasmaconcentratie. Het verdeelvolumen is 0,54 – 0,87 l/kg lichaamsgewicht. Ong. 90% wordt in 24 uur in onveranderde vorm uitgescheiden met de urine. De plasmahalfwaardetijd is 2,7 – 4 uur bij volwassenen met een normale nierfunctie en de intracellulaire halfwaardetijd is ten minste 24 uur.(1)

#### *Invloed van voedsel*

Wanneer valganciclovir samen met voedsel werd toegediend in de aanbevolen dosis van 900 mg werden hogere waarden gezien in zowel de gemiddelde ganciclovir AUC (ongeveer 30 %) als de gemiddelde ganciclovir C<sub>max</sub>-waarden (ongeveer 14 %) dan in nuchtere toestand. Ook neemt de interindividuele variatie in de blootstelling aan ganciclovir af wanneer valganciclovir met voedsel wordt ingenomen. In klinische studies is valganciclovir uitsluitend met voedsel toegediend. Daarom wordt aanbevolen valganciclovir met voedsel in te nemen.(26)

#### *Effect van nierfunctie*

Omdat ganciclovir volledig renaal wordt geklaard, correleert de nierfunctie met de klaring en dient de dosering aangepast te worden aan de nierfunctie.(1)

Voor de doseringsrichtlijnen van (val)ganciclovir bij volwassenen en kinderen met nierfunctiestoornissen wordt verwezen naar het Informatorium Medicamentorum en respectievelijk het Kinderformularium (1,27).

#### *Invloed van de leverfunctie*

De veiligheid en werkzaamheid van valganciclovir is niet onderzocht bij patiënten met een verminderde leverfunctie. Een verminderde leverfunctie zou geen effect moeten hebben op de farmacokinetiek van ganciclovir omdat het renaal wordt uitgescheiden en daarom kan er geen specifiek doseringsadvies worden gegeven.(26)



# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

### *Farmacogenetica*

Er zijn geen gegevens bekend over farmacogenetica van (val)ganciclovir.

### **Interacties**

Bij combinatie met zidovudine is het risico op anemie en neutropenie verhoogd. Ganciclovir verhoogt de biologische beschikbaarheid van didanosine.(1)

### **Farmacokinetische parameters**

Ganciclovir(1,28)

	Cl (l/kg/uur)	Vd (l/kg)	t <sub>1/2</sub> (uur)	Eiwitbinding (%)
Volwassenen	0,2 ± 0,048	0,74 ± 0,15	3,5 ± 0,9	1-2
Kinderen	0,3	0,64 ± 0,22	2,4 ± 0,7	1-2

### **Populatiemodellen**

Er zijn in de literatuur diverse PK-modellen te vinden van (val)ganciclovir (9,15,29–32).

MW\Pharm model (val-)ganciclovir(28)

	Vd (L/kgLbmc)	Kelm (uur <sup>-1</sup> )	Kelr (uur <sup>-1</sup> /(ml/min/1,73m <sup>2</sup> ))	F_po	Ka_po (uur <sup>-1</sup> )	Tlag_po (uur)
Volwassenen	0,74 ± 0,15	0,023 ± 0,1	0,0021 ± 0,001	0,6 ± 0,15	0,895 ± 0,464	0,825 ± 1,54

1. KNMP. Informatorium Medicamentorum. 2020.
2. Wiltshire H, Paya C V., Pescovitz MD, Humar A, Dominguez E, Washburn K, et al. Pharmacodynamics of oral ganciclovir and valganciclovir in solid organ transplant recipients. *Transplantation*. 2005;79(11):1477–83.





# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

3. Peled O, Berkovitch M, Rom E, Bilavsky E, Bernfeld Y, Dorfman L, et al. Valganciclovir Dosing for Cytomegalovirus Prophylaxis in Pediatric Solid-organ Transplant Recipients: A Prospective Pharmacokinetic Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(8):745–50.
4. Stockmann C, Roberts JK, Knackstedt ED, Spigarelli MG, Sherwin CMT. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ganciclovir and valganciclovir in children with cytomegalovirus infection. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2015;11(2):205–19.
5. Perrottet N, Csajka C, Pascual M, Manuel O, Lamothe F, Meylan P, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir in solid-organ transplant recipients receiving oral valganciclovir. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(7):3017–23.
6. Chu F, Kiang CH, Sung ML, Huang B, Reeve RL, Tarnowski T. A rapid, sensitive HPLC method for the determination of ganciclovir in human plasma and serum. *J Pharm Biomed Anal.* 1999;21(3):657–67.
7. Smee DF, Martin JC, Verheyden JPH, Matthews TR. Anti-Herpesvirus Activity of the Acyclic Nucleoside DHPG. *Antimicrob Agents Chemother.* 1983;23(5):676–82.
8. Mar E, Cheng Y, Huang E. Effect of 9-(1,3-Dihydroxy-2-Propoxymethyl)Guanine on Human Cytomegalovirus Replication In Vitro. 1983;24(4):518–21.
9. Horvatits T, Kitzberger R, Drolz A, Zauner C, Jäger W, Böhmendorfer M, et al. Pharmacokinetics of ganciclovir during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):94–101.
10. Piketty C, Bardin C, Gilquin J, Mahe V, Kazatchkine MD, Chast F. Low Plasma Concentrations Achieved with Conventional Schedules of Administration of Ganciclovir in Patients with AIDS. *J Infect Dis.* 1996;174(1):188–90.
11. Stichting Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK). Het Kinderformularium [Internet]. 2016. Available from: <https://www.kinderformularium.nl/>
12. Ritchie BM, Barreto JN, Barreto EF, Crow SA, Dierkhising RA, Jannetto PJ, et al. Relationship of ganciclovir therapeutic drug monitoring with clinical efficacy and patient safety. *Antimicrob Agents Chemother.* 2019;63(3):1–10.
13. Fishman JA, Doran MT, Volpicelli SA, Cosimi AB, Flood JG, Rubin RH. Dosing of intravenous ganciclovir for the prophylaxis and treatment of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation.* 2000;69(3):389–94.
14. Fletcher C, Sawchuk R, Chinnock B, de Miranda P, Balfour HH. Human pharmacokinetics of the antiviral drug DHPG. *Clin Pharmacol Ther.* 1986;40(3):281–6.
15. Billat PA, Woillard JB, Essig M, Sauvage FL, Picard N, Alain S, et al. Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: Is there an association with haematological toxicity? *J Antimicrob Chemother.* 2016;71(2):484–9.
16. Perrottet N, Decosterd LA, Meylan P, Pascual M, Biollaz J, Buclin T. Valganciclovir in adult solid organ transplant recipients: pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics and clinical interpretation of plasma concentration measurements. *Clin Pharmacokinet.* 2009;48(6):399–418.



# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

17. Scott JC, Partovi N, Ensom MHH. Ganciclovir in Solid Organ Transplant Recipients. 2004;68–77.
18. Perrottet N, Decosterd LA, Meylan P, Pascual M, Biollaz J, Buclin T. Valganciclovir in Adult Solid Organ. Perrottet N, Decosterd LA, Meylan P, Pascual M, Biollaz J, Buclin T. Valganciclovir in Adult Solid Organ. Clin Pharmacokinet. 2009;48(6):399–418. an. Clin Pharmacokinet. 2009;48(6):399–418.
19. Piketty C, Bardin C, Gilquin J, Gairard A, Kazatchkine MD, Chast F. Monitoring plasma levels of ganciclovir in AIDS patients receiving oral ganciclovir as maintenance therapy for CMV retinitis. Clin Microbiol Infect. 2000;6(3):117–20.
20. Erice A, Jordan MC, Chace BA, Fletcher C, Chinnock BJ, Balfour HHJ. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in transplant recipients and other immunocompromised hosts. JAMA. 1987;257(22):3082–7.
21. Åsberg A, Bjerre A, Neely M. New algorithm for valganciclovir dosing in pediatric solid organ transplant recipients. Pediatr Transplant. 2014;18(1):103–11.
22. Launay E, Théoret Y, Litalien C, Duval M, Alvarez F, Lapeyraque AL, et al. Pharmacokinetic profile of valganciclovir in pediatric transplant recipients. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(4):405–7.
23. Giménez E, Solano C, Azanza JR, Amat P, Navarro D. Monitoring of trough plasma ganciclovir levels and peripheral blood cytomegalovirus (CMV)-specific CD8+ T cells to predict CMV DNAemia clearance in preemptively treated allogeneic stem cell transplant recipients. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(9):5602–5.
24. Campos F, Pou L, Pascual C. Serum monitoring of ganciclovir. TDM. 1993;15(2):156.
25. Padullés A, Colom H, Bestard O, Melilli E, Sabé N, Rigo R, et al. Contribution of population pharmacokinetics to dose optimization of ganciclovir-valganciclovir in solid-organ transplant patients. Antimicrob Agents Chemother. 2016;60(4):1992–2002.
26. BV RN. SmPC Valcyte. 2018.
27. Stichting Nederlands Kenniscentrum voor Farmacotherapie bij Kinderen (NKFK). Het Kinderformularium. 2016.
28. Micromedex. 21-03-2016.
29. Pescovitz MD, Ettenger RB, Strife CF, Sherbotie JR, Thomas SE, McDiarmid S, et al. Pharmacokinetics of oral valganciclovir solution and intravenous ganciclovir in pediatric renal and liver transplant recipients. Transpl Infect Dis. 2010;12(3):195–203.
30. Zhou XJ, Gruber W, Demmler G, Jacobs R, Reuman P, Adler S, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. Antimicrob Agents Chemother. 1996;40(9):2202–5.
31. Yuen GJ, Drusano GL, Fletcher C, Capparelli E, Connor JD, Lalezari JP, et al. Population differences in ganciclovir clearance as determined by nonlinear mixed-effects modelling. Antimicrob Agents Chemother. 1995;39(10):2350–2.
32. Wiltshire H, Hirankarn S, Farrell C, Paya C, Pescovitz MD, Humar A, et al. Pharmacokinetic profile of ganciclovir after its oral administration and from its prodrug, valganciclovir, in solid organ transplant



# THERAPEUTIC DRUG MONITORING

## Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers Werkgroep TTF

recipients. Clin Pharmacokinet. 2005;44(5):495–507.

### **Colofon**

Aan deze richtlijn hebben meegewerkt: L. Koedood, N.G.L. Jager en Y.A. Bijleveld onder auspiciën van de werkgroep TTF van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, mei 2020.

---