

- 16 Jacobson P, Rogosheske J, Barker JN, et al. Relationship of mycophenolic acid exposure to clinical outcome after hematopoietic cell transplantation. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78:486-500.
- 17 Informatorium Medicamentorum 2006. Den Haag: Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie; 2006. p. 655-6.
- 18 Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, et al. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med.* 2005;353:2219-28.
- 19 van Hest RM, Mathot RA, Pescovitz MD, et al. Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17:871-80.
- 20 van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, et al. A randomized double-blind, multicenter plasma concentration controlled study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation.* 1999;68:261-6.
- 21 Kiberd BA, Lawen J, Fraser AD, et al. Early adequate mycophenolic acid exposure is associated with less rejection in kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4:1079-83.
- 22 van Hest RM, Hesselink DA, Vulto AG, et al. Individualization of mycophenolate mofetil dose in renal transplant recipients. *Expert Opin Pharmacother.* 2006;7:361-76.
- 23 Streit F, Shipkova M, Armstrong VW, et al. Validation of a rapid and sensitive liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for free and total mycophenolic acid. *Clin Chem.* 2004;50:152-9.
- 24 Premaud A, Rousseau A, Le Meur Y, et al. Comparison of liquid chromatography-tandem mass spectrometry with a commercial enzyme-multiplied immunoassay for the determination of plasma MPA in renal transplant recipients and consequences for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2004;26:609-19.
- 25 Le Guellec C, Bourgoin H, Buchler M, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimation of mycophenolic acid concentrations in stable renal transplant patients. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43:253-66.
- 26 van Gelder T, Shaw LM. The rationale for and limitations of therapeutic drug monitoring for mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplantation.* 2005;80:S244-53.
- 27 Hazzan M, Labalette M, Copin MC, et al. Predictive factors of acute rejection after early cyclosporine withdrawal in renal transplant recipients who receive mycophenolate mofetil: results from a prospective, randomized trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:2509-16.
- 28 Le Meur Y, Büchler M, Lavaud S, et al. Therapeutic drug monitoring of MMF: a randomized multicenter study comparing concentration controlled versus fixed dose in kidney transplant recipients. *World Transplant Congress 2007; Boston, Verenigde Staten.* Abstract 820.
- 29 van Gelder T, Tedesco Silva H, de Fijter H, et al. A prospective, randomised study comparing fixed dose vs concentration controlled MMF regimens for de novo patients following renal transplantation (the FDCC trial). *World Transplant Congress 2007; Boston, Verenigde Staten.* Abstract 819.

NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

Principes en voor- en nadelen van fase-0-onderzoek

Toine Egberts

De klassieke volgorde in het klinische deel van de geneesmiddelontwikkeling is fase-I-studies, fase-II-studies en fase-III-studies, waarna registratie kan plaatsvinden door de daartoe bevoegde autoriteiten. Na registratie wordt het proces van geneesmiddevaluatie en -beoordeling voortgezet met onder andere fase-IV-studies. In toenemende mate wordt geneesmiddelontwikkeling minder efficiënt, duurder en langduriger, hetgeen zorgwekkend kan zijn aangezien dit de beschikbaarheid van effectieve therapieën kan vertragen of zelfs kan stoppen. Minder dan 10% van de moleculen die in fase I getest worden, bereikt uiteindelijk de eindstreep van registratie.

Er is daarom behoefte aan efficiëntere strategieën in het proces van geneesmiddelontwikkeling. Een dergelijke strategie is het zogenaamde fase-0-onderzoek. Fase-0-onderzoeken worden vroeg in fase I uitgevoerd, voorafgaand aan de dosisescalatie- en veiligheidsstudies. Fase-0-studies hebben geen therapeutische bedoeling. Het nieuwe geneesmiddel wordt in een zeer lage dosering (*microdose*) gedurende een korte periode toegediend aan een kleine groep vrijwilligers of patiënten, met als doel te bestuderen of de farma-

cokinetische en farmacodynamische profielen voldoen. Daarmee kan het preklinische onderzoek wellicht verkort worden en kan een betere selectie plaatsvinden van moleculen die het fase-I-onderzoek ingaan. Gezien de zeer lage doseringen die gebruikt worden, zijn zeer gevoelige bioanalysemethoden nodig. Inmiddels hebben de FDA en het EMEA richtlijnen ontwikkeld die de toepassing van fase-0-onderzoek mogelijk maken.

De auteurs geven een overzicht van de grondbeginselen van fase-0-onderzoek en beschouwen de potentiële voor- en nadelen ervan. Zij achten het belangrijk kritisch te monitoren of de verwachtingen van fase-0-onderzoek (een efficiëntere en goedkopere ontwikkeling van effectieve en veilige geneesmiddelen) waargemaakt worden. Daarnaast is er behoefte aan andere strategieën om dit te realiseren, zoals nieuwe diermodellen met gehumaniseerde biotransformatiesystemen en geneesmiddeltransporters, die bovendien gelijken op de humane pathofysiologie.

Marchetti S, Schellens JH. The impact of FDA and EMEA guidelines on drug development in relation to phase 0 trials. *Br J Cancer.* 2007;97(5):577-81.