

Populatiefarmacokinetische meta-analyse van mycofenolzuur bij niertransplantatiepatiënten

Onderzoek naar oorzaken van de variabiliteit in blootstelling aan mycofenolzuur ter optimalisering van de dosis mycofenolaat mofetil

Reinier M. van Hest^{a*}, Ron A.A. Mathot^a, Mark D. Pescovitz^b, Robert Gordon^c, Richard D. Mamelok^d, Teun van Gelder^{ae} en Arnold G. Vulto^a

^a Apotheek, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

^b Department of Surgery, Indiana University Medical Center, Verenigde Staten.

^c Roche Laboratories, Verenigde Staten.

^d Mamelok Consulting, Palo Alto, Verenigde Staten.

^e Interne Geneeskunde, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam.

* Correspondentie: r.vanhest@erasmusmc.nl.

Kernpunten

- De farmacokinetiek van mycofenolzuur kent sterke inter- en intra-individuele variabiliteit; de oorzaken ervan zijn onduidelijk.
- Deze populatiefarmacokinetische meta-analyse laat zien dat nierfunctie, albumineconcentratie en ciclosporinedalspiegel de blootstelling aan mycofenolzuur significant beïnvloeden.
- Een verandering in nierfunctie of plasma-albumineconcentratie is een indicatie voor *therapeutic drug monitoring* om te controleren of de blootstelling aan mycofenolzuur boven 30 mg·l⁻¹·h ligt.
- Wanneer mycofenolaat mofetil gecombineerd wordt met ciclosporine, kan een startdosering van tweemaal daags mycofenolaat mofetil 1500 mg, in plaats van tweemaal daags 1000 mg, de klinische uitkomst mogelijk verbeteren.

Mycofenolaat mofetil is een prodrug van mycofenolzuur dat als immunosuppressivum succesvol wordt toegepast ter preventie van acute afstoting na solide orgaantransplantatie [1]. Mycofenolzuur wordt snel en vrijwel compleet geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal, is sterk aan albumine gebonden (de vrije fractie is 2-3%) en wordt door uridineglucuronosyltransferase gemetaboliseerd tot de farmacologisch niet actieve fenolische mycofenolzuurglucuronide. Mycofenolzuurglucuronide kan worden uitgescheiden in de gal, waardoor een enterohepatische kringloop ontstaat [1].

De standaarddosering van mycofenolaat mofetil voor volwassen niertransplantatiepatiënten is tweemaal daags 1 g. Aangetoond is dat het risico op een acute afstotingsreactie groter is naarmate de blootstelling aan mycofenolzuur, in termen van oppervlakte onder de concentratie-tijd-curve (AUC₀₋₁₂), kleiner is dan 30 mg·l⁻¹·h [2]. Deze blootstelling wordt niet bij iedere patiënt bereikt met tweemaal daags 1 g mycofenolaat mofetil. Dat komt door de grote interindividuele variabiliteit (de AUC₀₋₁₂ van mycofenolzuur varieert van 10 tot 100 mg·l⁻¹·h na 1 g mycofenolaat mofetil), de stijgende blootstelling aan mycofenolzuur in de tijd en de invloed van comediatie [1]. Een geïndividualiseerde mycofenolaat-mofetildosis

Abstract

Explaining variability in mycophenolic acid exposure to optimize mycophenolate mofetil dosing: a population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients

Objective and design

Large between- and within-patient variability has been observed in the pharmacokinetics of mycophenolic acid. However, conflicting results have been reported about the influence of patient characteristics that explain the variability in mycophenolic acid exposure. This population pharmacokinetic meta-analysis of mycophenolic acid in renal transplant recipients was performed to explore the determinants of total mycophenolic acid exposure.

Methods

13,346 mycophenolic acid concentration-time data points from 468 renal transplant patients who participated in six clinical studies were combined and analyzed retrospectively. Sampling occasions ranged from day 1 after transplantation to 10 years after transplantation. Concentration-time data were analyzed with nonlinear mixed effect modelling.

Results

Exposure to total mycophenolic acid, as determined by mycophenolic acid clearance, significantly increased with improving renal function and increasing plasma albumin level as well as with decreasing ciclosporine pre-dose levels ($p < 0.001$). These variables could explain 18% of the between- and 38% of the within-patient variability in mycophenolic acid exposure. Differences in mycophenolic acid exposure between patients with or without delayed graft function are likely to be caused by the effect of renal function on mycophenolic acid exposure.

Conclusion

The clinical implication is that a change in renal function or plasma albumin level provides an indication for therapeutic drug monitoring as mycophenolic acid exposure may be altered. Patients in whom ciclosporine and mycophenolate mofetil are combined may need higher mycophenolate mofetil doses especially during the early phase post-transplant than currently recommended for optimal mycophenolic acid exposure.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(9):208-211

Dit artikel is een bewerking van: van Hest RM, Mathot RA, Pescovitz MD, Gordon R, Mamelok RD, van Gelder T. 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(3):871-80.

is dus noodzakelijk om bij iedere niertransplantatiepatiënt de optimale mycofenolzuurblootstelling te bereiken.

Door de oorzaken van de variabele blootstelling aan mycofenolzuur te achterhalen, kan de mycofenolaat-mofetildosis op rationelere gronden geselecteerd worden. Eerdere farmacokinetische studies hebben reeds verschillende oorzaken onderzocht, maar hadden onvoldoende onderscheidend vermogen en sommige corrigeerden niet op adequate wijze voor *confounders*. Hierdoor is onduidelijk of, en in welke mate, de onderzochte oorzaken de blootstelling aan mycofenolzuur beïnvloeden [3-7].

Het doel van dit onderzoek is met behulp van een populatiefarmacokinetische meta-analyse de oorzaken van de variabiliteit in de blootstelling aan mycofenolzuur te onderzoeken, teneinde de oorzaken te selecteren die als rationele basis kunnen dienen voor de selectie van een geïndividualiseerde mycofenolaat-mofetildosis die bij zo veel mogelijk niertransplantatiepatiënten zal leiden tot de optimale blootstelling aan mycofenolzuur.

Methoden

Het onderzoek betreft een retrospectieve, populatiefarmacokinetische meta-analyse van gegevens die afkomstig zijn uit zes reeds eerder uitgevoerde studies [2, 7-10; één studie is nog niet gepubliceerd]. De gegevens zijn beschikbaar gesteld door Roche Laboratoria (Verenigde Staten) en zonder verdere selectie gepoold in één dataset. De mycofenolzuurconcentratie in het plasma werd in alle zes geïnccludeerde studies bepaald met hogedrukvlloeistofchromatografie. De gegevens zijn afkomstig van 468 niertransplantatiepatiënten van wie plasmamonsters zijn afgenomen op verschillende momenten na transplantatie tussen dag 1 en jaar 10. Het aantal plasmamonsters dat per patiënt tijdens een doseringsinterval is afgenomen, varieert van 1 tot 10. Daarnaast werden opgenomen gegevens met betrekking tot patiëntkarakteristieken, klinisch-chemische parameters, gebruik van comedicatie en de aanwezigheid van comorbiditeit. Alle gegevens werden tegelijk geanalyseerd met *nonlinear mixed effects modeling*.

In het eerste deel van de analyse zijn verschillende compartimentele modellen getest om de farmacokinetiek van mycofenolzuur te beschrijven in termen van absorptiesnelheid (k_a), centraal en perifeer verdelingsvolume (V), klaring (CL) en intercompartimentele klaring (Q), inclusief de inter- en intra-individuele variabiliteit. In het tweede deel zijn in een zogenaamde covariate analyse de oorzaken van de variabiliteit onderzocht door correlaties te testen tussen farmacokinetische parameters en patiëntkarakteristieken, klinisch-chemische parameters, gebruik van comedicatie en aanwezigheid van comorbiditeit. Relaties werden eerst getest in een univariate analyse, waarbij significantie werd getest met de *likelihood ratio test*. In tweede instantie zijn alle significante relaties getest in een multivariate analyse (*backward elimination procedure*). Tijdens de covariate analyse is ook aandacht besteed aan zoge-

naamde tijdsafhankelijke covariabelen, waarbij er mee rekening wordt gehouden dat een verandering van een variabele niet bij elke patiënt hetzelfde effect hoeft te hebben op een farmacokinetische parameter [11].

Resultaten

De analyse omvatte 1894 concentratie-tijd-curves bestaande uit 13.346 plasmaconcentraties van mycofenolzuur (MPA) van 468 niertransplantatiepatiënten.

Het resultaat van het eerste deel van de analyse was een twee-compartimentenmodel met een *lag time* in de absorptiefase, die verder – evenals de eliminatiefase – volgens eersteordefarmacokinetiek verliep.

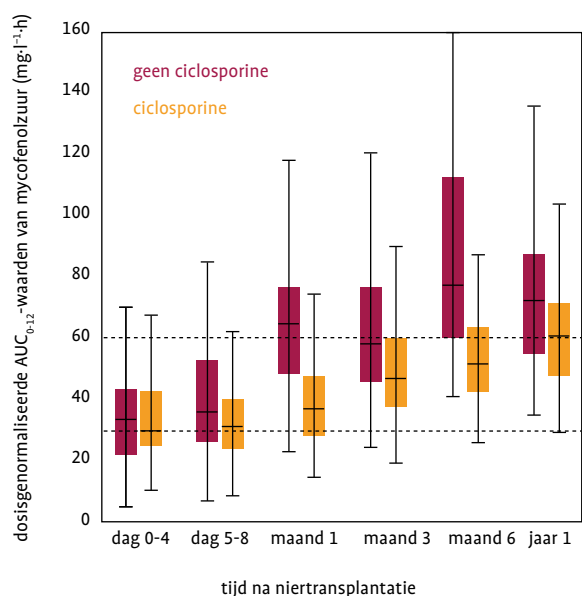
Na de multivariate analyse zijn significante correlaties gevonden tussen de klaring van mycofenolzuur (CL_{MPA}) en nierfunctie, uitgedrukt als de creatinineklaring (CL_{Cr}), albumineconcentratie en de ciclosporinedalspiegel (alle correlaties $p < 0,001$). Deze correlaties worden gerapporteerd als relaties met de AUC_{0-12} van mycofenolzuur (genormaliseerd naar mycofenolaat mofetil 1000 mg). De AUC_{0-12} van mycofenolzuur was hoger naarmate de nierfunctie beter was: de AUC_{0-12} was 36 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$ bij een CL_{Cr} van 20 ml/min en 45 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$ bij een CL_{Cr} van 65 ml/min. Naarmate de albumineconcentratie hoger was, was ook de AUC_{0-12} van mycofenolzuur hoger: 42 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$ bij een albumineconcentratie van 35 g/l en 48 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$ bij een albumineconcentratie van 42 g/l. Een lagere ciclosporinedalspiegel correleerde met een hogere AUC_{0-12} : 45 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$ bij een dalspiegel van 150 ng/ml en 43 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$ bij een dalspiegel van 225 ng/ml. Wanneer de genoemde veranderingen in nierfunctie, albumineconcentratie en ciclosporinedalspiegel tegelijk optraden, verdubbelde de AUC_{0-12} bijna van 31 naar 56 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$. Bij de ene patiënt kon echter een verandering in nierfunctie en albumineconcentratie een groot effect hebben op de CL_{MPA} terwijl bij een andere patiënt een effect totaal afwezig kon zijn ondanks dezelfde verandering. Dit blijkt uit de grote interindividuele variabiliteit die in de relaties tussen CL_{MPA} en nierfunctie en CL_{MPA} en albumineconcentratie geschat kon worden, van respectievelijk 66% en 112% ($p < 0,001$). In totaal verklaarden de gevonden relaties een bescheiden hoeveelheid (18%) van de interindividuele variabiliteit en een redelijke hoeveelheid (38%) van de intra-individuele variabiliteit in de CL_{MPA} . Ter vergelijking met de literatuur: in een studie door Kloft e.a. verklaarden lichaamslengte en CL_{Cr} 73% van de interindividuele variabiliteit in de klaring van carboplatine [12].

Effect van ciclosporine en *delayed graft function*

Figuur 1 geeft het verloop van de blootstelling aan mycofenolzuur in de tijd tussen patiënten die gelijktijdig behandeld werden met ciclosporine ($n = 144$ op dag 0-4 na transplantatie) en patiënten die niet gelijktijdig behandeld werden met ciclosporine ($n = 102$ op dag 0-4 na transplantatie). De patiënten die gelijktijdig ciclosporine

Figuur 1

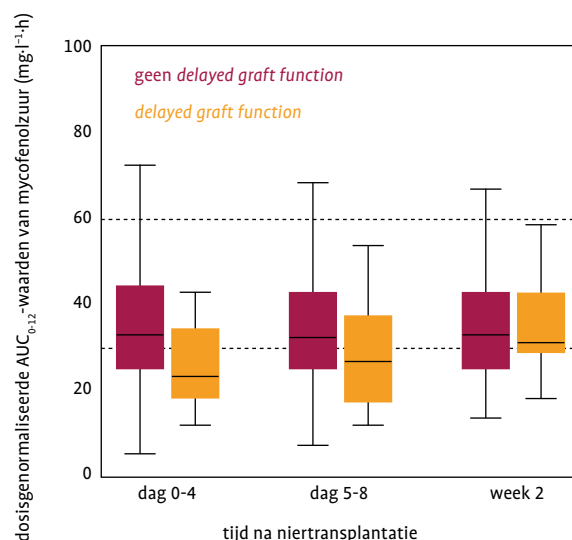
Dosisgenormaliseerde AUC_{0-12} van mycofenolzuur na niertransplantatie bij patiënten die gelijktijdig behandeld zijn met ciclosporine en bij patiënten die behandeld zijn zonder ciclosporine



De AUC_{0-12} -waarden zijn genormaliseerd naar mycophenolaat mofetil 1000 mg. De 'box' geeft het bovenste en het onderste kwartiel aan, de zwarte lijn in de 'box' geeft de mediaan aan. De 'whiskers' geven het 2,5- en het 97,5-percentiel aan. De gestippelde lijnen geven het therapeutisch raam weer van de AUC_{0-12} -waarden van mycophenolzuur tussen 30 en 60 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$ [1]. De blootstelling aan mycophenolzuur was significant verschillend tussen patiënten die gelijktijdig behandeld zijn met ciclosporine ($n = 144$ op dag 0-4 na transplantatie; gele box-whisker-plots) en patiënten die behandeld zijn zonder ciclosporine ($n = 102$ op dag 0-4 na transplantatie; rode box-whisker-plots): $p < 0,05$ op maand 1, 6 en 12. De blootstelling aan mycophenolzuur verschilde significant tussen beide groepen met $p < 0,01$ bij maand 3.

Figuur 2

Dosisgenormaliseerde AUC_{0-12} van mycofenolzuur gedurende de eerste twee weken na niertransplantatie bij patiënten zonder *delayed graft function* en bij patiënten met *delayed graft function*



De AUC_{0-12} -waarden zijn genormaliseerd naar mycophenolaat mofetil 1000 mg. De 'box' geeft het bovenste en het onderste kwartiel aan, de zwarte lijn in de 'box' geeft de mediaan aan. De 'whiskers' geven het 2,5- en het 97,5-percentiel aan. De gestippelde lijnen geven het therapeutisch raam weer van de AUC_{0-12} -waarden van mycophenolzuur tussen 30 en 60 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$ [1]. De blootstelling aan mycophenolzuur verschilde significant tussen patiënten zonder *delayed graft function* ($n = 212$ op dag 0-4 na transplantatie; gele box-whisker-plots) en patiënten met *delayed graft function* ($n = 34$ op dag 0-4 na transplantatie; rode box-whisker-plots): $p < 0,05$ op dag 0-4.

gebruikten, hadden een significant lagere voor dosis genormaliseerde AUC_{0-12} van mycophenolzuur dan de patiënten die niet werden blootgesteld aan ciclosporine gedurende de follow-up van de studie, met uitzondering van de eerste week. Op maand 1, 3, 6 en 12 na transplantatie hadden de patiënten die ciclosporine gebruikten een mediane voor dosis genormaliseerde AUC_{0-12} van mycophenolzuur van respectievelijk 36, 45, 52 en 56 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$, terwijl de patiënten die geen ciclosporine gebruikten, een mediane voor dosis genormaliseerde AUC_{0-12} van mycophenolzuur hadden van 65, 58, 77 en 72 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$. Deze getallen laten ook zien dat de blootstelling aan mycophenolzuur toeneemt in de tijd.

Tijdens de univariate analyse hadden patiënten met *delayed graft function* gedurende de eerste vier dagen na transplantatie een significant lagere mediane AUC_{0-12} van mycophenolzuur dan patiënten

bij wie het transplantaat direct functioneerde (23 respectievelijk 33 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$, $p < 0,001$, figuur 2). In de multivariate analyse was echter geen significant effect meer van *delayed graft function*, omdat de nierfunctie – als breder gedefinieerde variabele – het effect van *delayed graft function* op de blootstelling aan mycophenolzuur kon verklaren: de mediane CL_{Cr} was gedurende de eerste vier dagen na transplantatie 10 ml/min bij patiënten met *delayed graft function* en 23 ml/min bij patiënten zonder *delayed graft function* ($p < 0,001$). Hierna herstelde de nierfunctie zich (21 ml/min gedurende week 2 bij patiënten met *delayed graft function*) en daarmee ook het verschil in de AUC_{0-12} van mycophenolzuur tussen patiënten met en die zonder *delayed graft function*: 27 versus 33 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$ gedurende dag 5 tot 8 en 31 versus 33 $mg \cdot l^{-1} \cdot h$ gedurende week 2.

Beschouwing en conclusie

Om de oorzaken van de variabiliteit in de blootstelling aan mycofenolzuur te onderzoeken, is een populatiefarmacokinetische meta-analyse uitgevoerd met gegevens van 468 niertransplantatiepatiënten. De nierfunctie bleek een belangrijke determinant van de CL_{MPA} , waarbij de klaring lager was naarmate de nierfunctie beter was. Deze correlatie verklaart waarom patiënten met *delayed graft function* een lagere AUC_{0-12} van mycofenolzuur hebben in de eerste dagen na transplantatie dan patiënten zonder *delayed graft function* (figuur 2) [3]. Patiënten met *delayed graft function* hadden namelijk een significant slechtere nierfunctie gedurende die periode. De CL_{MPA} is hoger bij slechte nierfunctie als gevolg van acidose, uremie en accumulatie van mycofenolzuurglucuronide. Deze drie factoren verlagen de binding van mycofenolzuur aan albumine, waardoor de vrije fractie toeneemt en er meer vrij mycofenolzuur beschikbaar is om geglucuronideerd te worden [3]. Ook de correlatie tussen de albumineconcentratie en de CL_{MPA} kan verklaard worden via de vrije fractie. Bij lage albumineconcentraties kan de vrije fractie toenemen, waardoor de klaring toeneemt.

Ondanks dat de nierfunctie en de albumineconcentratie een significante invloed hebben op de blootstelling aan mycofenolzuur, kunnen dosisaanpassingen van mycofenolaat mofetil op basis van deze parameters niet worden aanbevolen. Dit als gevolg van de grote interindividuele variabiliteit die in de relaties tussen de CL_{MPA} en nierfunctie en tussen CL_{MPA} en albumineconcentratie is gevonden (66 respectievelijk 112%). Hierdoor is een verandering in nierfunctie of albumineconcentratie geen aanleiding voor een dosisaanpassing, maar wel een indicatie voor *therapeutic drug monitoring* om te controleren of een dosisaanpassing nodig is voor optimale blootstelling aan mycofenolzuur boven 30 mg·l⁻¹·h.

De verklaring van het effect van ciclosporine op de CL_{MPA} is dat ciclosporine het *multidrug resistance protein 2* remt, waardoor de enterohepatische recirculatie van mycofenolzuur onderbroken kan worden [13]. Als gevolg van deze interactie hebben patiënten die gelijktijdig behandeld worden met mycofenolaat mofetil en ciclosporine, een lagere blootstelling aan mycofenolzuur dan patiënten die geen ciclosporine krijgen (figuur 1). Figuur 1 laat ook zien dat de helft van de patiënten die gelijktijdig behandeld worden met ciclosporine, een dosisgenormaliseerde AUC_{0-12} van mycofenolzuur hebben die lager is dan 30 mg·l⁻¹·h in de eerste week na niertransplantatie. Omdat optimale blootstelling zo kort mogelijk na transplantatie geassocieerd is met een lagere reëctie-incidentie [14], zou de klinische uitkomst verbeterd kunnen worden met een dosering van mycofenolaat mofetil van tweemaal daags 1500 mg in de eerste weken na transplantatie in plaats van de momenteel gehanteerde tweemaal daags 1000 mg, indien mycofenolaat mofetil gecombineerd wordt met ciclosporine. Tot slot laat figuur 1 zien dat de dosisgenormaliseerde AUC_{0-12} van mycofenolzuur toeneemt met de tijd na transplantatie. Gezien de gevonden correlaties tussen CL_{MPA} en nierfunctie, albumineconcentratie en de ciclosporinedalspiegel kan de stijging in de tijd verklaard worden door de zich in de tijd herstellende nierfunctie en albumineconcentratie en het afbouwen van het ciclosporinegebruik.

Geconcludeerd kan worden dat de blootstelling aan mycofenolzuur significant beïnvloed wordt door nierfunctie, albumineconcentratie en ciclosporinedalspiegel. Deze variabelen kunnen een deel van de

variabiliteit in de blootstelling aan mycofenolzuur verklaren en kunnen als leidraad dienen voor effectieve dosering en *therapeutic drug monitoring*.

Gebaseerd op de registratielezing van R.M. van Hest.

Het onderzoek is financieel ondersteund door Roche Laboratories. Teun van Gelder heeft financiële bijdragen voor wetenschappelijk onderzoek ontvangen van Novartis, Roche en Wyeth.

LITERATUUR

- 1 Shaw LM, Korecka M, Venkataraman R, et al. Mycophenolic acid pharmacodynamics and pharmacokinetics provide a basis for rational monitoring strategies. *Am J Transplant*. 2003;3:534-42.
- 2 van Gelder T, Hilbrands LB, Vanrenterghem Y, et al. A randomized double blind, multicenter plasma concentration study of the safety and efficacy of oral mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection after kidney transplantation. *Transplantation*. 1999;68:261-6.
- 3 Shaw LM, Korecka M, Aradhye S, et al. Mycophenolic acid area under the curve values in African American and Caucasian renal transplant patients are comparable. *J Clin Pharmacol*. 2000;40:624-33.
- 4 Borrows R, Chusney G, James A, et al. Determinants of mycophenolic acid levels after renal transplantation. *Ther Drug Monit*. 2005;27:442-50.
- 5 Kaplan B, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. The effect of renal insufficiency on mycophenolic acid protein binding. *J Clin Pharmacol*. 1999;39:715-20.
- 6 Kuypers DRJ, Vanrenterghem Y, Squifflet JP, et al. Twelve-month evaluation of the clinical pharmacokinetics of total and free mycophenolic acid and its glucuronide metabolite in renal transplant recipients on low dose tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil. *Ther Drug Monit*. 2003;25:609-22.
- 7 Pescovitz MD, Guasch A, Gaston R, et al. Equivalent pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in African-American and Caucasian male and female stable renal allograft recipients. *Am J Transplant*. 2003;3:1581-6.
- 8 Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation*. 1995;60:225-32.
- 9 Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection of primary cadaveric kidney transplants: status of the MYC 1866 study at 1 year. The U.S. Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplant Proc*. 1997;29:348-9.
- 10 Ekberg H, Grinyo J, Nashan B, et al. The use of daclizumab and mycophenolate mofetil in combination with corticosteroids and cyclosporine (low dose versus low dose followed by withdrawal) to optimize renal function in recipients of renal allografts [abstract]. *Transplantation*. 2004;78:458-9.
- 11 Wählby U, Thomson AH, Milligan PA, et al. Models for time-varying covariates in population pharmacokinetic-pharmacodynamic analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2004;58:367-77.
- 12 Kloft C, Siegert W, Jaehde U. Individualised dosing strategy for high-dose carboplatin in patient with germ cell cancer. *Br J Cancer*. 2003;89:787-94.
- 13 Hesselink DA, van Hest RM, Mathot RA, et al. Cyclosporine interacts with mycophenolic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant*. 2005;5:987-94.
- 14 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.