

Indicatie voor therapeutic drug monitoring van mycofenolzuur

Reinier M. van Hest^{a*}, Teun van Gelder^{ab} en Ron A.A. Mathôt^a

^a Apotheek, Erasmus MC, Rotterdam.

^b Inwendige Geneeskunde, Erasmus MC, Rotterdam.

* Correspondentie: r.vanhest@erasmusmc.nl.

Kernpunten

- *Therapeutic drug monitoring* (TDM) van mycofenolzuur kan nuttig zijn wegens de tienvoudige interindividuele variabiliteit in blootstelling aan mycofenolzuur en het risico op acute transplantataafstoting bij een AUC_{0-12} lager dan $30 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$.
- Een aanbevolen schema voor TDM na niertransplantatie omvat plasmaconcentratiebepalingen op dag 3, dag 7, week 2 en maand 1 na transplantatie.
- Verdere indicaties voor TDM zijn klinische gebeurtenissen, zoals (vermoeden op) acute afstoting of toxiciteit, veranderingen in doseringen van andere immunosuppressiva en verandering in nierfunctie of plasma-albumineconcentratie.
- De AUC_{0-12} wordt bij voorkeur geschat via een *limited sampling*-strategie, omdat deze beter correleert met de werkelijke blootstelling aan mycofenolzuur dan de dalspiegel van mycofenolzuur.

Mycofenolzuur is een immunosuppressivum dat wordt gebruikt ter voorkoming van afstoting van getransplanteerde organen (onder andere nier, lever, hart en long) en ter voorkoming en behandeling van graft-versus-hostreactie na hematopoëtische stamceltransplantatie. Daarnaast wordt mycofenolzuur in toenemende mate ingezet voor de behandeling van auto-immuunziekten zoals lupusnephritis. Mycofenolzuur is de actieve component van de prodrugs mycofenolaat mofetil (Cellcept) en van het recent geregistreerde mycofenolaat natrium (Myfortic). Mycofenolaat mofetil is de afgelopen tien jaar gebruikt met voor volwassen patiënten een standaarddosering van tweemaal daags 1 g. Gedurende deze tijd echter zijn er veel gegevens beschikbaar gekomen die laten zien dat de farmacokinetiek van mycofenolzuur sterk variabel is: de AUC_{0-12} varieert grofweg van 10 tot $100 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ na een standaarddosis mycofenolaat mofetil toegediend aan volwassen patiënten 1 maand na niertransplantatie [1]. Bovendien is aangetoond dat het risico op een acute afstoting van een getransplanteerde nier significant groter is bij een mycofenolzuur- AUC_{0-12} lager dan $30 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$ [2]. Gezien de variabele farmacokinetiek van mycofenolzuur zal een belangrijk deel van de niertransplantatiepatiënten met de standaarddosis van 1 g mycofenolaat mofetil een mycofenolzuurblootstelling hebben die lager is dan $30 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$. Vanwege de variabele farmacokinetiek van mycofenolzuur en het

Abstract

Indications for therapeutic drug monitoring of mycophenolate
Mycophenolic acid (MPA) is the active component of the prodrugs mycophenolate mofetil and mycophenolate sodium. Exposure to MPA is highly variable and therefore therapeutic drug monitoring (TDM) of MPA is considered useful to optimize exposure to MPA and subsequently improve clinical outcome. This review aims at providing a practical overview of the current do's and don'ts for TDM of MPA. The pharmacokinetics of MPA, current dosing guidelines, target plasma concentrations of MPA and what to measure and how often when performing TDM of MPA are addressed. For renal transplant recipients, a TDM scheme for MPA consisting of four measurements of MPA exposure in the first month after transplantation is advised to reach and maintain target MPA AUC values of $30\text{-}60 \text{ mg}\cdot\text{l}^{-1}\cdot\text{h}$.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(2):26-31

bestaan van een concentratie-effectrelatie worden bepalingen van de plasmaconcentratie van mycofenolzuur ter ondersteuning van de therapie geadviseerd, ter optimalisatie van de blootstelling en daarmee ter beperking van het risico op een acute afstotingsreactie [2]. Dit artikel heeft tot doel een overzicht te geven van de huidige stand van zaken omtrent de praktische uitvoering van de *therapeutic drug monitoring* (TDM) van mycofenolzuur. Aan de orde komen de farmacokinetiek van mycofenolzuur, de doseerrichtlijnen, de na te streven plasmaconcentraties en hoe en wanneer de mycofenolzuurblootstelling te bepalen.

Farmacokinetiek

Na orale toediening van mycofenolaat mofetil wordt mycofenolzuur gevormd in het maagdarmkanaal middels de-esterificatie, waarna mycofenolzuur snel en vrijwel volledig wordt geabsorbeerd. De biologische beschikbaarheid is 81-94% [3]. Ten opzichte van de absorptie van mycofenolzuur uit mycofenolaat mofetil ($t_{\text{max}} \approx 1 \text{ h}$) is de absorptie van mycofenolzuur uit mycofenolaat natrium vertraagd als gevolg van de maagsapresistente coating ($t_{\text{max}} \approx 2\text{-}4 \text{ h}$) [4]. Ook is de mycofenolzuurdalspiegel bij mycofenolaat natrium gemiddeld gezien hoger en variabel [5]. Mycofenolzuur is sterk aan albumine gebonden met een ongebonden fractie van 2-3%. Mycofenolzuur wordt primair gemetaboliseerd door uridinedifosfaatglucuronosyltransferase tot de 7-O-mycofenolzuurglucuronide. Deze metaboliet is niet farmacologisch actief [3]. Daarnaast ontstaat in kleine hoeveelheden de acylglucuronidemetaboliet, die wel farmacologisch actief is [6]. Metabolisering vindt voornamelijk plaats in de lever, maar ook in de darm en de nier [3]. De glucuronidemetabolieten

Tabel 1

Overzicht van de farmacokinetische parameters van mycofenolzuur bij nier- en stamceltransplantatiepatiënten en bij patiënten met een auto-immuunziekte [2, 9, 11-15]

| | Biologische beschikbaarheid (%) | Orale klaring (l/h) | Halfwaardetijd (h) | Vrije fractie (%) |
|---|---------------------------------|---|--------------------|-------------------|
| Niertransplantatie | 80-95 | 32 (eerste weken na transplantatie) 19 (zes maanden na transplantatie) | 12-18 | 2-3 |
| Stamceltransplantatie | 70 | 56 | 3 | 1 |
| Auto-immuunziekten (lupusnephritis, vasculitis) | onbekend | 14 | onbekend | onbekend |

ondergaan een enterohepatische recirculatie, waarbij het *multidrug resistance-associated protein 2* (MRP2) de glucuronidemetaboliet vanuit de hepatocyt in de gal pompt, waarna er in de darm deglucuronidering plaatsvindt door de darmflora, gevolgd door reabsorptie van mycofenolzuur [7]. Het resultaat is een tweede piekconcentratie in de mycofenolzuur-AUC tussen 6 en 12 uur na inname. Uiteindelijk vindt eliminatie van de glucuronidemetabolieten plaats via de nieren.

Ciclosporine remt het MRP2, waardoor de tweede piek minder uitgesproken is bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met ciclosporine en een prodrug van mycofenolzuur [7]. Dientengevolge is de blootstelling aan mycofenolzuur bij die patiënten lager dan bij patiënten die niet gelijktijdig behandeld worden met ciclosporine, ondanks dezelfde mycofenolaatdosering. De blootstelling aan mycofenolzuur kan ook worden verlaagd door de fosfaatbinder sevelameer en het antibioticum rifampicine (laatstgenoemde door inductie van uridinedifosfaatglucuronosyltransferase) [8]. Ook aluminium-, magnesium- en calciumhoudende zuurbinders kunnen leiden tot verlaagde mycofenolzuurplasmaconcentraties als gevolg van een verminderde absorptie van mycofenolzuur [9]. De combinatie van mycofenolzuur met antacida wordt afgeraden.

De farmacokinetiek van mycofenolzuur wordt verder beïnvloed door de nierfunctie en de plasma-albumineconcentratie. Een slechte nierfunctie en een lage plasma-albumineconcentratie kunnen aanleiding geven tot een hoge mycofenolzuurklaring. Het mechanisme is, dat zowel een lage plasma-albumineconcentratie als een slechte nierfunctie de binding van mycofenolzuur aan albumine verlaagt. De resulterende toename in de vrije fractie geeft dat er meer vrij mycofenolzuur beschikbaar is voor glucuronidering, waardoor de klaring toeneemt. Hierdoor daalt de totale mycofenolzuurblootstelling, terwijl veranderingen in de vrije mycofenolzuurconcentratie niet verwacht worden [10]. Doordat de nierfunctie en de plasma-albumineconcentratie zich herstellen na de transplantatie-ingreep, neemt de klaring van mycofenolzuur af in de tijd (tabel 1). Farmacokinetische gegevens over de toepassing van mycofenolzuur ter voorkoming van een afstotingsreactie na hematopoëtische stamceltransplantaties en ter voorkoming van graft-versus-hostreactie zijn schaars omdat mycofenolaat mofetil en mycofenolaat natrium niet voor deze indicatie geregistreerd zijn. Dit geldt ook voor de toepassing van deze geneesmiddelen bij auto-immuunziekten. Wel is duidelijk dat de klaring van mycofenolzuur bij stamceltransplan-

tatiepatiënten hoger is, dan wel dat de biologische beschikbaarheid lager is, in vergelijking met niertransplantatiepatiënten [11]. Bij patiënten met een auto-immuunziekte lijkt de dalspiegel van mycofenolzuur hoger te zijn dan bij niertransplantatiepatiënten, vermoedelijk omdat deze patiënten niet gelijktijdig behandeld worden met ciclosporine [12].

Een overzicht van de farmacokinetische parameters van mycofenolzuur bij nier- en stamceltransplantatiepatiënten en patiënten met een auto-immuunziekte is gegeven in tabel 1.

Doseerrichtlijnen

De doseerrichtlijnen staan samengevat in tabel 2 en gaan uit van mycofenolaat mofetil. 1 g mycofenolaat mofetil komt overeen met 739 mg mycofenolzuur en met 720 mg mycofenolaat natrium. Wanneer bij niertransplantatiepatiënten mycofenolaat mofetil wordt gecombineerd met ciclosporine, wordt een hogere startdosering mycofenolaat mofetil aanbevolen (tweemaal daags 1500 mg) dan wanneer mycofenolaat mofetil gecombineerd wordt met tacrolimus (tweemaal daags 1000 mg). Dit is het gevolg van het remmende effect dat ciclosporine heeft op het MRP2 [7]. Hierdoor is bij ongeveer 50% van de patiënten die gelijktijdig behandeld worden met ciclosporine, de mycofenolzuurblootstelling in de eerste week na transplantatie lager dan 30 mg·l⁻¹·h bij de standaarddosering van 1 g mycofenolaat mofetil [19]. Indien mycofenolaat mofetil gecombineerd wordt met ciclosporine, zullen met een startdosering van tweemaal daags 1500 mg meer patiënten snel na transplantatie een optimale mycofenolzuurblootstelling bereiken (mycofenolzuur-AUC₀₋₁₂ tussen 30 en 60 mg·l⁻¹·h) [2]. Deze dosisaanbeveling is niet conform de huidige registratie van mycofenolaat mofetil en wordt alleen aanbevolen indien met behulp van TDM de dosering verder wordt geïndividualiseerd.

Bij stamceltransplantatiepatiënten wordt aanbevolen driemaal daags te doseren, omdat ten opzichte van niertransplantatiepatiënten de klaring hoger en/of de biologische beschikbaarheid lager is. Driemaal daags doseren leidt tot een mycofenolzuurdalspiegel hoger dan 1,0 mg/l bij meer patiënten dan tweemaal daags doseren, wat ook betere klinische uitkomsten lijkt te geven [13, 14, 16].

Streefconcentraties

De streefconcentraties van mycofenolzuur in plasma voor het eerste halfjaar na transplantatie zijn samengevat in tabel 3.

Tabel 2

Doseerrichtlijnen voor mycofenolaatmofetil [2, 16-18]

| | Aanvangsdosis (2 weken) | Onderhoudsdosis |
|------------------------------------|---|--|
| Niertransplantatie | | |
| Volwassenen | | |
| – gelijktijdig ciclosporinegebruik | | |
| • oraal | 1500 mg tweemaal daags, met controle plasmaspiegel in de eerste week | op geleide plasmaspiegel of 1000 mg tweemaal daags |
| • intraveneus | 1500 mg tweemaal daags in 2 uur, met controle plasmaspiegel in de eerste week | – |
| – gelijktijdig tacrolimusgebruik | | |
| • oraal | 1000 mg tweemaal daags | op geleide plasmaspiegel of 750-1000 mg tweemaal daags |
| • intraveneus | 1000 mg tweemaal daags in 2 uur | – |
| Kinderen | | |
| • oraal | 600 mg/m ² tweemaal daags | 600 mg/m ² tweemaal daags |
| Harttransplantatie | | |
| • oraal | 1500 mg tweemaal daags | 1000-1500 mg tweemaal daags, afhankelijk van comedicaatie |
| Levertransplantatie | | |
| • oraal | 1500 mg tweemaal daags | 1000-1500 mg tweemaal daags, afhankelijk van comedicaatie |
| • intraveneus | 1000 mg tweemaal daags in 2 uur | – |
| Stamceltransplantatie | | |
| • oraal | 15 mg/kg lichaamsgewicht driemaal daags; daarna eventueel aanpassen op basis van mycofenolzuurplasmaspiegel >1,0 mg/l | na 1-2 maanden afbouwen en stopzetten |
| Lupusnephritis □ | | |
| • oraal | 500 mg tweemaal daags | ophogen tot maximaal 1000 mg driemaal daags, tenzij aantal witte bloedcellen <3000 per mm ³ |

1 g mycofenolaat mofetil komt overeen met 739 mg mycofenolzuur. Voor een equivalente hoeveelheid mycofenolzuur uit mycofenolaat natrium dienen de doseringen mycofenolaat mofetil vermenigvuldigd te worden met 0,72.

□ Op basis van [18].

De ondergrens van het therapeutische raam voor de mycofenolzuur-AUC₀₋₁₂ is gebaseerd op een gerandomiseerde, concentratie-gecontroleerde studie met niertransplantatiepatiënten die werden behandeld met mycofenolaat mofetil, ciclosporine en corticosteroiden en met een follow-up van zes maanden [20]. Aanvullend bewijs kwam van een tweede studie die liet zien dat 79% van de patiënten met een acute afstotingsreactie binnen de eerste drie maanden na transplantatie een mycofenolzuur-AUC₀₋₁₂ had op dag 3 na niertransplantatie die lager was dan 30 mg·l⁻¹·h [21]. De bovengrens van het therapeutische raam is gebaseerd op de waarneming dat een mycofenolzuur-AUC₀₋₁₂ hoger dan 60 mg·l⁻¹·h geen verdere reductie geeft van het risico op een acute afstotingsreactie [2]. De streefconcentraties voor de mycofenolzuurdalpiegel bij niertransplantatiepatiënten zijn dusdanig gekozen dat een grote meerderheid van de patiënten bij de in tabel 3 aangegeven dalpiegel een mycofenolzuur-AUC₀₋₁₂ zal hebben hoger dan 30 mg·l⁻¹·h [2]. De streefconcentratie voor patiënten die gelijktijdig behandeld

worden met ciclosporine, is lager dan voor patiënten die gelijktijdig behandeld worden met tacrolimus. De reden hiervoor is dat bij gelijktijdige behandeling met ciclosporine een kleiner deel van de mycofenolzuurblootstelling zich in het tweede deel van het doseringsinterval bevindt door remming van de enterohepatische kringloop [2].

Een relatie tussen de vrije mycofenolzuurconcentratie en het risico op een afstotingsreactie is tot op heden niet aangetoond. Wel lijkt een hogere vrije mycofenolzuurconcentratie het risico op toxiciteit (beenmergsuppressie en infecties) te vergroten [3, 22]. De bepaling van vrij mycofenolzuur wordt tot op heden niet routinematig toegepast.

Wat de optimale mycofenolzuurconcentraties zijn bij stamceltransplantatiepatiënten – waarbij zowel de kans op graft-versus-host-reactie als de kans op rejectie als de kans op infecties zo klein mogelijk is – is nog onduidelijk.

Tabel 3

Streefconcentraties van mycofenolzuur in plasma [2, 16]

Dalspiegel

| | | |
|--------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|
| Nier- en levertransplantatie | gelijktijdig ciclosporinegebruik | ≥1,3 mg/l |
| | gelijktijdig tacrolimusgebruik | ≥1,9 mg/l |
| Harttransplantatie | immunoassay | ≥2,0 mg/l |
| | HPLC | 1,2-3,5 mg/l |
| Stamceltransplantatie | | >1,0 mg/l |
| AUC₀₋₁₂ □ | | |
| Nier-, lever-, en harttransplantatie | | 30-60 mg·l ⁻¹ ·h |

□ AUC₀₋₁₂ op basis van tweemaal daags doseren. De AUC₀₋₁₂ kan eventueel geschat worden met behulp van een *limited sampling*-strategie.

Bepaling van de mycofenolzuurblootstelling: hoe en wanneer

Mycofenolzuurplasmaconcentraties kunnen bepaald worden met behulp van een immunoassay (EMIT) of met behulp van HPLC met ultraviolet- of massaspectrometrische detectie [23, 24]. Met EMIT worden significant hogere mycofenolzuurconcentraties gemeten dan met HPLC (mediane overschatting 51%). Dit verschil wordt veroorzaakt door de kruisreactie met de farmacologisch actieve acylglucuronidemetaboliet van mycofenolzuur [6]. Met name bij patiënten die een slechte nierfunctie hebben, kan door accumulatie van de acylglucuronidemetaboliet de bias ten opzichte van HPLC aanzienlijk zijn.

Een plasmamonster voor mycofenolzuurbepaling kan worden afgenomen vlak voor de volgende gift (dalspiegel). Bepaling van de dalspiegel is echter inferieur aan de AUC₀₋₁₂, omdat de AUC₀₋₁₂ beter correleert met het risico op een acute afstoting [20]. Bepaling van een volledige AUC₀₋₁₂ heeft echter praktische nadelen. Als alternatief zijn er verschillende *limited sampling*-strategieën ontwikkeld om de AUC₀₋₁₂ van mycofenolzuur te schatten. Aangetoond is dat afname van een korte curve (bijvoorbeeld 0 h, 0,5 h en 2 h na de gift, maar ook andere combinaties zijn gepubliceerd) in combinatie met een gevalideerde lineaire regressieformule of in combinatie met Bayesiaanse individualisering met een gevalideerd farmacokinetisch model, een geschatte AUC₀₋₁₂ oplevert die beter correleert met de volledige AUC₀₋₁₂ dan de dalspiegel [2, 25]. Een groot aantal *limited sampling*-strategieën zijn samengevat in referentie 2.

Bij *limited sampling*-strategieën is het van belang na te gaan of de karakteristieken van de patiënt bij wie de *limited sampling* zal worden toegepast, overeenkomen met de karakteristieken van de patiëntenpopulatie waarbinnen de strategie ontworpen is. Dit om een structurele onder- of overschatting van de mycofenolzuurblootstelling te voorkomen. Bijvoorbeeld: een *limited sampling*-strategie die ontwikkeld is op basis van mycofenolzuurgegevens van niertransplantatiepatiënten die mycofenolaat mofetil gebruikten in combinatie met ciclosporine, mag alleen worden toegepast in een populatie van niertransplantatiepatiënten die ook zowel mycofenolaat mofetil als ciclosporine gebruiken. Dit betekent dat specifieke *limited sampling*-strategieën gebruikt moeten worden voor:

- schatting van de AUC₀₋₁₂ van mycofenolzuur onder therapie met

mycofenolaat mofetil zonder gelijktijdig gebruik van ciclosporine, vanwege de reeds genoemde interactie tussen mycofenolzuur en ciclosporine [7];

- schatting van de AUC₀₋₁₂ van mycofenolzuur onder therapie met mycofenolaat natrium, omdat de absorptie van mycofenolzuur uit mycofenolaatnatrium vertraagd is ten opzichte van de absorptie van mycofenolzuur uit mycofenolaat mofetil [4];
- schatting van de AUC₀₋₁₂ van mycofenolzuur na de eerste maanden na transplantatie, omdat de farmacokinetiek van mycofenolzuur verandert in de tijd na transplantatie (dalspiegel en AUC₀₋₁₂ zijn hoger na drie maanden dan tijdens de eerste weken na transplantatie, ondanks gelijkblijvende dosering [15]).

In tabel 4 wordt een in de literatuur aanbevolen schema voor TDM van mycofenolzuur bij niertransplantatiepatiënten weergegeven [2, 26]. Dit schema komt neer op vier bepalingen van de mycofenolzuurblootstelling in de eerste maand na niertransplantatie. Doordat de blootstelling aan mycofenolzuur geen hoge intra-individuele variabiliteit heeft [15], is het niet nodig (tijdens onderhoudsbehandeling) met grote regelmaat plasmaconcentraties van mycofenolzuur te bepalen om de mycofenolzuurblootstelling binnen de gestelde grenzen te houden. Desalniettemin is er een aantal redenen om de mycofenolzuurplasmaconcentratie te meten naast de in tabel 4 weergegeven bepalingen ter controle van de blootstelling aan mycofenolzuur. Ten eerste in geval van bepaalde klinische gebeurtenissen zoals (vermoeden op) acute afstoting of toxiciteit, om differentiaaldiagnostisch een te lage respectievelijk een te hoge mycofenolzuurblootstelling uit te sluiten. Ten tweede bij veranderingen in doseringen van de andere immunosuppressieve geneesmiddelen die een patiënt gebruikt – bijvoorbeeld wanneer ciclosporine of tacrolimus wordt afgebouwd – om te controleren of de blootstelling aan mycofenolzuur voldoende hoog is om het risico op een acute afstoting te minimaliseren [27]. Ten derde bij een verandering in de nierfunctie of de plasma-albumineconcentratie, omdat een verslechtering van de nierfunctie of een daling van de plasma-albumineconcentratie kan leiden tot een lage mycofenolzuurblootstelling [19].

Recentelijk zijn twee prospectieve, gerandomiseerde studies uitgevoerd die de standaarddosering mycofenolaat mofetil van tweemaal daags 1 g (gefixeerde dosis) vergeleken met een dosering

Tabel 4

Schema voor therapeutisch drug monitoring van mycofenolzuur bij niertransplantatiepatiënten [2, 15]

| Tijdstip | Te bepalen parameter | Doel [□] |
|---|--|--|
| Dag 3 na transplantatie | schatting AUC_{0-12} met <i>limited sampling</i> -strategie [◇] | AUC_{0-12} 30-60 mg·l ⁻¹ ·h (reductie interindividuele variabiliteit) |
| Dag 7 na transplantatie | schatting AUC_{0-12} met <i>limited sampling</i> -strategie [◇] | controle of AUC_{0-12} 30-60 mg·l ⁻¹ ·h is na eventuele dosisaanpassing |
| Tweede week na transplantatie (voor ontslag uit het ziekenhuis) | schatting AUC_{0-12} met <i>limited sampling</i> -strategie [◇] | controle of AUC_{0-12} 30-60 mg·l ⁻¹ ·h is na eventuele dosisaanpassing |
| Maand na transplantatie (tijdens poliklinische controle) | schatting AUC_{0-12} met <i>limited sampling</i> -strategie [◇] | handhaving AUC_{0-12} 30-60 mg·l ⁻¹ ·h (correctie stijging AUC_{0-12} in de tijd) |

□ Mycofenolaatdosisaanpassingen op basis van gemeten mycofenolzuurblootstelling kan geschieden op basis van lineaire farmacokinetiek.

◇ Indien er praktische bezwaren bestaan voor het gebruik van een *limited sampling*-strategie ter schatting van de AUC_{0-12} , bijvoorbeeld tijdens poliklinische controle, kan ook ervoor gekozen worden de mycofenolzuurblootstelling te bepalen door het meten van de dalspiegel.

mycofenolaat mofetil gebaseerd op TDM (concentratie-gecontroleerd). De eerste, in Frankrijk uitgevoerde, studie liet een significant verschil zien in de incidentie van acute afstotingen in het voordeel van de concentratie-gecontroleerde groep: 8% versus 25% ($p = 0,02$, $n = 65$ per groep) [28]. De verlaging van het aantal acute afstotingen ging niet gepaard met een significante toename in mycofenolzuur-gerelateerde toxiciteit. De tweede, veel grotere, internationale studie (449 in de concentratie-gecontroleerde groep, 452 in de gefixeerde-dosisgroep) kon geen significant verschillen aantonen [29]. Als oorzaak werd de constatering aangevoerd dat veel artsen terughoudend waren in het verhogen van de dosering mycofenolaat mofetil na meting van een (te) lage mycofenolzuurblootstelling.

Conclusie

Gezien de tienvoudige interindividuele variabiliteit in mycofenolzuurblootstelling en het toegenomen risico op acute afstoting bij een mycofenolzuur- AUC_{0-12} lager dan 30 mg·l⁻¹·h kan TDM van mycofenolzuur een bijdrage leveren aan de optimalisatie van het doseren van mycofenolaat. Bij niertransplantatiepatiënten kan met behulp van vier bepalingen van de mycofenolzuurplasmaconcentratie gedurende de eerste maand na niertransplantatie de mycofenolzuurblootstelling binnen het therapeutisch raam van 30-60 mg·l⁻¹·h gebracht en gehandhaafd worden. Voor effectieve TDM van mycofenolzuur is van belang na meting van een blootstelling lager dan 30 mg·l⁻¹·h niet terughoudend te zijn in het verhogen van de mycofenolaatdosering, ook niet als het een dosisverdubbeling betreft.

Onderdelen van dit artikel zijn gebruikt voor een TDM-monografie van mycofenolzuur voor het NVZA Kennisplein.

LITERATUUR

1 Shaw LM, Korecka M, Venkataramanan 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, Lemeur Y, Shaw LM, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit.* 2006;28:145-54.
- 3 Staats CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46:13-58.
- 4 Kaplan B, Meier-Kriesche H-U, Minnick P, et al. Randomized calcineurin inhibitor cross over study to measure the pharmacokinetics of co-administered enteric-coated mycophenolate sodium. *Clin Transplant.* 2005;19:551-8.
- 5 Budde K, Tedesco-Silva H, Pestana JM, et al. Enteric-coated mycophenolate sodium provides higher mycophenolic acid predose levels compared with mycophenolate mofetil: implications for therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* 2007;29:381-4.
- 6 Shipkova M, Schutz E, Armstrong VW, et al. Determination of the acyl glucuronide metabolite of mycophenolic acid in human plasma by HPLC and EMIT. *Clin Chem.* 2000;46:365-72.
- 7 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.
- 8 Naessens M, Kuypers DR, Streit F, et al. Rifampin induces alterations in mycophenolic acid glucuronidation and elimination: implications for drug exposure in renal allograft recipients. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80:509-21.
- 9 Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet.* 1998;34:429-55.
- 10 Shaw LM, Korecka M, Aradhya 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.
- 11 van Hest RM, Doorduijn JK, de Winter BC, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Ther Drug Monit.* 2007;29:353-60.
- 12 Neumann I, Haidinger M, Jäger H, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil in patients with autoimmune diseases compared with renal transplant recipients. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:721-7.
- 13 Jacobson P, Green K, Rogosheske J, et al. Highly variable mycophenolate mofetil bioavailability following nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *J Clin Pharmacol.* 2007;47:6-12.
- 14 Giaccone L, McCune JS, Maris MB, et al. Pharmacodynamics of mycophenolate mofetil after nonmyeloablative conditioning and unrelated donor hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2005;106:4381-8.
- 15 van Hest RM, van Gelder T, Bouw R, et al. Time-dependent clearance of mycophenolic acid in renal transplant recipients. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63:741-52.

- 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.