



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers - Commissie Analyse & Toxicologie

Mycofenolzuur

Geldt voor	doelgroepen: volwassenen en kinderen indicatiegebied: patiënten na een allogene orgaantransplantatie of stamceltransplantatie
Monstermateriaal	EDTA buis; bepaling in plasma
Afnametijdstip	Meerdere mogelijkheden: <ul style="list-style-type: none">• dalspiegel, net voor de volgende gift (C0)• korte curve, waarvan er met verschillende afnametijdstippen gepubliceerd zijn. Voorbeeld: 0, 0.5 en 2 uur na laatste inname waarna met behulp van een formule de AUC kan worden geschat (1)
Bewaarcondities	koelkast (2-8°C)
Inzending	Klinisch Farmaceutisch laboratorium

Interpretatie

C0

Nier- en levertransplantaties:

- Gelijktijdig ciclosporine gebruik: ≥ 1.3 mg/l (1)
- Gelijktijdig tacrolimus gebruik: ≥ 1.9 mg/l (1)

Harttransplantaties:

- Immunoassay: ≥ 2.0 mg/l (1)
- HPLC: 1.2-3.5 mg/l (1)

Stamceltransplantaties: >1.0 mg/l (2)

Toxiciteit, algemeen: >15 mg/l (3)

AUC schatting bij 2dd doseren

Nier/lever/harttransplantaties: 30-60 mg*h/l eerste 6 maanden (1)



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers - Commissie Analyse & Toxicologie

Inleiding

Mycofenolzuur (MPA) is een immunosuppressivum dat wordt gebruikt ter profylaxe van afstoting van getransplanteerde organen (nier, lever, hart, long) en ter profylaxe en behandeling van graft-versus-host-disease na hematopoëtische stamceltransplantatie. Mycofenolzuur is de actieve component van de prodrugs mycofenolaat mofetil (Cellcept®) en mycofenolaat natrium (Myfortic®). Bloedspiegelbepalingen ter ondersteuning van de therapie worden geadviseerd op grond van een interindividueel sterk variabele farmacokinetiek (10-voudig met betrekking tot de AUC) en vanwege de aanwezigheid van een concentratie-effect relatie (verhoogd risico op afstoting bij een MPA AUC <30 mg*h/l) (4).

De absorptie van MPA uit Myfortic is vertraagd ($t_{max} \approx 2-4$ uur) ten opzichte van de absorptie van MPA uit Cellcept ($t_{max} \approx 1$ uur) (5). Ook is de MPA dalspiegel bij Myfortic gemiddeld gezien hoger en meer variabel.

Doseringsrichtlijnen

Doseerrichtlijn gaan uit van mycofenolaat mofetil. Een gram mycofenolaat mofetil komt overeen met 739 mg MPA.

Voor een equivalente hoeveelheid MPA uit mycofenolaat natrium dienen de doseringen mycofenolaat mofetil vermenigvuldigd te worden met 0.72.

Oraal:

Profylaxe afstoting orgaantransplantaat:

Aanvangsdosis (eerste 2 weken):

Niertransplantaties:

Volwassenen

Gelijktijdig ciclosporine gebruik 1500 mg twee maal daags, met controle plasmaspiegel in de eerste week (1)

Gelijktijdig tacrolimus gebruik 1000 mg twee maal daags (1,6)

Kinderen 600 mg/m² twee maal daags (6)

Harttransplantaties: 1500 mg twee maal daags (6)

Levertransplantaties: 1500 mg twee maal daags (6)

Onderhoudsdosis (na eerste 2 weken):

Niertransplantaties:

Volwassenen

Gelijktijdig ciclosporine gebruik Op geleide plasmaspiegel of 1000 mg twee maal daags

Gelijktijdig tacrolimus gebruik Op geleide plasmaspiegel of 750-1000 mg twee maal daags

Kinderen 600 mg/m² twee maal daags

Harttransplantaties: 1000-1500 mg twee maal daags, afhankelijk van co-medicatie

Levertransplantaties: 1000-1500 mg twee maal daags, afhankelijk van co-medicatie



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers - Commissie Analyse & Toxicologie

Profylaxe afstotingsreactie na stamceltransplantatie en profylaxe graft-versus-host-disease (2)

Aanvangsdosis:

volwassenen

15 mg/kg lich. gewicht drie maal daags. Daarna eventueel aanpassen obv MPA plasmaspiegel >1.0 mg/l

Onderhoudsdosering:

volwassenen

Na 1 a 2 maanden afbouwen en stopzetten

Intraveneus (6):

Profylaxe afstoting orgaantransplantaat

Aanvangsdosis (max 14 dagen):

Niertransplantaties:

Volwassenen

Gelijktijdig ciclosporine gebruik 1500 mg twee maal daags in 2 uur, met controle plasmaspiegel in de eerste week (1)

Gelijktijdig tacrolimus gebruik 1000 mg twee maal daags in 2 uur (1)

Levertransplantaties:

1000 mg twee maal daags in 2 uur

Spiegelafname

Een spiegel kan worden afgenomen net voor de volgende gift (dalspiegel, C₀). Daarnaast zijn er verschillende "limited sampling" strategieën mogelijk om de AUC van MPA te schatten. Afname van een korte curve (bv. vlak voor de gift en 0,5 en 2 uur na de gift, maar ook andere combinaties zijn gepubliceerd) in combinatie met een gevalideerde lineaire regressie formule of Bayesiaanse individualisering met een gevalideerd farmacokinetisch model is voldoende voor een nauwkeurige schatting van de AUC₀₋₁₂ (1,7). Een groot aantal limited sampling strategieën zijn samengevat in referentie 1. De (schatting van een) AUC is superieur aan C₀ monitoring, omdat de AUC beter correleert met het risico op afstoting dan de C₀ (8), maar heeft praktische nadelen.

Omdat de absorptie van MPA uit Myfortic vertraagd is ten opzichte van de absorptie van MPA uit Cellcept, zijn limited sampling strategieën ontwikkeld op basis van MPA data van Cellcept niet toepasbaar voor MPA data die verzameld zijn onder Myfortic therapie (9).

Omdat de farmacokinetiek van MPA verandert in de tijd na transplantatie (de C₀ en AUC zijn hoger na drie maanden dan tijdens de eerste weken na transplantatie, ondanks gelijkblijvende mycofenolaat dosering (10)), zijn limited sampling strategieën ontwikkeld op basis van MPA data in de eerste maand na transplantatie niet toepasbaar voor MPA data verzameld later na transplantatie.

Omdat ciclosporine een interactie heeft met MPA (ciclosporine verlaagt de C₀ en AUC van MPA middels onderbreking van de enterohepatische kringloop van MPA (11)), zijn limited sampling strategieën ontwikkeld op basis van MPA data onder gelijktijdig gebruik van ciclosporine niet toepasbaar voor MPA data die verzameld zijn onder gelijktijdig gebruik met tacrolimus, en andersom.

Interpretatie resultaten

Met behulp van EMIT (Enzyme Multiplied Immunoassay Technique) worden significant hogere MPA waarden gemeten dan met HPLC (mediane overschatting: 51%). Dit wordt veroorzaakt door de kruisreactie met de farmacologisch actieve acylglucuronide metabooliet van MPA (12). Met name bij patiënten die een slechte



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers - Commissie Analyse & Toxicologie

nierfunctie hebben kan door accumulatie van de acylglucuronide metaboliet de bias ten opzichte van HPLC aanzienlijk zijn.

Schema voor TDM van MPA

Doordat de blootstelling aan MPA geen hoge intraindividuele variabiliteit heeft (10), is het niet nodig om (tijdens onderhoudsbehandeling) met grote regelmaat plasmaspiegels van MPA te bepalen om de MPA concentratie binnen de gestelde grenzen te houden. Onderstaand schema wordt aanbevolen (1,13).

TDM van MPA ter voorkoming afstoting orgaantransplantaat

Niertransplantaties:

Volwassenen

Dag 3 na transplantatie	Schatting AUC met limited sampling strategie*	Doel is AUC 30-60 mg*h/l (reductie interindividuele variabiliteit)
Dag 7 na transplantatie	Schatting AUC met limited sampling strategie*	Doel is controle of AUC 30-60 mg*h/l is na eventuele dosisaanpassing
Tweede week na transplantatie (voor ontslag uit het ziekenhuis)	Schatting AUC met limited sampling strategie*	Doel is controle of AUC 30-60 mg*h/l is na eventuele dosisaanpassing
Een maand na transplantatie (tijdens poliklinische controle)	Schatting AUC met limited sampling strategie*	Doel is handhaven AUC 30-60 mg*h/l (correctie stijging AUC in de tijd)

Verdere spiegelbepalingen worden aanbevolen bij:

veranderingen in immunosuppressive therapie
klinische events: reëctie, infectie, toxiciteit
Veranderingen in nierfunctie en albumine

*Gezien de praktische nadelen van AUC schatting met een limited sampling strategie kan er ook voor gekozen worden om de MPA blootstelling te bepalen middels C₀ meting.

Achtergrondinformatie

MPA wordt primair gemetaboliseerd door uridine difosfaat glucuronosyltransferase (UGT) tot de 7-0-MPA glucuronide. Deze metaboliet is niet farmacologisch actief (14). Daarnaast ontstaat in kleine hoeveelheden de acylglucuronide metaboliet, die wel farmacologisch actief is en cross-reactiviteit vertoont in het EMIT assay (10). Metabolisering vindt voornamelijk plaats in de lever, maar ook in de darm en de nier (14). De glucuronide metabolieten ondergaan een enterohepatische recirculatie, waarbij het multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) de glucuronide metaboliet vanuit de hepatocyt in de gal pompt, waarna er in de darm deglucuronidering plaats vindt door de darmflora, gevolgd door reabsorbtie van MPA (14). Het resultaat is een



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers - Commissie Analyse & Toxicologie

tweede piek concentratie in het concentratie-tijd profiel van MPA tussen en 6 en 12 uur na inname. Ciclosporine remt MRP2, waardoor de tweede piek minder uitgesproken is bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met ciclosporine en een prodrug van MPA (9). Dientengevolge is de blootstelling aan MPA in die patiënten lager dan in patiënten die niet gelijktijdig behandeld worden met ciclosporine, ondanks dezelfde mycofenolaat dosering. Gebleken is dat als gevolg van deze interactie ongeveer de helft van de met ciclosporine behandelde niertransplantatie patiënten in de eerste week na niertransplantatie een MPA AUC hebben die kleiner is dan 30 mg*h/l bij de standaard mycofenolaat dosering van twee maal daags 1000 mg. Om zo snel mogelijk na niertransplantatie een optimale MPA blootstelling te bereiken (MPA AUC tussen 30 en 60 mg*h/l) kan worden aanbevolen om te starten met 2 maal daags 1500 mg mycofenolaat indien mycofenolaat gecombineerd wordt met ciclosporine (1).

De farmacokinetiek van MPA wordt beïnvloed door de nierfunctie en de plasma albumine concentratie. Een slechte nierfunctie en een lage plasma albumine concentratie kunnen aanleiding geven tot een hoge MPA klaring. Het mechanisme is dat zowel een lage plasma albumine concentratie als een slechte nierfunctie de binding van MPA aan albumine verlagen. De resulterende toename in de vrije fractie geeft dat er meer vrij MPA beschikbaar is voor glucuronidering, waardoor de klaring toeneemt. Hierdoor daalt de totale MPA blootstelling, terwijl veranderingen in de vrije MPA concentratie niet verwacht worden. Een verandering in de nierfunctie of de plasma albumine concentratie vormt een indicatie voor therapeutisch drug monitoring om de blootstelling aan totaal MPA te controleren en zo nodig de mycofenolaat dosering aan te passen.

Een relatie tussen de vrije MPA concentratie en het risico op een afstotingsreactie is tot op heden niet aangetoond. Wel lijkt een hogere vrije MPA concentratie het risico op toxiciteit (beenmergsuppressie en infecties) te vergroten (9). De bepaling van vrij MPA wordt tot op heden niet ter ondersteuning van de patiëntenzorg toegepast.

Mycofenolaat wordt ook toegepast ter profylaxe van afstotingsreactie na hematopoëtische stamceltransplantaties en ter profylaxe van graft-versus-host-disease. Mycofenolaat is niet voor deze indicatie geregistreerd en farmacokinetische gegevens van MPA bij deze toepassing zijn schaars. Wel is duidelijk dat de klaring van MPA bij stamceltransplantatie patiënten hoger is, dan wel dat de biologische beschikbaarheid lager is, in vergelijking met niertransplantatie patiënten (15). Hierdoor leidt drie maal daags doseren tot een betere MPA blootstelling dan twee maal daags doseren, hetgeen ook lijkt te leiden tot betere klinische uitkomsten (2,16). Wat de optimale MPA spiegels zijn in stamceltransplantatie patiënten, waarbij zowel de kans op graft-versus-host-disease, als reëctie, als infecties zo klein mogelijk is, is nog onduidelijk.

Toxiciteit

De bijwerkingen van MPA betreffen: misselijkheid, braken, diarree. Daarnaast beenmergsuppressie met trombocytopenie, anemie en leukopenie met risico op infecties (cytomegalovirus, urineweginfecties) en sepsis.

Interacties

De belangrijkste interacties zijn:

De plasmaconcentratie van MPA wordt verlaagd door antacida (vermindering absorptie van MPA), sevelamer, ciclosporine (remming MRP2) en rifampicine (inductie UGT). De combinatie van MPA met antacida wordt afgeraden.

Wanneer MPA wordt gecombineerd met aciclovir, kan de plasmaspiegel van aciclovir stijgen.



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers - Commissie Analyse & Toxicologie

Farmacokinetische parameters

	F %	t _{1/2} (uur)	% eiwitbinding	Tmax (uur)
Volwassen niertransplantatie patiënten	80-95%	12-18	97%	1-6

Populatiemodellen

	Vd/F (l/kg)	Kelm (uur-1)	K12 (uur-1)	K21 (uur-1)	Ka (uur-1)	Literatuur
Volwassen niertransplantatie patiënten	0.915 ± 0.0862	0.377 ± 0.0322	0.551 ± 0.0447	0.120 ± 0.00965	2.19 ± 0.187	10*

* Parameters op basis van NONMEM model Erasmus MC.

Literatuur

1. Van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit.* 2006;28:145-54.
2. 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.
3. Uges DRA. Lijst van klinische farmaceutische en toxicologische bepalingen. 10^e druk, Laboratory for Clinical and Forensic Toxicology and for Drug Analysis, Department of Pharmacy, Groningen University Hospital, 2003.
4. 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.
5. 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.
6. *Informatatorium Medicamentorum* 2006: 655-656.
7. 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.
8. 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.
9. Van Hest RM, Hesselink DA, Vulto AG et al. Individualization of mycophenolate mofetil therapy in renal transplant recipients. *Expert Opin Thermacother.* 2006;7:361-76.
10. 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.



THERAPEUTIC DRUG MONITORING

Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers - Commissie Analyse & Toxicologie

11. Hesselink DA, Van Hest RM, Mathot RA, et al. Cyclosporine interactis with mycophenolaic acid by inhibiting the multidrug resistance-associated protein 2. *Am J Transplant* 2005;5:987-94.
12. 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.
13. Van Gelder T, Shaw LM. The rationale for and limitations of therapeutic drug monitoring for mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplantation*. 2005;80:S244-53.
14. Staatz CE, Tett SE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of mycophenolate in solid organ transplant recipients. *Clin Pharmacokinet*. 2007;46:13-58.
15. 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.
16. 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.

Colofon

Aan de totstandkoming van deze richtlijn hebben meegewerkt: R.M. van Hest, T. van Gelder en R.A.A. Mathôt
Onder auspiciën van de Commissie Analyse & Toxicologie van de Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers, september 2007.

Synoniemen: CellCept ; MMF mycofenolaatmofetil ; MPA ; Mycofenolzuur ; Myfenax ; Myfortic