



Samenvatting proefschrift Brenda de Winter

'Variability in the pharmacokinetics of mycophenolic acid: implications for therapeutic drug monitoring'

**Promotie: 12 maart 2010
Erasmus Universiteit, Rotterdam**

Promotor:
Prof. Dr. A.G. Vulto

Co-promotores:
Dr. T. van Gelder
Dr. R.A.A. Mathôt

Mycofenolaat mofetil (MMF) is een immunosuppressief geneesmiddel dat na transplantatie gebruikt wordt om afstoting te voorkomen. Daarnaast wordt het tegenwoordig ook gebruikt in de behandeling van auto-immuunziektes. Na orale inname wordt het geneesmiddel geabsorbeerd en omgezet in de actieve component mycofenolzuur (MPA). De belangrijkste metabooliet van MPA is het mycofenolzuur glucuronide (MPAG), dat een enterohepatische kringloop (EHC) kan ondergaan. De blootstelling van MPA, gemeten als zijnde het oppervlak onder de concentratie-tijd curve (AUC), is gecorreleerd met het effect, waardoor het monitoren van deze AUC en het aanpassen van de dosis aan de hand van de resultaten (TDM) de behandeling met MMF kan verbeteren.

In hoofdstuk 1 van het proefschrift wordt een overzicht gegeven van de literatuur over TDM van MMF in niertransplantatie patienten. Gebaseerd op studies die de correlatie tussen AUC en effect laten zien, wordt in deze patienten een therapeutisch raam van 30-60 mg*uur/l geadviseerd. Deze AUC wordt beïnvloed door verschillende patientkarakteristieken, zoals albumine concentratie, nierfunctie en comedatie. De AUC kan bepaald worden door een beperkt aantal concentraties te meten in de eerste paar uur na dosis inname (LSS).

Hoofdstuk 2 beschrijft de farmacokinetiek van MMF in niertransplantatie patienten. Een model over de eiwitbinding laat de effecten van cyclosporine comedatie, nierfunctie en albumine concentraties op de farmacokinetiek en AUC van MPA en MPAG zien. Cyclosporine comedatie remt de EHC, waardoor de AUC van MPA daalt. Een slechte nierfunctie leidt tot een sterke verhoging van de MPAG concentraties. Bij patienten die niet met cyclosporine behandeld worden, heeft dit een toename in de omzetting van MPAG naar MPA tot gevolg via de EHC, waardoor de MPA AUC stijgt. Indien patienten wel behandeld worden met cyclosporine, en deze EHC geremd wordt, verdringt MPAG het MPA van het eiwit, waardoor de klaring toeneemt en de AUC juist daalt. Deze veranderingen hebben vooral effect op de totale MPA AUC, terwijl de ongebonden MPA AUC nauwelijks verandert.



In het tweede deel van dit hoofdstuk wordt de aangenomen lineaire relatie tussen de MMF dosis en de MPA AUC geëvalueerd. Ondanks correctie voor de bekende effecten van cyclosporine en tijd na transplantatie op de klaring en het verdelingsvolume van MPA, wordt een afname in de biologische beschikbaarheid gezien bij hogere MMF doses. Deze afname in biologische beschikbaarheid is groter voor patiënten die tacrolimus krijgen in vergelijking met cyclosporine. De MPA AUC zal hierdoor minder dan proportioneel toenemen bij een stijging van de MMF dosis.

In hoofdstuk 2.3 wordt de farmacokinetiek van MMF bij kinderen die een niertransplantatie hebben ondergaan beschreven. De farmacokinetische parameters worden samen met MPA concentraties gemeten op 0, 0.5 en 2 uur na MMF inname, gebruikt om een goede schatting te geven van de MPA AUC in deze kinderen. Deze AUC waarde kan gebruikt worden om de MMF behandeling te optimaliseren.

In hoofdstuk 3 wordt de farmacokinetiek van MPA bij andere patientgroepen bestudeerd. MMF is effectief gebleken bij patiënten met auto-immuunziekten als lupus erythematosus en vasculitis. TDM zou in deze patiënten een goede aanvulling kunnen zijn om de huidige MMF behandeling te individualiseren. Om dit verder te kunnen onderzoeken is er in hoofdstuk 3.2 een farmacokinetisch model ontwikkeld. De MPA klaring van deze patiënten was relatief laag (8.3 l/uur) vergeleken met niertransplantatie patiënten. Met behulp van dit model en MPA concentraties gemeten op 0, 1 en 3 uur na MMF inname kan een goede schatting van de AUC worden gemaakt in patiënten met auto-immuunziekten.

Daarnaast wordt MMF veel gebruikt in stam cel transplantatie patiënten om graft-versus-host disease te voorkomen. De farmacokinetiek van MMF in deze patientengroep wordt beschreven in hoofdstuk 3.3 van het proefschrift. Ondanks een relatief hoge MMF dosering, was de gemeten MPA AUC relatief laag. De MPA klaring bleek in stam cel transplantatie patiënten dan ook relatief hoog (56 l/uur) te zijn in vergelijking met niertransplantatie patiënten. In deze patientengroep zal dan ook een hogere of frequentere dosering nodig zijn om een AUC tussen de 30-60 mg*uur/l te bereiken.

De verschillen in de MPA klaring die gevonden zijn tussen niertransplantatie patiënten, stam cel transplantatie patiënten en patiënten met auto-immuunziekten worden gekarakteriseerd in hoofdstuk 3.4. De mediane MPA klaring was respectievelijk 29.8, 47.5 en 10.6 l/uur. Deze verschillen konden verklaard worden door verschillen in cyclosporine behandeling en albumine concentraties tussen de patientengroepen.

Een ander geneesmiddel, met dezelfde werkzame component is maagsap-resistent mycofenolaat natrium (EC-MPS). MMF en EC-MPS hebben een vergelijkbare effectiviteit en veiligheid, maar de farmacokinetiek is verschillend. In hoofdstuk 4 zijn de verschillen in de farmacokinetiek onderzocht. Er is een farmacokinetisch model gemaakt, waarin de farmacokinetiek van beide geneesmiddelen gelijktijdig beschreven kon worden. De absorptie van EC-MPS bleek later en trager te verlopen dan bij MMF. Hiernaast werd er in de absorptie van EC-MPS een veel grotere variabiliteit gezien, met verschillen tussen de ochtend en avond dosering. Door de onvoorspelbaarheid van het absorptieprofiel van EC-MPS is het ontwikkelen van een LSS om de MPA AUC te kunnen voorspellen lastig. Dit is wel geprobeerd, maar de



resultaten van de validatie van deze LSS waren onjuist en onnauwkeurig in vergelijking met LSS voor MMF.

Concluderend, LSS kunnen goed gebruikt worden om de MPA AUC te schatten en de therapie met MMF te verbeteren. Door verschillen in MPA klaring zijn er echter verschillende LSS nodig voor niertransplantatie patienten, stam cel transplantatie patienten en patienten met auto-immuunziektes. Na schatting van de MPA AUC zijn dosis aanpassingen nodig om deze AUC in de therapeutische breedte te krijgen. Als een hogere MPA AUC gewenst is, zal de MMF dosis meer dan proportioneel verhoogt moeten worden om de juiste AUC te bereiken. ◀