

WFG vindt afname AUC als gevolg van interacties klinisch niet relevant

Mycofenolzuur: geen signaal

Bepaalde interacties met mycofenolzuur geven voortaan geen medicatiebewakingssignaal meer. De concentratieveranderingen door deze interacties zijn klein ten opzichte van de toch al grote variabiliteit in plasmaconcentraties.



Bij interacties van mycofenolzuur (MPA) met antacida, colestyramine, rifampicine en sevelameer is geen actie meer nodig.

Aanleiding

De Werkgroep Farmacotherapie en Geneesmiddelinformatie (WFG) heeft de nieuwe interactie van mycofenolaatmofetil (MMF) met protonpompremmers (PPI's) beoordeeld als een interactie waarbij geen actie nodig is. PPI's verlagen de AUC van MPA met 17-37%. De WFG heeft, in navolging van het advies van een expert, gekozen voor actie Nee. Reden is dat in Nederland veel centra geen *therapeutic drug monitoring* van MPA doen, ondanks de grote inter- en intra-individuele variabiliteit die de AUC vertoont. Bij een dergelijke variabiliteit valt een afname van de AUC met 17-37% in het niet.

In de G-Standaard waren interacties met MPA opgenomen die bij een vergelijkbare AUC-afname wel om actie vroegen. In de WFG-vergadering van 13 mei 2014 zijn deze interacties herbeoordeeld.

Interacties en onderbouwing

De herbeoordeelde interacties zijn de interacties van MPA met antacida, colestyramine, rifampicine en sevelameer. Antacida verlagen de AUC van MPA met 17-37% [1, 2]. De literatuur meldt een afname van de MPA-AUC met 37% door colestyramine [3]. De AUC van MPA neemt met 18% af na toevoeging van rifampicine [4]. Sevelameer vermindert de MPA-AUC met 20-25% [5, 6].

Het advies bij deze interacties was om de geneesmiddelen gescheiden in te nemen

(antacida, colestyramine) en/of om de MPA-concentratie te monitoren (colestyramine, rifampicine, sevelameer).

Besluitvorming

Voor de interacties van MPA met antacida, colestyramine, rifampicine en sevelameer geldt dezelfde overweging als bij MMF + PPI's: het zijn relatief kleine effecten op de MPA-concentraties, die in het niet vallen bij de grote variabiliteit in de AUC van MPA. Om die reden heeft de WFG besloten dat ook bij deze interacties géén actie nodig is. ■

Zie voor de literatuurreferenties de digitale versie van dit artikel op pw.nl. Zie voor informatie omtrent de onderbouwing de risicoanalyse van de interactie in de KNMP Kennisbank of het apotheekinformatiesysteem. Zie voor informatie over wijzigingen in het bestand de G-update (www.knmp.nl/medicijnen-zorgverlening/g-standaard/algemeen/g-update). Ook de volgende interacties zijn besproken in de WFG-vergadering van 13 mei 2014: avanafil + CYP3A4-remmers/amlodipine; fenelzine/tranylcypromine + trazodon; carbamazepine + ciprofloxacine; fingolimod + carbamazepine.

Auteurs

**Annemarie Heersche
en Arjan Polderman**

Grote variabiliteit AUC bij standaarddosering

Van het immunosuppressivum mycofenolzuur zijn in Nederland de preparaten CellCept en Myfortic EC in de handel. CellCept bevat de prodrug mycofenolaatmofetil (MMF). Na inname wordt MMF in het maagdarmkanaal door de-esterificatie omgezet in het actieve mycofenolzuur (MPA) en vervolgens snel geabsorbeerd (t_{\max} ongeveer 1 uur). Myfortic EC bevat de actieve vorm MPA. Door de maagsapresistente coating wordt MPA vertraagd afgegeven (t_{\max} ongeveer 2-4 uur). Bij standaarddoseringen bestaat een grote inter- en intra-individuele variabiliteit in de bereikte MPA-concentratie. Na een standaarddosis MMF kan de oppervlakte onder de concentratie-tijd-curve van 0 tot 12 uur na toediening (AUC_{0-12h}) variëren van circa 10 tot 100 mg×h/L. Aanpassing van de dosering op basis van de gemeten plasmaconcentraties is in Nederland niet algemeen gangbaar, ofschoon een concentratie-effect-relatie is vastgesteld [7, 8].

- 1 Samenvatting van de productkenmerken Myfortic. Arnhem: Novartis Pharma; 2012 nov 28. <http://db.cbg-meb.nl/IB-teksten/h30202.pdf>. Geraadpleegd 2014 jun 5.
- 2 Bullingham R, Shah J, Goldblum R, Schiff M. Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol*. 1996 jun;41(6):513-6.
- 3 Bullingham RE, Nicholls AJ, Kamm BR. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet*. 1998 jun;34(6):429-55.
- 4 Naesens 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 nov;80(5):509-21.
- 5 Summary of product characteristics CellCept. Welwyn Garden City: Roche Registration; 2006 feb 14. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000082/WC500021864.pdf. Geraadpleegd 2014 jun 5.
- 6 Pieper AK, Buhle F, Bauer S, et al. The effect of sevelamer on the pharmacokinetics of cyclosporin A and mycophenolate mofetil after renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 okt;19(10):2630-3.
- 7 Mycofenolzuur. In: *Informatorium Medicamentorum*. Den Haag: KNMP; 2014. https://kennisbank.knmp.nl/article/Informatorium_Medicamentorum--S2578.html. Geraadpleegd 2014 jun 5.
- 8 van Hest RM, van Gelder T, Mathôt RAA. Indicatie voor therapeutic drug monitoring van mycofenolzuur. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2008;2(2):26-31.

Overige relevante literatuur

- Baxter K, Preston CL, red. *Stockley's drug interactions. A source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. 10e ed. London: Pharmaceutical Press; 2013 mrt.
- David-Neto E, Takaki KM, Avena F, et al. Diminished mycophenolic acid exposure caused by omeprazole may be clinically relevant in the first week posttransplantation. *Ther Drug Monit*. 2012 jun;34(3):331-6.
- Doesch AO, Mueller S, Konstantin M, et al. Proton pump inhibitor co-medication reduces active drug exposure in heart transplant recipients receiving mycophenolate mofetil. *Transplant Proc*. 2010 dec;42(10):4243-6.
- Kees MG, Steinke T, Moritz S, et al. Omeprazole impairs the absorption of mycophenolate mofetil but not of enteric-coated mycophenolate sodium in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2012 aug;52(8):1265-72.
- Kiberd BA, Wrobel M, Dandavino R, Keown P, Gourishankar S. The role of proton pump inhibitors on early mycophenolic acid exposure in kidney transplantation: evidence from the CLEAR study. *Ther Drug Monit*. 2011 feb;33(1):120-3.
- Kofler S, Deutsch MA, Bigdeli AK, et al. Proton pump inhibitor co-medication reduces mycophenolate acid drug exposure in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2009 jun;28(6):605-11.
- Kofler S, Shvets N, Bigdeli AK, et al. Proton pump inhibitors reduce mycophenolate exposure in heart transplant recipients—a prospective case-controlled study. *Am J Transplant*. 2009 jul;9(7):1650-6.
- Kofler S, Wolf C, Shvets N, et al. The proton pump inhibitor pantoprazole and its interaction with enteric-coated mycophenolate sodium in transplant recipients. *J Heart Lung Transplant*. 2011 mei;30(5):565-71.
- Miura M, Satoh S, Inoue K, et al. Influence of lansoprazole and rabeprazole on mycophenolic acid pharmacokinetics one year after renal transplantation. *Ther Drug Monit*. 2008 feb;30(1):46-51.
- Rupprecht K, Schmidt C, Raspé A, et al. Bioavailability of mycophenolate mofetil and enteric-coated mycophenolate sodium is differentially affected by pantoprazole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2009 okt;49(10):1196-201.
- Schaefer M, Scholl C, Scharpf D, et al. Proton pump inhibitors interfere with the immunosuppressive potency of mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)*. 2010 nov;49(11):2061-7.