Mycofenolzuur + Antibiotica, divers M995

MMF = mycofenolaat mofetil (prodrug) MPA = mycofenolzuur (actieve vorm)
MPAG = MPA 7-O-glucuronide (inactief) AcMPAG = MPA acyl glucuronide (actief)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Zie de afzonderlijke stoffen			
Simoons M. Pharmacol Res Perspect 2023;11(3):e01103. Zie hieronder bij Opmerkingen de reactie van internist-nefroloog.	Mycofenolzuur + antibiotica ciprofloxacine, vancomycine, amoxicilline/ clavulaanzuur	3 casus van te lage Cmin MPA door orale antibiotica. De casus zijn verderop per antibioticum uitgewerkt. Auteurs: although a preemptive dose increase is not supported by the literature so far, monitoring of the MPA exposure, ideally with AUC0–12 h, and graft function during and shortly after antibiotic use is necessary. A pragmatic approach would be to measure the MPA Cmin 3–4 days after the start of a >1 week course of an interfering antibiotic, adjust the dose accordingly, and repeat this about a week after the antibiotic course.	1B

Overig	Stof	Effect
Hest van R. PW Wetenschappelijk Platform 2008;2:26-31.	mycofenolzuur kinetiek	na orale toediening van MMF wordt MPA gevormd in het maagdarm-kanaal middels de-esterificatie, waarna MPA snel en vrijwel volledig wordt geabsorbeerd. De farmacokinetiek van MPA is sterk variabel: de $AUC_{0\text{-}12\ h}$ varieert grofweg van 10 tot 100 mg.h/l na een standaarddosering MMF toegediend aan patiënten 1 maand na niertransplantatie. Er is aangetoond dat het risico op acute afstoting van een getransplanteerde nier significant groter is bij een MPA $AUC_{0\text{-}12h}$ lager dan 30 mg.h/l.

Opmerkingen
Augustus 2023 - Opmerkingen internist-nefroloog bij Simoons 2023: ik ben er niet voor om ”Actie Ja” in te voeren voor combinatie MMF/MPA met antibioticum.

1. Als mechanisme wordt onderbreking van de enterohepatische recirculatie van MPA(G) genoemd. Ofschoon een dergelijk effect wel bestaat, kan ik me niet goed voorstellen dat dat leidt tot MPA concentraties dichtbij de detectielimiet. Immers, de bijdrage van de enterohepatische recirculatie aan de totale MPA-AUC ligt in de orde van 25-35%.
2. Deze 3 casus hebben hele opvallende veranderingen in de MPA concentraties. Gebruik van antibiotica bij transplantatiepatiënten is heel frequent en ik vermoed dat in de periode waarin deze 3 casus gezien zijn er tientallen andere patiënten waren die soortgelijke behandeling hebben ondergaan.
3. De aanbeveling is om bij gebruik antibiotica MPA-AUC in kaart te brengen (3 dagen na start antibioticum) en dosis daarop aan te passen, en dat te herhalen 1 week na staken van het antibioticum, is in de praktijk lastig uitvoerbaar, en al helemaal waar het poliklinische behandeling betreft. Omdat de effecten op de enterohepatische recirculatie vooral zichtbaar zullen worden in de tweede helft van een 12-uurs doseerinterval is AUC meten extra lastig en bewerkelijk.

WFG 13-5-2014: actie wordt Nee (ipv Ja), gezien de mate van afname. De WFG heeft, in navolging van het advies van een expert gekozen voor actie Nee. Reden is dat in Nederland veel centra niet aan therapeutic drug monitoring van MPA doen, ondanks het feit dat bij een standaarddosering de AUC een enorme variabiliteit vertoont (verschil tussen patiënt met laagste versus hoogste AUC is in de orde van 10 mg*h/L versus 100 mg*h/L). Bij een dergelijke variabiliteit valt een verschuiving van de AUC met 18% in het niet.
Score A voor afname MPA en score B voor ‘hogere dosis MPA nodig’. De destijds toegekende score voor afname MPA was E; waarschijnlijk geredeneerd 'afname spiegel immunosuppressivum → transplantaatafstoting → E', analoog aan bijvoorbeeld ciclosporine waarbij er wel een directe relatie is tussen spiegel en effect. In het geval van mycofenolzuur is een afname MPA gezien, maar geen klinische gevolgen.

<u>Monitoren mycofenolzuur</u>
Internist (clinical pharmacologist/nephrologist, Erasmus Medical Center, 2010): ofschoon een concentratie-effect-relatie is vastgesteld, en bij standaarddoseringen een grote interindividuele variabiliteit in de bereikte mycofenolzuurconcentratie bestaat, is het aanpassen van de dosis op basis van de gemeten concentraties niet algemeen gangbaar. In R'dam doet men dit wel, met eigen streefwaarden, zie:

• Am J Transplant 2009;9:1495-9: therapeutisch venster MPA AUC 30-60 mg*h/l bij niertransplantatie, uitgaande van comedicatie ciclosporine. Bij AUC < 30 mg*h/l neemt risico op acute afstoting toe.
Er is een verband voor effectiviteit in de concentratie-effect-relatie, vooral voor de MPA AUC, en in mindere mate voor C0 (predose concentratie). Het verband voor toxiciteit in de concentratie-effect-relatie is minder overtuigend, de bovengrens is vooral gebaseerd op 'geen extra toename effectiviteit vanaf deze AUC'. Er zijn 2 gerandomiseerde prospectieve studies, met streefwaarde MPA AUC 40 resp. 45 mg*h/l.
Voor lever-/harttransplantaties zijn minder gegevens beschikbaar. → WFG 2010: volgens dit artikel is een adequate spiegel vooral van belang in de eerste weken na transplantatie.
• Mycofenolzuur TDM, versie 18-09-2007 (definitief). www.nvza.nl. Geraadpleegd 5 maart 2010: meerdere mogelijkheden voor afnametijdstip, C0 (dalspiegel, net voor volgende gift) of 'korte curve' op bv C0, C0.5 en C2 en vervolgens AUC schatten. Verschillende getallen voor nier-/lever-/hart- of stamceltransplantatie.

Risicogroep	

	Interactie	**Actie**	**Datum**
Beslissing WFG	Ja	Nee	13 mei 2014

Mycofenolzuur + Rifampicine A

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Naesens M. Clin Pharmacol Ther 2006;80:509-21.	MMF + rifampicine	8 dagen na start rifampicine: - MPA: afname AUC_{0-12h} van 79.2 naar 57.7 mg.h/l (17.5%), afname AUC6-12h 32.9% en Cmax van 33.4 naar 22.8 mg/l (18.7%); - AcMPAG: toename Cmax van 1.2 naar 2.2 mg/l (121%) en AUC_{0-12h} van 5.47 naar 12.6 mg.h/l (193%), toename AUC6-12h 140%; - MPAG: toename Cmax van 124 naar 149 mg/l (27%) en AUC_{0-12h} van 994 naar 1214 mg.h/l (34.4%), toename AUC6-12h 39.7%. Regime: 8 patiënten (niertransplantatie) op MMF 1g 2dd (n=7) en 0.75 mg 2dd (n=1); rifampicine 600 mg/dag gedurende 8 dagen. Afname MPA AUC_{0-12h} (17.5%) komt vooral door afname AUC6-12 (32.9%), wat duidt op verminderde enterohepatische kringloop. → GIC: percentages lijken in 1e instantie niet te kloppen met de getallen uit tabel. Verschil komt omdat percentages eerst voor individuele patiënten zijn berekend en daarna zijn gemiddeld. Patiënten waren stabiel op onderhoudsdosering MMF en gebruikten uitsluitend low-dose methylprednisolon, géén calcineurineremmers of andere imm.suppres. AcMPAG is geassocieerd met typische bijwerkingen als diarree en anemie.	3A
Kuypers DR. Clin Pharmacol Ther 2005;78:81-8.	MMF + rifampicine	3x zo hoge dosering mycofenolzuur nodig na start rifampicine, van 2 naar 6g/dag bij man (hart-long-transplantatie); streefwaarde dalspiegel 2.5 mg/l niet bereikt (hoogste was 0.84 mg/l). Na verlagen rifampicine van 600 naar 450 mg/dag op dag 47 bleek hoogste dalspiegel 3.16 mg/l op dag 81. Regime: MMF 1g 2dd en tacrolimus; start rifampicine 600 mg/dag 13 dagen post-transplantatie, op dag 47 verlaagd naar 450 mg/dag. Kinetiekstudie, na 2 maanden rifampicine gestaakt, na 2 weken wash-out: toename AUC mycofenolzuur met 221%, afname Cl 69%. → GIC: getallen voor Cl in tekst verschillen van die in tabel, maar percentages zijn wel hetzelfde (afname Cl in tekst van 163 naar 50.6 l/h (69%), in tabel van 16 naar 5 l/h (69%)). Hetzelfde gold voor tacrolimus, dosering van tacrolimus van 7 mg 2dd naar 22 mg 2dd op dag 74 (dalspiegel 11 ng/ml); streefwaarde dalspiegel 8-10 ng/ml.	2B
SPC Cellcept	MMF + rifampicine	afname AUC_{0-12h} mycofenolzuur 18%-70%. Bij patiënten die geen ciclosporine gebruiken, resulteerde gelijktijdige behandeling met CellCept en rifampicine in een afgenomen MPA blootstelling (AUC_{0-12h}) van 18% tot 70%. Scientific Discussion: geen aanvullende informatie. → GIC: nagevraagd bij fabrikant waar afname AUC 18-**70**% op is gebaseerd. Fabrikant geeft aan dat dit is op basis van Naesens 2006 en Kuypers 2005. Afname AUC 70% komt uit Kuypers 2005, maar is afgeleid van stijgen AUC na staken rifampicine.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Cellcept	MMF	Het wordt daarom aanbevolen om de MPA-spiegels te controleren en de CellCept dosering aan te passen om klinische werkzaamheid te behouden wanneer rifampicine gelijktijdig wordt gebruikt.
Hest van R. PW Wetenschappelijk Platform 2008;2:26-31.	mycofenolzuur kinetiek	na orale toediening van MMF wordt MPA gevormd in het maagdarm-kanaal middels de-esterificatie, waarna MPA snel en vrijwel volledig wordt geabsorbeerd. De farmacokinetiek van MPA is sterk variabel: de $AUC_{0\text{-}12\ h}$ varieert grofweg van 10 tot 100 mg.h/l na een standaarddosering MMF toegediend aan patiënten 1 maand na niertransplantatie. Er is aangetoond dat het risico op acute afstoting van een getransplanteerde nier significant groter is bij een MPA $AUC_{0\text{-}12h}$ lager dan 30 mg.h/l.

Opmerkingen
Stockley: dit lijken de enige 2 meldingen, maar kan potentieel gevaarlijk zijn (afstoting). Monitoren. Exacte mechanisme niet bekend, auteurs suggereren inductie glucuronidering door UGT van MPA en reductie van enterohepatische kringloop en absorptie.

SPC Myfortic: noemt geen mogelijke interactie met rifampicine/enzyminductoren.
SPC Rifadin: noemt wel ciclosporine.
SPC Rifampicine Sandoz: noemt immunosuppressiva zoals azathioprine, ciclosporine, leflunomide, tacrolimus en sirolimus. Rifamicine induceert naast CYP3A en CYP2C ook UDP-glucuronyltransferases.
PubMed: geen info voor overige enzyminductoren.

Risicogroep	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Nee	13 mei 2014

Mycofenolzuur + Ciprofloxacine B

MMF = mycofenolaat mofetil (prodrug) MPA = mycofenolzuur (actieve vorm)
MPAG = MPA 7-O-glucuronide (inactief)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Simoons M. Pharmacol Res Perspect 2023;11(3):e01103. Zie bovenaan bij het begin van deze RisicoAnalyse de reactie van internist-nefroloog bij dit artikel.	MMF + ciprofloxacine	#1 man met levertransplantaat start iv ciprofloxacine en iv vancomycine en (her)start MMF. *MPA Cmin* dag 4 1.48 (ref. 1–3 mg/L vlg local protocol) dag 6 switch ciprofloxacine iv → <u>oraal</u> dag 8 0.19 mg/L dag 12 dosisverhoging MMF 1000 mg 2dd → 3dd dag 15 0.25 mg/L dag 20 alle antibiotica gestaakt dag 22 3.47 mg/L (> therapeutic range); dosis MMF verlaagd naar 1000 mg 2dd.	1B
Borrows R. Ther Drug Monit 2007;29:122-6. EHR: enterohepatic recirculation	MPA + ciprofloxacine	↓Cmin MPA met 46% 3 dagen na start ciprofloxacine, en met 41-54% 7 dagen na start ciprofloxacine; 3 dagen na staken ciprofloxacine MPA spiegels weer op normale niveau. Regime: groep 1 (n=24) ciprofloxacine 500 mg 2 dd gedurende 7 dagen, groep 2 (n=21) ciprofloxacine 500 mg 2 dd gedurende 14 dagen; niertransplantatie-patiënten op MMF en tacrolimus. Auteurs: the likely mechanism for the fall in MPA is a reduction in EHR associated with this reduction in bowel flora.	3A
Borrows R. Ther Drug Monit 2005;27:442-50.	MPA + ciprofloxacine	lagere Cmin MPA (46% lager) bij gebruik ciproflox. Methode: multivariate analyse naar determinanten MPA spiegels; 117 niertransplantatiepatienten op MMF en tacrolimus.	2A
SPC CellCept	MPA + ciprofloxacine	↓ Cmin MPA met 50% na start ciprofloxacine. Effect leek te verminderen bij continueren antibioticum-gebruik en verdween binnen paar dagen na staken.	2A
FDA CellCept	MPA + ciprofloxacine	p.30: A total of 64 CellCept -treated kidney transplant recipients received oral ciprofloxacin 500 mg twice daily for 7 or at least 14 days, respectively. Approximately 50% reductions in median trough MPA concentrations (pre-dose) from baseline (CellCept alone) were observed in 3 days following commencement of oral ciprofloxacin. These reductions in trough MPA concentrations tended to diminish within 14 days of antimicrobial therapy and ceased within 3 days of discontinuation of antibiotics.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC CellCept	MPA + ciprofloxacine	verandering van Cmin is geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA-blootstelling. Bij afwezigheid klinisch bewijs transplantaatdysfunctie is wijziging dosering MMF niet nodig. Wel klinische controle tijdens en vlak na antibioticumbehandeling.
FDA CellCept	MPA + ciprofloxacine	monitor patients for alterations in efficacy or CELLCEPT related adverse reactions when these drugs are co-administered with CELLCEPT.
Spc Ciproxin	Ciprofloxacine	MPA/MMF niet genoemd

Goutelle S. Pharmacotherapy 2011;31:36e–40e. [#] en 5 dagen na dosisverhoging MMF [$] Cpost dose: 30-minute postdose concentrations * ciclosporine vervangen door MMF vanwege bijwerkingen	MMF + ciprofloxacine i.v.	casus: therapiefalen; ↓MPA AUC met 65% en ↓Cmin, 5 dagen na start ciprofloxacine iv bij vrouw (17) na beenmergtransplantatie; dosis MMF verhoogd op dag 13. *MPA* *voor C - 5 dagen C - 3 d na staken C[#]* *(dag 7) (dag 13) (dag 18)* AUC_{0-12} (mg.h/l) 30.3 10.7 26 Cmin (mg/l) 0.56 0.36 0.45 Cpost dose[$] 4.4 1.4 3.7 Vrouw kreeg MMF iv 1800 mg/dag op dag 1–13 (start op dag 5 posttransplantatie*), 4500 mg/dag op dag 13–18 en 3000 mg/dag op dag 18–33; ciprofloxacine i.v. 800 mg/dag op dag 8-13, 1200 mg/dag op dag 13-15, en cotrimoxazol elke 48h vanaf dag 10 en caspofungine vanaf dag 11. Verder veel comedicatie. Auteurs: as no AUC therapeutic range has yet been defined for bone marrow transplantation, we used the range used in solid organ transplantation (30–60 mg•hr/L) as the reference range. On day 7 the AUC of 30.3 mg.h/l was already close to the lower limit of the therapeutic range. Other factors cannot be excluded in this case. After C was discontinued on day 15, MPA concentrations never achieved the level measured the day before C was started on day 8, despite significant MMF dosage increases. It is difficult to interpret the C dechallenge because the patient had many complications and got several drugs to treat acute graft-versus-host disease after day 18. Possible mechanism - In renal transplant recipients, the combination was associated with significant decreases in MPA Cmin (Borrows 2007 & 2005). Ciprofloxacin, which undergoes partial transintestinal elimination, may decrease the levels of intestinal flora responsible for the enterohepatic cycling of MPA and thus might alter MPA disposition. →GIC: vóór start ciprofloxacine was de AUC al aan de (te) lage kant; wellicht speelt infectie ook een rol. Reactie internist-nefroloog: we weten dat de farmacokinetiek van MPA bij HSCT-patienten anders is dan bij orgaan-transplantatiepatienten. Vermoedelijk combinatie van lagere biologisch beschikbaarheid (mucositis), snellere klaring (hogere vrije fractie) en onderbreking enterohepatische recirculatie.
Kodawara T. Biopharm Drug Dispos 2014;35:275-83.	MMF + ciprofloxacine	in vitro studie: ciprofloxacin and phenolphthalein-β-d-glucuronide (PhePG), a typical β-glucuronidase substrate, significantly decreased the production of MPA from MPAG in the β-glucuronidase-mediated deconjugation system. Pharmacokinetic analysis revealed that ciprofloxacin showed a dose-dependent inhibitory effect on MPA production from MPAG via β-glucuronidase with a half-maximal inhibitory concentration (IC50) value of 30.4 µm. While PhePG inhibited the β-glucuronidase-mediated production of MPA from MPAG in a competitive manner, ciprofloxacin inhibited MPA synthesis via noncompetitive inhibition. These findings suggest that the reduction in the serum MPA concentration during the co-administration of ciprofloxacin is at least in part due to the decreased enterohepatic circulation of MPA because of noncompetitive inhibition of deconjugation of MPAG by intestinal β-glucuronidase.

Opmerkingen
Advies internist-nefroloog 2017: actie Nee. Vermoedelijk speelt de infectie ook een rol bij de effecten. Ciprofloxacine wordt vaak gegeven aan niertransplantatiepatiënten en wordt meestal maar 1 week gebruikt, om die reden terughoudend zijn met signaal.

PubMed: geen hits op MMF+ciprofloxacine, wel op MPA.

Stockley: the available evidence suggests that antibacterials that can decimate gut bacteria might reduce levels of mycophenolic acid by up to one-third or one-half. The clinical relevance of these reductions has not been assessed. Monitoring is advisable during concurrent use of the antibacterial and shortly after it is stopped.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Als A		

Mycofenolzuur + Norfloxacine icm metronidazol C

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Naderer OJ. J Clin Pharmacol 2005;54:219-26.	MMF + norfloxacine en metronidazol	↓ AUC0-last MPA met 33%, ↓ AUC0-last MPAG met 41% na eenmalig MMF i.c.m. NOR en MET; geen verschil in Cmax MPA, Cmax MPAG en Tmax MPA. ↓ AUC0-48 MPAG met 24% (303→229 µg.h/ml) na eenmalig MMF i.c.m. MET. Geen verschil AUC en Cmax MPA na eenmalig MMF i.c.m. NOR of MET apart. Regime: RCT met 4 behandelperiodes. 1: MMF 1 gram alleen, 2: MMF + NOR 400 mg 2dd, 3: MMF + MET 500 mg 3dd, 4: MMF + NOR en MET. Washout 1 week tussen behandeling met antibiotica (AB). AB gedurende 5 dagen, MMF op dag 4 (2u na AB); 11 gezonde vrijwilligers. Auteurs: NOR + MET verlagen waarschijnlijk de endogene bacteriën in de darm welke een rol spelen bij de enterohepatische recirculatie van MPA.	3A
SPC Cellcept.	MMF + norfloxacine en metronidazol	↓blootstelling aan MPA met 30% na 1 dosis MMF i.c.m. norfloxacine en metronidazol. Geen verschil in blootstelling MPA in combinatie met norfloxacine of metronidazol apart; gezonde vrijwilligers.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Norfloxacine.	MMF + norfloxacine en metronidazol	bij gezonde vrijwilligers die een combinatiebehandeling met norfloxacine en metronidazol kregen, is een afgenomen biologische beschikbaarheid van mycofenolzuur gevonden.
Amerikaanse product informatie Cellcept www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label. Geraadpleegd 22-1-2016.	MMF + norfloxacine en metronidazol	getallen conform Naderer 2005. Ontraadt gebruik Cellcept + combinatie van NOR en MET.

Opmerkingen
PubMed search 2023: Naderer 2005.

Stockley: bespreekt Naderer 2005 wat betreft MMF + NOR en MET. The available evidence suggests that antibacterials that can decimate gut bacteria might reduce mycophenolic acid minimum concentrations by up to one-third or one-half. The clinical relevance of these reductions has not been assessed.

Geen informatie in SPC metronidazol en Hansten.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Als A		

Mycofenolzuur + Amoxicilline/clavulaanzuur	D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Simoons M. Pharmacol Res Perspect 2023;11(3):e01103. doi: 10.1002/prp2.1103. Zie bovenaan bij het begin van deze RisicoAnalyse de reactie van internist-nefroloog bij dit artikel.	MMF + amoxi/clav.zuur	casus van te lage MPA spiegel #3 meisje (13), 2e niertransplantatie, op tacrolimus en MMF met adequate bloostelling ($AUC_{0–12h}$ 51 mg*h/L) - start amoxicilline/clavulaanzuur 500/125 mg 3dd ged. 10 dagen: - dag 4 MPA Cmin ondetecteerbaar, tevens diarree mogelijk tgv amoxi/clav - 7 dagen na afronden kuur MPA Cmin 2.52 mg/L (ref. >1.9 mg/L vlg lokaal protocol). The kidney function was stably mildly decreased in this period of time (eGFR 52–62 mL/min).	1B
Ratna P. Transplantation 2011;91:e36-8. Letter to editor Streefwaarde MPA $AUC_{0–12}$ 30-60 mg*h/L	MPA + amoxi / clavulaanzuur	# 1: ↓MPA AUC_{0-12} met 39%, 1 week na start amoxicilline+clavulaanzuur voor urineweginfectie bij man (37) op MMF 2000 mg/dag na niertransplantatie. #2: MPA AUC_{0-12} 24 mg.h/l, 10 dagen na start amoxicilline+clavulaanzuur voor urineweginfectie bij jongen (14) op MMF 2000 mg/dag na niertransplan-tatie; 5 dagen na staken amoxi+clav was MPA AUC_{0-12} 46 mg.h/l (toename 1.9x).	1A 1A
Borrows R. Ther Drug Monit 2007;29:122-6. EHR: enterohepatic recirculation	MPA + amoxi / clavulaanzuur	↓ Cmin MPA met 52-56% 3 dagen na start amoxi/clav; na 14 dagen afname nog maar met 19%; 3 dagen na staken amoxi/clav MPA spiegels weer op normale niveau. Regime: groep 1 (n=20) amoxi/clav 375 mg 3 dd gedurende 7 dagen; groep 2 (n=17) amoxi/clav 375 mg 3 dd gedurende 14 dagen; niertransplantatie-patiënten op MMF en tacrolimus. Auteurs: the likely mechanism for the fall in MPA is a reduction in EHR associated with this reduction in bowel flora.	3A
Borrows R. Ther Drug Monit 2005;27:442-50.	MPA + amoxi / clavulaanzuur	lagere Cmin MPA (53% lager) bij gebruik amoxi / clavulaanzuur Methode: multivariate analyse naar determinanten MPA spiegels; 117 niertransplantatiepatienten op MMF en tacrolimus.	2A
SPC CellCept, Augmentin	MPA + amoxi + clavulaanzuur	↓Cmin MPA met 50% na start amoxicilline/ clavulaanzuur. Effect leek te verminderen bij continueren antibioticumgebruik en verdween binnen paar dagen na staken.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC CellCept, Augmentin	MPA + amoxi / clavulaanzuur	verandering van Cmin is geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA-blootstelling. Bij afwezigheid klinisch bewijs transplantaatdysfunctie is wijziging dosering MMF niet nodig. Wel klinische controle tijdens en vlak na antibioticumbehandeling.

Opmerkingen
GIC mei 2025: + amoxicilline/clavulaanzuur. De werkgroepen die interacties beoordelen hebben dit gedelegeerd → het GIC handelt zelf af indien toe- of afname substraat volgens eerdere besluiten duidelijk valt onder actie Ja of Nee, of als het effect te klein ('ruis' of niet significant of ↔) is.

Stockley: amoxicillin with clavulanic acid have modestly reduced mycophenolate minimum concentrations. The available evidence suggests that antibacterials that can decimate gut bacteria might reduce levels of mycophenolic acid by up to one-third or one-half. The clinical relevance of these reductions has not been assessed. Monitoring is advisable during concurrent use of the antibacterial and shortly after it is stopped.

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing GIC	Als A		

Mycofenolzuur + Vancomycine	E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Simoons M. Pharmacol Res Perspect 2023;11(3):e01103. Zie bovenaan bij het begin van deze RisicoAnalyse de reactie van internist-nefroloog bij dit artikel.	MMF + vancomycine oraal, ciprofloxacine, amoxi/clav.zuur	casus van te lage MPA spiegel (#2): jongen (13) niertransplantatie, op MMF, tacrolimus en prednisolon – start oraal vancomycine ged. 10 dagen: - vrij snel na start vanco MPA Cmin ondetecteerbaar; - herstel MPA Cmin tot > streefwaarde na dosis verhoging MMF naar 1000 mg 2dd en staken vancomycine; - door persisterende Clostridium infectie langdurig vancomycine en korte kuren ciprofloxacine en amoxicilline/clavulaanzuur; bij herhaling sub-therapeutische MPA Cmin en AUC0–12 h, MMF dosis aanpassingen variërend van 1000-2500 mg/dag (rekening houdend met wijzigingen in dosis vancomycine); - na dosisverlaging en uiteindelijk staken vanco herstel MPA Cmin tot > streefwaarde en dosis MMF verlaagd naar 500 mg 2dd. Nierfunctie was stabiel licht verlaagd in deze periode (eGFR 58–74 mL/min), albumine concentratie was normaal (32–49 g/L).	1B

Overig	Stof	Effect
SPC CellCept	MPA + vancomycine	vancomycine niet genoemd. Verandering van Cmin is geen accurate weergave van veranderingen in de totale MPA-blootstelling. Bij afwezigheid klinisch bewijs transplantaat-dysfunctie is wijziging dosering MMF niet nodig. Wel klinische controle tijdens en vlak na antibioticumbehandeling.
Taylor MR. Sci Adv 2019;5(8):eaax2358. doi: 10.1126/sciadv.aax2358. eCollection 2019 Aug. GUS: β-glucuronidase	MPA + vancomycine	MMF use is limited by frequent gastrointestinal side effects. MMF alters the composition of the gut microbiota, selecting for bacteria expressing the enzyme GUS and leading to an up-regulation of GUS activity in the gut of mice and symptomatic humans. In mice we demonstrated the ability of vancomycin to both prevent and reverse MMFinduced GI toxicity through the reduction of GUS expression, activity, and GUSproducing bacteria, and, consequently, decreasing catabolism of the MMF metabolite MPAG to free MPA.

Opmerkingen
GIC mei 2025: + vancomycine. De werkgroepen die interacties beoordelen hebben dit gedelegeerd → het GIC handelt zelf af indien toe- of afname substraat volgens eerdere besluiten duidelijk valt onder actie Ja of Nee, of als het effect te klein ('ruis' of niet significant of ↔) is.

Stockley: the available evidence suggests that antibacterials that can decimate gut bacteria might reduce levels of mycophenolic acid by up to one-third or one-half. The clinical relevance of these reductions has not been assessed. Monitoring is advisable during concurrent use of the antibacterial and shortly after it is stopped.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing GIC	Als A		