Mycofenolaatmofetil + PPI's 11533

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

MMF = mycofenolaatmofetil, prodrug (oa CellCept®)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
David-Neto E. Ther Drug Monit 2012;34:331-6.	MMF + omeprazol	lagere AUC_{0-12h} en Cmax MPA bij combinatie met omeprazol bij niertransplantatiepatiënten in vergelijking met patiënten zonder PPI. Lagere waarden hielden gehele eerste jaar na transplantatie aan. Combinatie met ciclosporine of tacrolimus beïnvloedde waarden niet. Gedurende eerste jaar na transplantatie steeg AUC MPA geleidelijk, zowel met als zonder omeprazol. Op dag 7 na transplantatie lag AUC MPA op ondergrens therapeutische breedte bij patiënten met omeprazol: - MPA + ciclosporine + omeprazol: AUC_{0-12h} 17.9% lager, Cmax 22% lager. - MPA + tacrolimus + omeprazol: AUC_{0-12h} 17.3% lager, Cmax 14.1% lager. Retrospectieve analyse onder 72 niertransplantatie-patiënten gedurende eerste jaar na transplantatie. Patiënten gebruikten MMF icm ciclosporine of tacrolimus. 54 patiënten gebruikten omeprazol, 18 patiënten gebruikten geen PPI. Enkele dosis werden 's morgens ingenomen en 2x daagse dosis 's morgens en 's avonds.	3A
Kees MG. J Clin Pharmacol 2012;52:1265-72.	MMF + omeprazol	afname AUC_{12h} MPA 22% en afname Cmax 52% bij combinatie met omeprazol. AUC_{12h}: van 33.3 naar 25.8 mg.h/l Cmax: van 21.7 naar 10.5 mg/l Regime: omeprazol 20 mg 2 dd op dag 1 t/m 4, op dag 4 eenmalig MMF 1000 mg (CellCept®), 1h na omeprazol. Studie onder 12 gezonde personen. Studie ook gedaan met EC-MPS, zie aldaar.	3A
Miura M. Ther Drug Monit 2008;30:46-51.	MMF + lansoprazol	lagere AUC_{0-6} MPA 31%, lagere Cmax 32% en hogere tmax van 2.1 naar 4.4 h, 1 jaar na transplantatie bij patiënten met lansoprazol t.o.v. patiënten zonder PPI. AUC_{0-12} 25% lager, Cmin 45% lager, maar beiden niet significant. AUC_{0-6}: van 87 naar 60 µg.h/ml (31%) Cmax: van 33.1 naar 22.6 µg/ml (32%) Regime: lansoprazol 30 mg 1 dd, MMF start 1.5 of 2 g/dag in 2 dosis, eventueel aangepast naar 0.5-2 g/dag in 2 dosis. Lansoprazol om 07.30h en MMF om 09.00 en 21.00h toegediend. Retrospectieve studie onder 44 Japanse niertransplantatiepatiënten met MMF, tacrolimus + corticosteroïd, waarvan 22 met lansoprazol en 22 zonder PPI. Interactie had groter effect bij patiënten met CYP2C19*2 of *3 allel en patiënten met MDR1 C3435T CC genotype. Auteurs suggereren dat bij deze patiënten lansoprazolconcentraties hoger zullen zijn met als gevolg een groter effect bij de interactie met MMF.	3A

Kofler S. Am J Transplant 2009;7:1650-6.	MMF + pantoprazol	toename plasmaspiegel MPA, toename AUC 34% en toename Cmax 69% na staken pantoprazol bij harttransplantatiepatiënten. spiegel MPA (0.5h): van 8.3 naar 18.3 mg/l (120%) spiegel MPA (1h): van 10 naar 15.8 mg/l (58%) AUC van 51.2 naar 68.7 mg.h/l Cmax van 12.2 naar 20.6 mg/l spiegels MPA na 0h en na 2h verschilden niet significant met en zonder pantoprazol. Studie onder 22 patiënten met harttransplantatie in het verleden. Patiënten gebruikten pantoprazol 40 mg/dag dat na eerste metingen werd gestaakt + MMF 1000 mg 2 dd. Een maand na staken pantoprazol werden opnieuw spiegels MPA gemeten. Co-medicatie: o.a. tacrolimus.	3A
Kofler S. J Heart Lung Transplant 2009;28:605-11.	MMF + pantoprazol	lagere plasmaconcentraties MPA 0.5-2 uur na inname, lagere AUC (30%) en lagere Cmax (78%) bij patiënten met pantoprazol in vergelijking met patiënten zonder PPI. Plasmaconc MPA (0.5h): 6.7 vs 17.9 mg/l (↓40%) Plasmaconc MPA (1h): 7.7 vs 13.8 mg/l (↓44%) Plasmaconc MPA (2h): 5 vs 7.6 mg/l (↓34%) AUC dosisgecorrigeerd: 41.7 vs 59.5 mg/l Cmax: 10.1 vs 45.5 mg/l Plasmaconcentraties MPA 3-12 h na inname en tmax verschilden niet significant. Bij patiënten met pantoprazol kwamen vaker acute afstotingsepisodes (33% vs. 25%) en vasculopathie voor (33% vs 8.3%), maar verschil niet significant. Regime: studie onder 33 patiënten met harttransplantatie in verleden op MMF 500-4000 mg/dag en tacrolimus, 21 gebruikten pantoprazol 40 mg/dag. Bij alle patiënten werden spiegels 0-2 uur na inname MMF gemeten, bij subgroep van 21 patiënten werden ook plasmaconcentraties na 3-12 uur gemeten.	3A
Schaier M. Rheumatology 2010;49:2061-7.	MMF + pantoprazol	lagere plasmaconcentraties MPA 0.5-1 uur na inname, lagere AUC (37%), lagere Cmax (60%) en hogere tmax bij patiënten met pantoprazol in vergelijking met patiënten zonder PPI. Plasmaconc MPA (0.5h): 9.2 vs 30.3 mg/l (↓70%) Plasmaconc MPA (1h): 11 vs 18.3 mg/l (↓40%) $AUC_{0\text{-}12h}$: 52.1 vs 83 mg.h/l (↓37%) Cmax: 14.2 vs 35.4 mg/l (↓60%) tmax: 61.6 vs 36.4 min Plasmaconcentraties MPA 1.5 h na inname verschilden niet significant. Ook gekeken naar inosine monofosfaat dehydrogenase (IMPDH) activiteit: patiënten met pantoprazol hadden 0.5-1 h na inname hogere activiteit IMPDH. IMPDH (0.5h): 2.4 vs. 5.4 nmol/mg protein/h IMPDH (1h): 1.9 vs. 3.9 nmol/mg protein/h Bij patiënten met pantoprazol kwamen vaker relapse en toegenomen ziekteactiviteit voor, maar verschil niet significant. Regime: 36 patiënten met verschillende autoimmuunziekten op MMF 1-2 g/dag, 23 daarvan gebruikten pantoprazol 40 mg/dag.	3A 3B

Doesch AO. Transplant Proc 2010;42:4243-6.	MMF + pantoprazol	toename AUC MPA van 45.2 naar 65.2 mg.h/l.g [MMF] (44%) na staken pantoprazol bij harttrans-plantatiepatiënten. AUC gecorrigeerd voor dosis MMF. Geen significant verschil in plasmaspiegels MPA 0h, 0.5h en 2h, Cmax en tmax. Regime: studie onder 19 patiënten met harttrans-plantatie op MMF 1.0-4.5 g/dag in 2 doses in combinatie met sirolimus, everolimus, ciclosporine of tacrolimus. Alle patiënten gebruikten pantoprazol 20-80 mg/dag, deze werd na 2-4 weken gestopt. Spiegels MPA bepaald tijdens gebruik pantoprazol en 1 maand na staken pantoprazol.	3A
Rupprecht K. J Clin Pharmacol 2009;49:1196-201.	MMF + pantoprazol	afname AUC_{∞} MPA 10%, afname $AUC_{0\text{-}12h}$ 27% en afname Cmax 57% na combinatie met pantoprazol. Regime: studie onder 12 gezonde personen, MMF 1g eenmalig, pantoprazol 40 mg 2 dd gedurende 4 dagen. Studie ook gedaan met MPA-EC, zie aldaar.	3A

Ontkrachtend	**Stof**	**Effect**
Miura M. Ther Drug Monit 2008;30:46-51.	MMF + rabeprazol	geen significant verschil AUC, Cmin, Cmax en tmax MPA 1 jaar na transplantatie bij patiënten met rabeprazol t.o.v. patiënten zonder PPI. Regime: rabeprazol 10 mg 1 dd, MMF start 1.5 of 2 g/dag in 2 dosis, eventueel aangepast naar 0.5-2 g/dag in 2 dosis. Retrospectieve studie onder 39 Japanse niertransplantatie patiënten met MMF, tacrolimus + corticosteroïd, waarvan 17 met rabeprazol en 22 zonder PPI.
Kiberd BA. Ther Drug Monit 2011;33:120-3.	MMF + PPI	geen significant verschil in plasmaconcentraties MPA tussen niertransplantatiepatiënten met en zonder PPI op dag 5 na transplantatie. Enige verschil ontstond bij MPA concentraties 2h na toediening bij groep die MMF 1 g 2 dd kreeg: 4.4 µg/ml (zonder PPI) vs. 7.2 µg/ml. 12 h na toediening was dit verschil er niet meer. Gerandomiseerd onderzoek onder 126 patiënten die niertransplantatie ondergingen. 73 hiervan gebruikten ook een PPI, met name omeprazol en pantoprazol. Patiënten gebruikten 1) MMF 1.5 g 2 dd op dag 1-5, daarna 1 g 2 dd of 2) MMF 1 g 2 dd. Co-medicatie: o.a. tacrolimus en prednison. Auteurs: resultaten verschillen van andere studies, mogelijke oorzaken o.a. grotere onderzoekspopulatie + dit onderzoek direct na transplantatie gedaan en dan is gastrische functie nog niet genormaliseerd. →GIC: groep PPI was divers: alle patiënten die gedurende 1-5 dagen na transplantatie 1 of meer keer PPI kregen werden hierin geïncludeerd.

Overig MMF	**Stof**	**Effect**
SPC CellCept + Procedural steps taken and scientific information after the authorisation	MMF	in de vroege posttransplantatieperiode (minder dan 40 dagen na transplantatie) is de AUC ong. 30% en de Cmax ong. 40% lager dan in de late posttransplantatieperiode (3-6 maanden na transplantatie). Verminderde blootstelling aan MPA bij combinatie met PPI's. Geen significante verschillen gezien in percentage transplantaatafstotingen of transplantaatverliezen tussen patiënten die PPI's gebruikten tov patiënten die geen PPI's gebruikten. Routine monitoring of literature publications identified reports of reduction in MPA exposure when PPIs were given concomitantly with MMF. This has the potential to reduce the clinical effectiveness of MMF therapy. The available data could not rule out the occurrence of clinically relevant effects.

Hest van R. PW Wetenschappelijk Platform 2008;2:26-31.	MMF 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_{0-12} 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_{0-12} lager dan 30 mg.h/l.
IM op http://kennisbank.knmp.nl/, geraadpleegd 14-02-2014.	mycofenolzuur	een te lage blootstelling in de eerste week na transplantatie blijkt voorspellend voor het ontstaan van acute afstotingsreacties.

Opmerkingen
WFG 13-5-2014: actie Nee 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 17-37% in het niet.
Score A voor afname MPA en score B voor 'hogere dosis MPA nodig' of toename activiteit IMPDH.

Stockley: an interaction between MMF and pantoprazole seems to be established; however it's clinical relevance is unclear. It seems possible that the decrease in MMF exposure could lead to a higher risk of treatment failure, although this is not established.
Evidence for an interaction between MMF and other proton pump inhibitors is more limited. Although the effects seen with lansoprazole and omeprazole were small, and their clinically relevance was generally not studied, they were of similar magnitude to those seen with pantoprazole where there was limited evidence of reduced efficacy. Until more is known it would be prudent to be aware of the possibility of reduced MMF exposure with any proton pump inhibitor.

Stockley: two studies suggest that MPA enteric-coated tablets might not interact the same way.
SPC Losec, Pantozol: interactie met mycofenolzuur wordt niet genoemd.

Alfanum. code	omeprazol: 3A	lansoprazol: 3A	pantoprazol: 3B	

Risicogroep	

	Code	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	3B	Ja	Nee	13 mei 2014

MPA-EC = enteric coated natriummycofenolaat (Myfortic®): niet koppelen, zie onderstaande informatie.

Overig	**Stof**	**Effect**
Kofler S. J Heart Lung Transplant 2011;30:565-71.	MPA-EC + pantoprazol	geen significant verschil plasmaconcentraties, AUC, Cmax MPA bij patiënten MPA met pantoprazol t.o.v. dezelfde patiënten 1 maand na staken pantoprazol. Tevens geen significant verschil in inosine monofosfaat dehydrogenase (IMPDH) activiteit. Regime: bij patiënten op MPA-EC (Myfortic®; gem. 960 mg/dag in 2 doses) pantoprazol 40 mg 1dd en tacrolimus werd pantoprazol gestopt en waarden voor en 1 maand na staken vergeleken. Studie onder 21 patiënten met hart of longtransplantatie in verleden. → auteurs: beperkingen studie zijn geringe populatie en maar 5 meetpunten in 4 uur terwijl MPA-EC een zeer variabel absorptieprofiel heeft.
Rupprecht K. J Clin Pharmacol 2009;49:1196-201.	MPA-EC + pantoprazol	geen significant verschil Cmax, AUC_{∞}, AUC_{0-12h} MPA bij personen op MPA met pantoprazol vergeleken met MPA zonder pantoprazol. Regime: studie onder 12 gezonde personen, MPA-EC 720 mg eenmalig, pantoprazol 40 mg 2 dd gedurende 4 dagen.

Kees MG. J Clin Pharmacol 2012;52:1265-72.	MPA-EC + omeprazol	geen wijziging AUC en Cmax MPA door omeprazol. Regime: omeprazol 20 mg 2 dd op dag 1 t/m 4, op dag 4 eenmalig MPA EC tablet 720 mg (Myfortic®). Studie onder 12 gezonde personen.
SPC Myfortic	MPA-EC	geen veranderingen in farmacokinetiek na gelijktijdige toediening van Myfortic en pantoprazol 40 mg 2 dd gedurende 4 voorafgaande dagen. Er zijn geen gegevens beschikbaar van andere PPI's gegeven in hoge doseringen. Natriummycofenolaat wordt uitgebreid geabsorbeerd na orale toediening. Overeenkomstig de bedoeling van de maagsapresistente omhulling, duurt het ongeveer 1,5 tot 2 uur voordat de Tmax van MPA bereikt wordt.