

Mycofenolzuur

Cellcept, Myfortic

Immunosuppressiva

Versie 13

Datum 21-6-2023



Afnamemateriaal

Plasma



Buistype + volume + kleur

EDTA-buis met paarse dop

1 volle buis (3 mL)

-

-

Paars



-



Afnamecondities

Afhankelijk van het middel zijn onderstaande spiegelafname momenten nodig (Let op: de spiegelafname momenten kunnen dus van elkaar verschillen):

Spiegelafnames t.b.v. berekening AUC mycofenolzuur mofetil (Cellcept) (korte curve):

- dalspiegel vlak voor de inname (t=0 uur)

- 0,5 uur na inname (t=0,5 uur)

- 2 uur na inname (t=2 uur)

Spiegelafnames t.b.v. berekening AUC mycofenolzuur natrium (Myfortic) (korte curve):

- 1 uur na inname (t=1 uur)

- 2 uur na inname (t=2 uur)

- 3 uur na inname (t=3 uur)

- 6 uur na inname (t=6 uur)

Spiegelafnames t.b.v. berekening AUC mycofenolzuur (lange curve):

- dalspiegel vlak voor de inname (t=0 uur)

- 1 uur na inname (t=1 uur)

- 2 uur na inname (t=2 uur)

- 4 uur na inname (t=4 uur)

- 6 uur na inname (t=6 uur)

- 8 uur na inname (t=8 uur)

Het is belangrijk om bij de aanvraag te vermelden welke spiegelafname het betreft (bijv. t=1 uur afgenomen om 9.00u)

De spiegelafname momenten zijn niet uitwisselbaar. Indien er een AUC (korte curve) wordt aangevraagd voor bijvoorbeeld een patiënt die mycofenolzuur mofetil (Cellcept) gebruikt moeten de spiegels op bovengenoemde momenten worden afgenomen. Indien dit niet het geval is kan er geen AUC worden berekend en zal de patiënt opnieuw geprikt moeten worden.

Indien een AUC voor kinderen gewenst is, neem contact op met de dienstdoende ziekenhuisapotheeker voor het vaststellen van de juiste spiegelafname momenten.



Bepalingsfrequentie

Deze bepaling wordt opgestuurd. De uitslag volgt gewoonlijk binnen 14 dagen.

Referentiewaarden

Voor meer informatie zie: [TDM-monografie.org](https://www.tdm-monografie.org) [Farmalab UMC Utrecht](https://www.umcutrecht.nl/farmalab)

<https://www.tdm-monografie.org> <https://www.umcutrecht.nl/farmalab>

Normaal

Therapeutische dalspiegel (C₀):

- Nier- of levertransplantatie, i.c.m. ciclosporine: $\geq 1,3$ mg/L

- Nier- of levertransplantatie, i.c.m. tacrolimus: $\geq 1,9$ mg/L

- Harttransplantatie (immuno-assay): $\geq 2,0$ mg/L

- Harttransplantatie (HPLC): 1,2-3,5 mg/L

- Stamceltransplantatie: $> 1,0$ mg/L

AUC schatting bij 2x daags doseren (limited sampling strategie):

- Nier/lever/harttransplantatie: 30-60 mg*h/L

(Let op (!): deze AUC geldt voor een AUC_{0-12h} alleen bij 2x daags doseren).

Toxisch

Toxisch: > 15 mg/L

Klinische betekenis

Mycofenolzuur

Cellcept, Myfortic

Immunosuppressiva

Versie 13

Datum 21-6-2023

Doordat de blootstelling van Mycofenolzuur een hoge interindividuele variabiliteit heeft, is het niet nodig om (tijdens onderhoudsbehandeling) met grote regelmaat plasmaspiegels te bepalen. Onderstaand schema wordt aanbevolen

Niertransplantatie (volwassenen):

- Dag 3 na transplantatie; d.m.v. schatting AUC; Doel is AUC 30-60 mg*h/L (reductie interindividuele variabiliteit)
- Dag 7 na transplantatie; d.m.v. schatting AUC; Doel is controle AUC 30-60 mg*h/L (na evt. dosisaanpassing)
- Tweede week na transplantatie (voor ontslag uit het ziekenhuis); d.m.v. schatting AUC; Doel is controle AUC 30-60 mg*h/L (na evt. dosisaanpassing)
- Een maand na transplantatie (bij poliklinische controle); Doel is handhaven AUC 30-60 mg*h/L (correctie stijging AUC in de tijd)

De (schatting van een) AUC is superieur aan dalspiegel monitoring, omdat de AUC beter correleert met het risico op afstoting dan de dalspiegel. Deze methode heeft echter praktische nadelen.

De farmacokinetiek van mycofenolzuur verandert in de tijd na transplantatie: de dalspiegel en AUC zijn hoger na drie maanden dan tijdens de eerste weken na transplantatie, ondanks gelijkblijvende dosering.

Spiegelbepaling wordt aanbevolen in de beginfase van de behandeling en verder bij veranderingen in immunosuppressieve therapie, klinische events (rejectie, infectie, toxiciteit) en verandering in nierfunctie en albumine.

De dienstdoende apotheker berekent de AUC m.b.v. een gevalideerde formule (zie staf dashboard).

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 mycofenolzuur AUC <30 mg*h/L). De absorptie van mycofenolzuur uit Myfortic is vertraagd (Tmax ong. 2-4 uur) t.o.v. de absorptie van mycofenolzuur uit Cellcept (Tmax ong. 1 uur). Ook is de dalspiegel bij Myfortic gemiddeld gezien hoger en meer variabel.

Metabolisering van mycofenolzuur vindt voornamelijk plaats in de lever, maar ook in de darm en de nier. De glucuronide metabolieten ondergaan een enterohepatische recirculatie, waarbij het MRP-2 de glucuronide metaboliet vanuit de hepatocyt in de gal pompt, waarna er in de dunne darm deglucuronidering plaatsvindt door de darmflora, gevolgd door reabsorptie van mycofenolzuur. Het resultaat is een tweede piek concentratie tussen 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 mycofenolzuur. Daardoor is de blootstelling aan mycofenolzuur in die patiënten lager dan in patiënten die niet gelijktijdig behandeld worden met ciclosporine, ondanks dezelfde mycofenolzuur dosering.

De farmacokinetiek van mycofenolzuur wordt beïnvloed door de nierfunctie en de plasma albumineconcentratie. Een slechte nierfunctie en een laag albumine kunnen aanleiding geven tot een hoge mycofenolzuur klaring (minder gebonden mycofenolzuur aan albumine, dus hogere vrije fractie beschikbaar voor glucuronidering, waardoor toename klaring). Hierdoor daalt de totale blootstelling. Een relatie tussen de vrije mycofenolzuurconcentratie en het risico op een afstotingsreactie is tot op heden niet aangetoond. Wel lijkt een hogere vrije concentratie het risico op toxiciteit (beenmergsuppressie en infecties) te vergroten.

Overige opmerkingen

-

Mycofenolzuur

Cellcept, Myfortic

Immunosuppressiva

Versie 13

Datum 21-6-2023

Uitvoerende instelling

Laboratorium

Universitair Medisch Centrum Utrecht Laboratorium Apotheek
(via Klinisch Farmaceutisch Laboratorium ETZ)

Analisten KFL

LIMS-code

MYCOB

Bepalingsmethode

LC-MS/MS

Verzendconditie

Kamertemperatuur (15-25 °C)

Bewaarconditie

Diepvries (-15 tot -25 °C)

Opmerkingen

Controleer of er alleen een dalspiegel is aangevraagd of een AUC. Indien er een AUC is aangevraagd controleer of alle benodigde spiegels (0, 0,5 en 2 uur) zijn afgenomen. Als er niet bij staat wat er bepaald moet worden, neem contact op met de dienstdoende apotheker.

Contactpersoon

Analist Klinisch Farmaceutisch Laboratorium ETZ, tel. 013-221 5662

Referenties

1. TDM monografie Mycofenolzuur, NVZA Commissie Analyse & Toxicologie, versie 18-09-2007. Geraadpleegd: 29-04-2016.

ISO-15189 scope

ISO 15189:2012 (M219)

Scope

KF.TDM.02

NZA code

072866

Wijzigingen

20230621 KL: contactpersoon aangepast naar KFL telefoonnummer.

20230412 KL: afname volume van 4 mL naar 3 mL.

20220105 VvW: Tekstuele aanpassingen.

20210106 KL: Uitvoerende instelling via KFL ZiekenhuisApotheek Midden-Brabant wordt Klinisch Farmaceutisch Laboratorium ETZ.

20200812 KL: Bewaarconditie van koelkast naar diepvries veranderd.

20200318 KL: Foto buis gewijzigd.

20190927 ML: LIMS code van MYCO naar MYCOB.

20190128 ML: Bij opmerkingen tekst toegevoegd over kinderen 'neem contact op voor juiste afnamemomenten'. Bij referentiewaarden 'de eerste 6 maanden' verwijderd.

20180327 ML: Telnr ziekenhuisapotheek ETZ gewijzigd. OPST vervangen door eigen LIMS-code.

20170710 VA: Hoeveelheid materiaal aangepast van 6 ml naar 4 ml, tekstueel locatie tweesteden en Elisabeth aangepast, LIMS-code toegevoegd. Bewaarconditie en transportcondities tekstueel aangepast. Uitbreiding afnamemomenten verschillende soort curves toegevoegd.

20170404 ML: Spiegelfafname verduidelijkt t.a.v. korte curve. Stuk over blootstelling en spiegelfrequentie verplaatst naar verderop in monografie. Sein EZ toegevoegd.

20160429 VA: Hele monografie aangepast t.a.v. AUC bepaling. Externe kwaliteitscontrole toegevoegd o.b.v. info UMC Utrecht.. Kleur dop aangepast van roze naar paarse.