

ความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารกับความเข้มข้นในพลาสมา
ของยาไมโคฟีโนเลทโมฟิซิลที่เวลาต่างๆในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย



นางสาวเกษา ทันวงษา

ศูนย์วิทยทรัพยากร

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชกรรมคลินิก ภาควิชาเภสัชกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2545

ISBN 974-17-3136-1

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**RELATIONSHIP BETWEEN GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT
AND PLASMA CONCENTRATIONS OF MYCOPHENOLATE MOFETIL
AT VARIOUS SAMPLING TIMES
IN THAI RENAL TRANSPLANTED PATIENTS**

Miss Kessada Tunwongsa

**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Clinical Pharmacy**

Department of Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2002

ISBN 974-17-3136-1

Thesis Title RELATIONSHIP BETWEEN GASTROINTESTINAL
ADVERSE EVENT AND PLASMA CONCENTRATIONS OF
MYCOPHENOLATE MOFETIL AT VARIOUS SAMPLING TIMES
IN THAI RENAL TRANSPLANTED PATIENTS

By Miss Kessada Tunwongsa

Field of Study Clinical Pharmacy

Thesis Advisor Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.

Thesis Co-advisor Kumtorn Lelamali, M.D.

Thesis Co-advisor Thitima Wattanavijitkul, M.Sc.in Pharm.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

Boonyong Tantisira
.....Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

A. Utiswannakul
.....Chairman
(Associate Professor Achara Utiswannakul, M.Sc. in Pharm.)

Duangchit Panomvana
.....Thesis Advisor
(Associate Professor Duangchit Panomvana Na Ayudhya, Ph.D.)

Kumtorn Lelamali
.....Thesis Co-advisor
(Kumtorn Lelamali, M.D.)

Somchai
.....Member
(Professor Somchai Eiam-ong, M.D.)

Walapa Tatong
.....Member
(Walapa Tatong, Ph.D.)

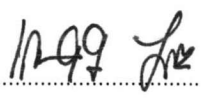
เกชญา ทันวงษา: ความสัมพันธ์ระหว่างอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหารกับความเข้มข้นในพลาสมาของยา ไมโคฟีโนเลทโมฟีติลที่เวลาต่างๆในผู้ป่วยปลูกถ่ายไตชาวไทย. (RELATIONSHIP BETWEEN GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT AND PLASMA CONCENTRATIONS OF MYCOPHENOLATE MOFETIL AT VARIOUS SAMPLING TIMES IN THAI RENAL TRANSPLANTED PATIENTS) อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. ดวงจิต พนมวัน ณ อยุธยา, อ. ที่ปรึกษาร่วม :

น.พ. กำธร ลีลามาณี และ อ.ธิตติมา วัฒนวิจิตรกุล : 109 หน้า. ISBN 974-17-3136-1.

วัตถุประสงค์ของการศึกษานี้เพื่อ หาความสัมพันธ์ระหว่างระดับยาในพลาสมาตลอดจน ค่าพื้นที่ใต้กราฟความเข้มข้นในพลาสมา-เวลาของยา ไมโคฟีโนเลทโมฟีติล (MMF) (MPA AUC) กับอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร (GAE) พร้อมทั้งหาเวลาที่เหมาะสมในการเก็บตัวอย่างเลือดน้อยตัวอย่างที่สุดที่สามารถนำมาใช้ทำนายได้ทั้งประสิทธิผล (efficacy) และความเป็นพิษต่อทางเดินอาหาร (GAE toxicity) ของยา MMF

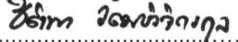
การวิจัยเป็นแบบศึกษาไปข้างหน้าในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไตที่มาติดตามการรักษาที่โรงพยาบาลราชวิถี โดยผู้ป่วยได้รับยา MMF ที่มีขนาดแตกต่างกันตั้งแต่ 1,000 ถึง 2,000 มิลลิกรัมต่อวัน ร่วมกับยา cyclosporin และ prednisolone เก็บตัวอย่างพลาสมา ที่เวลา 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 และ 12 ชม. หลังรับประทานยาในขนาดปัจจุบันที่ผู้ป่วยใช้อยู่เมื่อเข้าร่วมการวิจัย หลังจากนั้นจะปรับลดหรือเพิ่มขนาดยาที่ใช้ครั้งละ 500 มิลลิกรัมต่อวันต่อสัปดาห์ ขึ้นอยู่กับว่าผู้ป่วยมีหรือไม่มีอาการ GAE ค่า MPA AUC สูงหรือต่ำเกินไป ขนาดยาสูงถึง 2,000 มิลลิกรัมต่อวันหรือไม่ ทุกครั้งเมื่อปรับขนาดยาจนครบสัปดาห์จะเก็บตัวอย่างพลาสมา 4-6 ตัวอย่างที่เวลา 0, 1, 3, 6 หรือ 0, 0.5, 1, 3, 4, 6 ชั่วโมงหลังจากได้รับยา MMF ปริมาณยา MPA ในพลาสมาจะถูกวิเคราะห์ด้วยวิธี HPLC

ผลการวิจัยในผู้ป่วยหลังปลูกถ่ายไต 23 ราย เป็นเพศหญิง 12 ราย อายุเฉลี่ย 43.70 ± 10.02 ปี น้ำหนักเฉลี่ย 58.42 ± 9.73 กิโลกรัม ระยะเวลาเฉลี่ยหลังปลูกถ่ายไต คือ 21.31 ± 14.51 เดือน ระยะเวลาเฉลี่ยที่รับประทานยา MMF คือ 20.56 ± 13.66 เดือน พบผู้ป่วย 4 รายมีอาการ GAE แบบรุนแรง และ แบบไม่รุนแรง 3 ราย พบความสัมพันธ์ระหว่างระดับยา MPA ในพลาสมาที่เวลาก่อนให้ยา MMF (C0) และหลังให้ยา 12 ชม. (C12) ระดับยาสูงสุดที่เวลา C0.25 C0.5 หรือ C1 และ MPA AUC กับอาการไม่พึงประสงค์ต่อทางเดินอาหาร (GAE) โดย C0 น่าจะเป็นจุดที่เหมาะสมที่จะนำมาปฏิบัติทางคลินิกมากที่สุด เมื่อเปรียบเทียบกับ C12 (ซึ่งไม่สะดวกสำหรับการเก็บตัวอย่าง) หรือ ระดับยาสูงสุด (C0.25, C0.5, C1) (ซึ่งเวลาที่ระดับยาสูงสุดมีความแปรปรวนค่อนข้างมากระหว่างผู้ป่วยแต่ละคน) หรือ MPA AUC (ซึ่งจะต้องอาศัยข้อมูลหลายค่าทำให้เสียเวลา และมีค่าใช้จ่ายสูง) โดย ค่า C0 ที่มากกว่า 3 mcg/mL มีโอกาสสูงที่จะเกิด GAE แบบไม่รุนแรงและ ถ้า C0 มากกว่า 5 mcg/mL มีโอกาสที่จะเกิด GAE แบบรุนแรง ค่า MPA AUC ที่มากกว่า 79 mcg*hr/mL มีโอกาสสูงที่จะเกิด GAE แบบไม่รุนแรงและ ถ้า MPA AUC มากกว่า 99 mcg/mL มีโอกาสที่จะเกิด GAE แบบรุนแรง หากต้องการทำนายทั้งประสิทธิผลและความปลอดภัยต่อทางเดินอาหารของยา MMF โดยใช้ตัวอย่างเลือดน้อยและสะดวกที่สุดที่สามารถทำนาย MPA AUC ได้แม่นยำ ควรทำการเจาะวัด 3 หรือ 4 จุด ที่เวลา 0, 0.5 และ 1 ชม. ($R^2 = 0.866$ และ absolute prediction error = $12.060 \pm 2.189 \%$) หรือ ที่เวลา 0, 0.5, 1 และ 2 ชม. ($R^2 = 0.940$ และ absolute prediction error = $9.308 \pm 1.495 \%$) หลังรับประทานยา MMF ตามลำดับ

ภาควิชา.....เภสัชกรรม.....ลายมือชื่อนิสิต..... 

สาขาวิชา.....เภสัชกรรมคลินิก.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... 

ปีการศึกษา.....2545.....ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... 

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... 

4376556633: MAJOR CLINICAL PHARMACY

KEY WORD: MYCOPHENOLATE MOFETIL / GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT / PHARMACOKINETICS / THERAPEUTIC DRUG MONITORING

KESSADA TUNWONGSA : THESIS TITLE. (RELATIONSHIP BETWEEN GASTROINTESTINAL ADVERSE EVENT AND PLASMA CONCENTRATIONS OF MYCOPHENOLATE MOFETIL AT VARIOUS SAMPLING TIMES IN THAI RENAL TRANSPLANTED PATIENTS. THESIS ADVISOR : ASSOC. PROF. DUANGCHIT PANOMVANA NA AYUDHYA, Ph.D. THESIS COADVISOR : KUMTORN LELAMALI, M.D. AND THITIMA WATTANAVIJITKUL, M.Sc.in Pharm., 109 pp. ISBN 974-17-3136-1

The objectives of this study was to determine the relationship between GAE and MPA plasma concentrations at different sampling time points including MPA AUC. And also to find the minimum optimum sampling time points which could be used for prediction of both MMF efficacy and GAE toxicity.

This study was designed as a prospective unicenter trial. All patients received a triple immunosuppressive regimen (MMF, cyclosporin, and prednisolone) with the MMF dosage ranging from 1,000 mg to 2000 mg daily. Blood samples to create complete plasma concentration-time profiles (9 points) were collected at steady state after the patients who enrolled in the study had been administered with their current dosage regimens. Blood samples were collected at 0, 0.25, 0.5, 1, 2, 3, 4, 6 and 12 hours after MMF dosing. Then, the dosage regimen were either increased or decreased 500 mg daily a time per week depended on his/her conditions whether GAE had occurred, MPA AUC reference range and/or 2000 mg daily dose had been reached. Each time, after one week, 4–6 blood samples were again collected at 0, 1, 3 and 6 hours or 0, 0.5, 1, 3, 4 and 6 hours after MMF dosing. The MPA concentrations in plasma samples were analyzed using HPLC method.

Among the 23 post renal transplanted Thai patients participated in this study, 12 were female. The mean \pm SD of age and weight were 43.70 ± 10.02 years and 58.42 ± 9.73 kg, respectively. Mean duration time after renal transplantation was 21.31 ± 14.51 months while mean duration of taking MMF was 20.56 ± 13.66 months. Four patients showed sign of serious GAE while three patients experienced mild GAE. There were relationship between C trough (C0, C12), C peak (C0.25, C0.5, C1) and MPA AUC with GAE. However, C0 might be the most optimum point for routine MMF monitoring to predict the incidence of GAE as compared to C12 (inconvenience to obtained) or C peak (peak time were highly varied among patients) or 12-hours MPA AUC (laborious and expensive to obtain). C0 which were higher than 3 mcg/mL or 5 mcg/mL could result in a high risk of experiencing mild GAE or serious GAE, respectively. In addition, MPA AUC which were higher than 79 or 99 mcg/mL could cause a high risk of experiencing mild GAE or serious GAE, respectively. When prediction of both efficacy and GAE toxicity of MMF were required, 3 or 4 STP models, which could accurately predicted MPA AUC; C0, C0.5 and C1 hours ($R^2 = 0.866$ and absolute prediction error = 12.060 ± 2.189 %) or C0, C0.5, C1 and C2 hours ($R^2 = 0.940$ and absolute prediction error = 9.308 ± 1.495 %) after MMF dosing, respectively were recommended.

Department.....Pharmacy.....Student's signature.....*Kessada Tunwongsa*

Field of study.....Clinical Pharmacy..... Advisor's signature.....*Duangchit Panomvana*

Academic year.....2002.....Co-advisor's signature.....*Kumtorn Lelamali*

Co-advisor's signature.....*Thitima Wattanavijithul*

ACKNOWLEDGEMENT

First of all, I would like to express my special gratitude and appreciation to my thesis advisor, Associate Professor Dr. Duangchit Panomvana Na Ayudhya of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for her immense kindness, invaluable supervision, encouragement and suggestions throughout the course of this study.

To my thesis co-advisor, Kumtorn Lelamali, M.D., Department of Medicine (Renal Division), Rajavithi Hospital. I wish to express my appreciation for this supervision, continual guidance, interest, and the time he devoted to helpful discussion and valuable suggestions through the course of this study.

And Ms. Thitima Wattanavijitkul, M.Sc. in Pharm., my thesis co-advisor, of the Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University for her kindness, encouragement and a good suggestions throughout the course of this study.

I wish to express my deeply appreciation for the good take care from Ms. Phantipa Sakthong, M.Econ. who gave me a precious opportunity and Assistant Professor Winit Winit-Wajana, Ph.D. for his greatly helpful, thank you.

My special thanks are also sincerely extended to all nurses of Hemodialysis and CAPD team, staffs of Blood bank, staffs of medicine extra ward, staffs of secure ward and staffs of Endocrine division at Rajavithi Hospital for their helpfulness and kindness.

Thanks for all pharmacists and staff in medical pharmacy at Rajavithi Hospital for their helpfulness especially Ms. Saowanee Kajornchaikul for friendship, always.

Thanks are also due to Chulalongkorn University for the financial support, Roche Co., Ltd. (Thailand), for Standard of MPA and Internal standard, especial thanks Ms. Duangtida Prisupa for her helpful about smoothly communicate to Roche Ltd. (Basel).

My honest thanks are extended to Ms. Walapa Tatong, Ph.D., Mr. Denpong Patanasethanont, M.Sc. in Pharm. and Ms. Nawarat Thanompuangserree, M.Sc. in Pharm. and the student of chemistry program for invaluable suggestions about HPLC analysis.

Thanks, the Thai Red Cross Society and my colleges at the Queen of Sawangwattana Memorial Hospital for the encouraging and enormous chance.

I would like to express my deeply appreciation my friends in the class of clinical pharmacy program who have been stand by me all times, always, thanks.

The most of all my deeply appreciation to my parents for the grant supporting, understanding, endless encouraging, and believed me in everything I do.

Finally, I would like to express my thanks and gratitude to all patients were their consent to participate in this study and all of those whose name have not been mentioned for helping me in anyway for this study.

CONTENTS

	PAGE
Thai abstract.....	iv
English abstract.....	v
Acknowledgement.....	vi
List of tables.....	viii
List of figures.....	x
Abbreviations.....	xii
Chapter I : INTRODUCTION.....	1
Chapter II : REVIEW OF LITERATURE.....	4
Chapter III : PATIENT AND METHOD.....	30
Chapter IV : RESULT	
1. Demographic data, the standard curve for determining MPA plasma concentrations, and MPA plasma concentration data.....	42
2. Relationship between 12-hours MPA AUC, MPA plasma levels and gastrointestinal adverse event (GAE).....	69
3. Optimum sampling time points for prediction of 12-hours MPA AUC.....	78
4. The optimum MMF dose for individual Thai renal transplanted patients.....	90
Chapter V : DISCUSSION.....	92
Chapter VI : CONCLUSION.....	96
References.....	98
Appendices.....	103
Vitae.....	109

LIST OF TABLES

TABLE	PAGE
1. Immunosuppressive agents utilized most frequently in transplantation.....	17
2. Demographic data of the patients.....	46
3. Duration of hemodialysis, kidney transplantation and MMF administration including kidney function and liver function of the patients.....	48
4. Social habit and concomitant diseases of the patients.....	50
5. Concomitant medication of the patients.....	51
6. MMF dose, MPA plasma levels, 12-hours MPA AUC from actual collected data.....	56
7. MMF dose, MPA plasma levels, 12-hours MPA AUC from actual collected plus predicted data.....	59
8. Comparison of MPA plasma levels (Mean \pm SE) between patients with incidence of GAE and without incidence of GAE (actual collected data).....	72
9. Comparison of MPA plasma levels (Mean \pm SE) between patients with Incidence of GAE and without incidence of GAE (actual collected plus Predicted data).....	75
10. Regression equations for prediction of MPA AUC From single MPA plasma level.....	80
11. Trapezoidal equations for prediction of MPA AUC From single MPA plasma level.....	81
12. Regression equations for prediction of MPA AUC From two MPA plasma levels.....	82
13. Trapezoidal equations for prediction of MPA AUC From two MPA plasma levels.....	83
14. Regression equations for prediction of MPA AUC From three MPA plasma levels.....	84
15. Trapezoidal equations for prediction of MPA AUC From three MPA plasma levels.....	85

LIST OF TABLES (continue)

TABLE	PAGE
16. Regression equations for prediction of MPA AUC from four MPA plasma.....	86
17. Trapezoidal equations for prediction of MPA AUC from four MPA plasma levels.....	87
18. Regression equations for prediction of MPA AUC using various MPA plasma levels which including C0 in models.....	88
19. Trapezoidal equations for prediction of MPA AUC using various MPA plasma levels which including C0 in models.....	89
20. Individual MPA AUC of the patients and their optimum dose.....	90
21. Comparison between MPA AUC reported in Western studies, previous Thai study and this study.....	91



 ศูนย์วิทยทรัพยากร
 จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

FIGURE	PAGE
1.A Step of the study for patient who receiving MMF 1000 mg/d.....	39
B Step of the study for patient who receiving MMF 1500 mg/d.....	39
C Step of the study for patient who receiving MMF 2000 mg/d.....	40
2. Plasma samples preparation method.....	41
3. Chromatogram of MPA and Internal standard from standard solution.....	53
4. Chromatogram of MPA and Internal standard from pooled blank plasma.....	53
5. A Chromatogram of pooled blank plasma.....	54
B Chromatogram of MPA and Internal standard from patients plasma.....	54
7. The standard curve of MPA in plasma.....	55
8. Example of individual plasma MPA concentration-time profiles.....	67
9. Mean plasma MPA concentration-time profiles after administering different MMF doses.....	68
10. Mean of MPA plasma concentrations between the serious GAE groups and the none serious GAE groups (based on actual collected data).....	73
10. Mean of MPA AUC between the serious GAE groups and the none serious GAE groups (based on actual collected data).....	73
11. Mean of MPA plasma concentrations between the mild and serious GAE groups and the none mild and serious GAE groups (based on actual collected data).....	74
12. Mean of MPA AUC between the mild and serious GAE groups And the none mild and serious GAE groups (based on actual collected data).....	74
13. Mean of MPA plasma concentrations between the serious GAE groups and the none serious GAE groups (based on actual collected plus predicted data).....	76
14. Mean of MPA AUC between the serious GAE groups and the none serious GAE groups (based on actual collected plus predicted data.....	76

LIST OF FIGURES (continue)

FIGURE	PAGE
15. Mean of MPA plasma concentrations between the mild and serious GAE groups and the none mild and serious GAE groups (based on actual collected plus predicted data).....	77
16. Mean of MPA AUC between the mild and serious GAE groups and the none mild and serious GAE groups (based on actual collected plus predicted data).....	77



ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABBREVIATIONS

Abbreviations used in the text are listed bellowed :

MMF	:	Mycophenolate mofetil
MPA	:	Mycophenolic acid
MPAG	:	Mycophenolic acid glucuronide
IMPDH	:	Inosine monophosphate dehydrogenase
GAE	:	Gastrointestinal adverse event
AUC	:	Area under the plasma concentration-time curves
C_{max}	:	Maximum concentration
C_{min}	:	Minimum concentration
T_{max}	:	Time to reach the maximum concentration
K_a	:	Absorption rate constance
K_e	:	Elimination rate constance
$T_{1/2}$:	Half-life
BUN	:	Blood urea nitrogen
S_{cr}	:	Serum creatinine
CrCL	:	Creatinine clearance
HIV	:	Human immunodeficiency virus
WBC	:	White blood cell
HPLC	:	High-performance liquid chromatography
$^{\circ}C$:	Degree Celsius
mg	:	Milligram
gm	:	Gram
kg	:	Kilogram
L	:	Litre
M	:	Molar strength (mole per litre)
min	:	Minute
mL	:	Millilitre
PSI	:	Pounds per square inch
rpm	:	Revolutions per minute
IS	:	Internal standard
UV	:	Ultra violet