

Terapeutyczne monitorowanie kwasu mykofenolowego – argumenty za i przeciw

Therapeutic monitoring of mycophenolic acid – arguments for and against

Joanna Sobiak, Marta Kurnatowska, Maria Chrzanowska

Katedra i Zakład Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki; Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Mykofenolan mofetylu (MMF) jest lekiem immunosupresyjnym, znajdującym coraz szersze zastosowanie w leczeniu m.in. chorób autoimmunologicznych. Jego postać aktywna, kwas mykofenolowy (MPA), charakteryzuje się złożoną i w związku z tym zróżnicowaną farmakokinetyką, co powoduje trudności w uzyskaniu optymalnego efektu terapeutycznego. W celu zapewnienia pożądanej odpowiedzi na leczenie zaleca się prowadzenie terapii monitorowanej w przypadku MPA. Jednak pomimo istnienia kilku mocnych argumentów, terapeutyczne monitorowanie leku (TDM) w przypadku MPA nadal nie jest standardowym postępowaniem. Ponadto istnieją dowody na brak konieczności rutynowego prowadzenia TDM. W niniejszej pracy autorzy zebrali dostępne w literaturze argumenty przemawiające za oraz przeciw TDM MPA. (*Farm Współ 2020; 13: 189-194*)

Słowa kluczowe: mykofenolan mofetylu, kwas mykofenolowy, farmakokinetyka, immunosupresja, strategia ograniczonej liczby próbek, terapeutyczne monitorowanie leku

Abstract

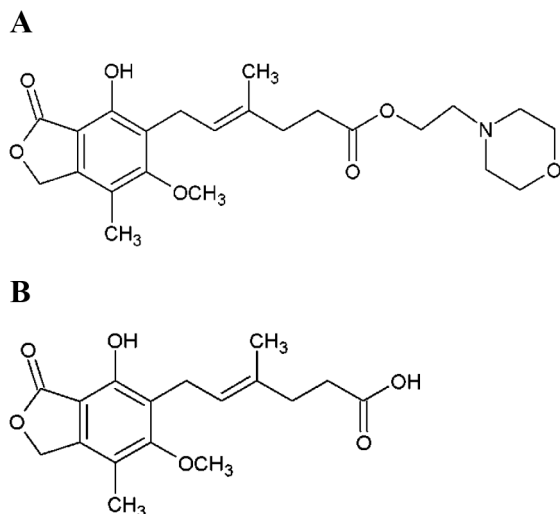
Mycophenolate mofetil (MMF) is an immunosuppressive drug with increasing use in the treatment of autoimmune diseases. Its active form, mycophenolic acid (MPA), is characterized by complex and variable pharmacokinetics, which makes it difficult to obtain the optimal therapeutic effect. To ensure the desired response to treatment, therapeutic drug monitoring (TDM) in the case of MPA is recommended. However, despite some strong arguments, MPA TDM is still not a standard. Moreover, there is some evidence which opposes to routine TDM. In this work, the authors have compiled the available literature arguments for and against MPA TDM. (*Farm Współ 2020; 13: 189-194*)

Key words: mycophenolate mofetil, mycophenolic acid, pharmacokinetics, immunosuppression, limited sampling strategy, therapeutic drug monitoring

Wstęp

Mykofenolan mofetylu (MMF) jest lekiem immunosupresyjnym, który poza profilaktyką odrzucenia przeszczepionego narządu znalazł zastosowanie również w wielu chorobach m.in. zespole nerczycowym, toczniu rumieniowatym, czy atopowym zapaleniu skóry [1]. MMF to prolek, którego postacią aktywną jest kwas mykofenolowy (MPA) (rycina 1) [2]. MPA charakteryzuje zróżnicowana farmakokinetyka, z powodu której utrudnione jest uzyskanie pożądanych stężeń leku u chorych, jednak stosunkowo łagodne działania niepożądane MPA przyczyniają się do faktu,

iż MMF jest często stosowany, zarówno u dorosłych jak i u dzieci [1,3]. Kwestią nadal podlegającą dyskusji jest istotność terapeutycznego monitorowania (TDM – ang. *therapeutic drug monitoring*) w przypadku MPA. TDM polega na laboratoryjnym pomiarze stężeń i obliczeniu parametrów farmakokinetycznych leku w celu dostosowania jego dawkowania, aby możliwe było osiągnięcie wartości parametrów farmakokinetycznych mieszczących się w zakresie terapeutycznym [4]. Zgodnie z „Zaleceniami dotyczącymi leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych”, opracowanymi przez Polskie Towarzystwo



Rycina 1. Wzory strukturalne mykofenolanu mofetylu (MMF, A) i kwasu mykofenolowego (MPA, B) [2]

Figure 1. Chemical structures of mycophenolate mofetil (MMF, A) and mycophenolic acid (MPA, B) [2]

Transplantacyjne [5], monitorowanie stężeń MPA nie jest rutynowym postępowaniem. Monitorowanie stężeń MPA we krwi jest zalecane u niektórych pacjentów w celu zwiększenia efektywności transplantacji, jednak nie istnieją uniwersalne wytyczne dotyczące monitorowania tego związku u pacjentów leczonych MMF z powodu innych chorób, m.in. z powodu zespołu nerczycowego [6]. Celem niniejszej pracy było przedstawienie znalezionych w literaturze argumentów podkreślających potrzebę prowadzenia TDM dla MPA, jak również kontrargumentów.

Argumenty przemawiające za monitorowaniem terapii MMF

Według wielu badaczy monitorowanie terapii MMF jest uzasadnione ze względu na istniejące dowody potwierdzające związek między stężeniem MPA we krwi, a skutecznością terapii, zarówno u pacjentów po transplantacji narządów, jak i z chorobami autoimmunologicznymi [6,7]. TDM w przypadku MPA jest zalecane głównie we wczesnym okresie po transplantacji, szczególnie w trakcie pierwszych trzech miesięcy, ze względu na liczne czynniki wpływające na farmakokinetykę MPA. W okresie tym zaobserwo-

wano, że pole powierzchni pod krzywą stężenie – czas od 0 do 12 h od podania leku (AUC_{0-12} , ang. *area under the curve*) MPA koreluje z ostrym odrzucaniem przeszczepionego narządu i z toksycznością [3].

Najprostszą do zastosowania w praktyce klinicznej metodą TDM jest pomiar jego stężenia przed podaniem kolejnej dawki – tzw. stężenie w czasie 0 (C_0 , C_{trough} , C_{min}). Wśród otrzymanych w ten sposób wyników obserwuje się jednak duże różnice wewnątrz- i zewnątrzosobnicze. Wynikają one przede wszystkim z różnego przebiegu krążenia jelitowo-wątrobowego [6,8], jak również z faktu, że wydalanie MPA nie zachodzi zgodnie z kinetyką pierwszego rzędu [9]. Najdokładniejszym wskaźnikiem stężenia leku w organizmie jest AUC_{0-12} . Jego wyznaczenie wymaga jednak pobierania próbek krwi pomiędzy kolejnymi dawkami leku, co jest czasochłonne i niekomfortowe dla pacjentów [10] oraz trudne do wykonania zarówno w warunkach szpitalnych jak i ambulatoryjnych [7,11]. W przypadku pacjentów pediatrycznych pomiary takie są potencjalnie nieetyczne [10] oraz pracochłonne i kosztowne [8].

Ogólnie przyjętym zakresem terapeutycznym dla MPA jest AUC_{0-12} między 30 a 60 mg·h/l [12]. W kilku publikacjach opisano nawroty zespołu nerczycowego u pacjentów, u których wartość AUC_{0-12} dla MPA była niższa niż wartość zalecana [13-15]. Podobna zależność występuje pomiędzy AUC_{0-12} MPA we krwi a odrzuceniem przeszczepionego narządu. U pacjentów, u których nastąpiło odrzucenie przeszczepionej nerki, również zauważono mniejsze wartości AUC_{0-12} [16]. Nie potwierdzono jednak związku między dawką MMF a ryzykiem odrzucenia [17]. Świadczy to o przydatności pomiarów stężenia MPA we krwi pacjenta w zmniejszaniu częstotliwości powikłań potransplantacyjnych, zwłaszcza w początkowym okresie po przeszczepieniu – ich ryzyko wzrasta zarówno u dzieci, jaki u dorosłych, gdy wartość AUC osiąga wartość poniżej 30 mg·h/l [12].

Docelowe wartości parametrów farmakokinetycznych MPA (C_0 i AUC_{0-12}) różnią się w zależności od grupy pacjentów, którym podawany jest MMF. U pacjentów po transplantacji narządu litego, głównie po transplantacji nerki, wartości dla C_0 i AUC_{0-12} wynoszą odpowiednio 1–3,5 mg/l i 30–60 mg·h/l przy łącznym podawaniu MMF z cyklosporyną oraz odpowiednio 1,9–4 mg/l i 35–60 mg·h/l przy łącznym podawaniu MMF z takrolimusem [11,18]. U pacjentów po transplantacji płuc proponuje się docelowe

wartości AUC_{0-12} MPA pomiędzy 22,8 a 40,5 mg·h/l w przypadku łącznego podawania MMF z takrolimusem [19]. U pacjentów po allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych, leczonych MMF w połączeniu z cyklosporyną, zauważono, że AUC_{0-12} równe 19 mg·h/l pozwala na uniknięcie choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi [20]. U dorosłych pacjentów z układowym toczeniem rumieniowatym zalecane wartości AUC_{0-12} dla MPA powinny mieścić się w zakresie 30–60 mg·h/l [21] lub 45–60 mg·h/L [22]. U dzieci z płamicą Henocha-Schönleina wykazano, że optymalne AUC_{0-12} MPA wynosi 56 mg·h/l [23]. U dzieci z zespołem nerczycowym lub toczeniem rumieniowatym, zalecane wartości AUC_{0-12} są wyższe – powyżej 45 mg·h/l [24] lub nawet 60 mg·h/l [25].

Dzięki monitorowaniu stężenia MPA w osoczu możliwe jest także zminimalizowanie ryzyka wystąpienia krótko- i długoterminowych działań niepożądanych [8]. Badania przeprowadzone przez Sommerer i wsp. [26] wykazały związek między zwiększoną wartością AUC_{0-4} oraz AUC_{0-12} (61 mg·h/l) dla MPA u pacjentów z infekcją spowodowaną działaniem MMF w porównaniu z osobami niewykazującymi takich objawów. Nie znaleziono jednak żadnego związku między tymi parametrami a częstotliwością występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych. Korelację z ryzykiem pojawienia się działań niepożądanych u dzieci wykazuje także stężenie MPA niezwiązane z białkami. Zbyt wysokie AUC_{0-12} frakcji wolnej MPA (fMPA, ang. *free mycophenolic acid*), tzn. powyżej 0,4 mg·h/l, może prowadzić do zwiększenia liczby infekcji oraz zaburzeń obrazu krwi, zwłaszcza leukopenii [11,14,27].

Kolejnym argumentem przemawiającym za prowadzeniem TDM MPA jest bardzo zmienna farmakokinetyka tego leku, co potwierdzają wyniki badań opublikowane przez Abd Rahman'a i wsp. [28]. Po zastosowaniu standardowych dawek MMF u osób z chorobami autoimmunologicznymi obserwowano aż 5-10-krotne różnice w stężeniu MPA we krwi pacjentów. Zauważono również znaczące różnice w parametrach farmakokinetycznych – czasu opóźnienia wchłaniania (t_{lag} , ang. *lag time*) lub czasu wystąpienia maksymalnego stężenia leku (t_{max} , ang. *maximum time*), jak również różnice w przebiegu krążenia jelitowo-wątrobowego [6]. Obserwuje się też zmienność wewnątrzosobniczą, ale jest ona znacznie słabiej zaznaczona [29]. Powodem obserwowanej zmienności pomiędzy poszczególnymi pacjentami mogą być różne czynniki modyfikujące farmakoki-

netykę MPA, jak np. stężenie albumin, funkcja nerek i wątroby, a także inne, równocześnie stosowane leki oraz występujące polimorfizmy genetyczne. Na dystrybucję oraz stężenie MPA we krwi wpływa wiele enzymów i transporterów białkowych, których geny mogą być uszkodzone. Dzięki monitorowaniu terapii MMF możliwe jest zminimalizowanie wpływu genotypu na stężenie MPA we krwi – zbyt niskie stężenie leku może zostać szybko wykryte, a dawka MMF odpowiednio zmodyfikowana [11]. Duża zmienność osobnicza dotyczy również fMPA, na którą wpływa stężenie głównego metabolitu MPA, jakim jest jego glukuronid (MPAG, ang. *mycophenolic acid glucuronide*) i albumin we krwi oraz klirens kreatyniny [30]. Warty uwagi jest również fakt, że MMF jest często stosowany w standardowych, ogólnie przyjętych dawkach, co w połączeniu z dużą zmiennością farmakokinetyki MPA może prowadzić do nieprzewidywalnych wartości AUC MPA [31]. Istotne jest także to, że dawki MMF, zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych, są ustalane w różnorodny sposób [9].

Za hipotezą o monitorowaniu MPA przemawiają też wspomniane wcześniej doniesienia o nieliniowości farmakokinetyki tego związku [32], wąskie okno terapeutyczne MPA [31,33], a także możliwość potwierdzenia nieskuteczności terapii [14]. Nie bez znaczenia jest również łatwość oznaczania stężeń MPA w osoczu metodą HPLC, która wynika z osiągnięcia przez ten związek większych stężeń we krwi niż w przypadku innych leków immunosupresyjnych [17].

Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Transplantacyjnego, terapia monitorowana stanowi optymalną metodę prowadzenia terapii lekami immunosupresyjnymi ze względu na ich zróżnicowaną farmakokinetykę, biodostępność i wąskie okno terapeutyczne [5].

Argumentem sugerującym prowadzenie TDM dla MPA jest ciągle rozszerzająca się lista wskazań do stosowania MMF, a co za tym idzie konieczność zbadania farmakokinetyki MPA w poszczególnych grupach chorych oraz ustalenie optymalnych wartości AUC_{0-12} MPA dla każdej grupy pacjentów leczonych MMF. Aktualnie, pomimo stosowania MMF od dłuższego czasu, nie została ustalona powszechnie akceptowana strategia TDM dla MPA w prewencji ostrej choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi u pacjentów po allogenicznej transplantacji komórek krwiotwórczych [20].

Argumenty przeciwko monitorowaniu terapii MMF

Głównym powodem, dla którego monitorowanie stężenia MPA w osoczu nie wydaje się konieczne, są stosunkowo łagodne działania niepożądane tego leku [13]. Dodatkowo, badania przeprowadzone przez Le Guellec [34] nie potwierdziły związku pomiędzy wartością całkowitego AUC MPA a częstotliwością występowania skutków ubocznych leku. Istnieje kilka wytłumaczeń obserwowanego braku korelacji. Przede wszystkim działania niepożądane występujące podczas terapii MMF nie są zbyt częste i mogą wynikać ze stosowania innych leków immunosupresyjnych, o znacznie poważniejszym profilu toksykologicznym. Należy też wziąć pod uwagę różne metody stosowane do oznaczania stężenia MPA oraz różnice czasowe pomiędzy pomiarem stężenia a momentem wystąpienia danego działania niepożądanego.

U pacjentów z obniżonym stężeniem albumin we krwi efektywność monitorowania opartego na pomiarze stężenia całkowitego leku we krwi jest stosunkowo mała. W takich przypadkach wskazane jest oznaczanie fMPA [14]. Ponieważ tylko lek wolny wykazuje działanie farmakologiczne, stężenie całkowitego MPA w osoczu niekoniecznie odzwierciedla działanie immunosupresyjne leku [35].

Istotna jest także metoda zastosowana do oznaczania stężenia MPA. W przypadku korzystania z metod immunologicznych, reaktywność jednego z metabolitów, jakim jest acylowy glukuronid MPA (AcMPAG, ang. *acyl-glucuronide of mycophenolic acid*) może prowadzić do fałszywego zawyżenia wyniku, co utrudnia ustalenie terapeutycznego stężenia dla MPA [7]. Dodatkowo, trudności w ustaleniu prawidłowego stężenia MPA spowodowane są również złożonością procesów absorpcji i dystrybucji tego związku w organizmie [7].

Znaczenie ma również aspekt ekonomiczny, gdyż wartość TDM pod względem efektywności kosztów i wartości klinicznej nie została jeszcze w pełni potwierdzona [36].

Dowodem na brak konieczności TDM MPA jest badanie kliniczne, w którym badano skuteczność MPA w porównaniu z lewamisolem, nie oznaczając równocześnie stężenia MPA [37]. W badaniu tym uczestniczyły dzieci z zespołem nerczycowym, u których porównywano częstotliwość występowania nawrotów choroby w zależności od podawanego leku. W innym badaniu klinicznym, którego celem było wykazanie,

że u dzieci ze steroidowrażliwym idiopatycznym zespołem nerczycowym wyniki leczenia w oparciu o MMF nie są gorsze od terapii opartej wyłącznie na glikokortykoidach, oznaczanie stężeń i AUC MPA nie zostało zawarte w celach badania. W czasie trwania badania klinicznego (2 lata), TDM MPA miało być przeprowadzone tylko dwukrotnie [38].

Podsumowanie

Terapeutyczne monitorowanie MPA wydaje się uzasadnione biorąc pod uwagę wyżej przytoczone argumenty. Nadal jednak aktualnym problemem jest ustalenie rekomendowanych, docelowych wartości parametrów farmakokinetycznych MPA dla poszczególnych grup chorych leczonych MMF.

Wykaz skrótów

AcMPAG – acylowy glukuronid kwasu mykofenolowego (ang. *acyl-glucuronide of mycophenolic acid*)

AUC₀₋₁₂ – pole powierzchni pod krzywą stężenie – czas od 0 do 12 h (ang. *area under time-concentration curve from 0 to 12 h*)

C₀ – stężenie w czasie 0

C_{trough} – stężenie w czasie 0

C_{min} – stężenie w czasie 0

fMPA – frakcja wolna kwasu mykofenolowego (ang. *free mycophenolic acid*)

MMF – mykofenolan mofetylu

MPA – kwas mykofenolowy (ang. *mycophenolic acid*)

MPAG – glukuronid kwasu mykofenolowego (ang. *mycophenolic acid glucuronide*)

TDM – terapeutyczne monitorowanie leku (ang. *therapeutic drug monitoring*)

t_{lag} – czas opóźnienia wchłaniania (ang. *lag time*)

t_{max} – czas wystąpienia maksymalnego stężenia leku (ang. *maximum time*)

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Joanna Sobiak

Katedra Farmacji Fizycznej i Farmakokinetyki

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Święcickiego 6, 60-781 Poznań

☎ (+48 61) 854 64 31

✉ jsobiak@ump.edu.pl

Piśmiennictwo/References

1. Filler G, Alvarez-Elías AC, McIntyre C, et al. The compelling case for therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil therapy. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(1):21–9.
2. Lipsky JJ. Mycophenolate mofetil. *The Lancet.* 1996;348(9038):1357–9.
3. Ferreira PCL, Thiesen FV, Pereira AG, et al. A short overview on mycophenolic acid pharmacology and pharmacokinetics. *Clinical Transplantation.* 2020;34(8):e13997.
4. Zhou P-J, Xu D, Yu Z-C, et al. Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid and Estimation of Exposure Using Multiple Linear Regression Equations in Chinese Renal Allograft Recipients. *Clin Pharmacokinet.* 2007;46(5):389–401.
5. Magdalena Durlik, Piotr Przybyłowski. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. Warszawa. 2018;
6. Sherwin CMT, Fukuda T, Brunner HI, et al. The Evolution of Population Pharmacokinetic Models to Describe the Enterohepatic Recycling of Mycophenolic Acid in Solid Organ Transplantation and Autoimmune Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(1):1–24.
7. Staatz CE, Tett SE. Maximum A Posteriori Bayesian Estimation of Mycophenolic Acid Area Under the Concentration-Time Curve: Is This Clinically Useful for Dosage Prediction Yet? *Clin Pharmacokinet.* 2011;50(12):759–72.
8. Payen S, Zhang D, Maisin A, et al. Population Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid in Kidney Transplant Pediatric and Adolescent Patients. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2005;27(3):378–88.
9. Attard TM, Dhawan A, Tredger JM, et al. Mycophenolic acid metabolite levels in pediatric liver transplantation: Correlation with a limited sampling strategy. *Journal of Applied Research.* 2008;8(2):135–42.
10. Ting LSL, Villeneuve E, Ensom MHH. Beyond cyclosporine: a systematic review of limited sampling strategies for other immunosuppressants. *Ther Drug Monit.* 2006;28(3):419–30.
11. Tett SE, Saint-Marcoux F, Staatz CE, et al. Mycophenolate, clinical pharmacokinetics, formulations, and methods for assessing drug exposure. *Transplantation Reviews.* 2011;25(2):47–57.
12. Barau C, Furlan V, Debray D, et al. Population pharmacokinetics of mycophenolic acid and dose optimization with limited sampling strategy in liver transplant children. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2012;74(3):515–24.
13. Zhao W, Elie V, Baudouin V, et al. Population pharmacokinetics and Bayesian estimator of mycophenolic acid in children with idiopathic nephrotic syndrome. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2010;69(4):358–66.
14. Saint-Marcoux F, Guignon V, Decramer S, et al. Development of a Bayesian estimator for the therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Pharmacological Research.* 2011;63(5):423–31.
15. Gellermann J, Querfeld U. Frequently relapsing nephrotic syndrome: treatment with mycophenolate mofetil. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(1):101–4.
16. Hulin A, Blanchet B, Audard V, et al. Comparison of 3 Estimation Methods of Mycophenolic Acid AUC based on a Limited Sampling Strategy in Renal Transplant Patients. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2009;31(2):224–232.
17. Mohammadpour N, Elyasi S, Vahdati N, et al. A Review on Therapeutic Drug Monitoring of Immunosuppressant Drugs. *Iran J Basic Med Sci.* 2011;14(6):485–98.
18. Zhang D, Chow DS-L. Clinical Pharmacokinetics of Mycophenolic Acid in Hematopoietic Stem Cell Transplantation Recipients. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2017;42(2):183–9.
19. Yabuki H, Matsuda Y, Watanabe T, et al. Plasma mycophenolic acid concentration and the clinical outcome after lung transplantation. *Clinical Transplantation.* 2020;e14088: <https://doi.org/10.1111/ctr.14088>.
20. Gota V, Purohit V, Gurjar M, et al. A Limited Sampling Strategy for Therapeutic Drug Monitoring of Mycophenolate Mofetil for Prophylaxis of Acute Graft-Versus-Host Disease in Allogeneic Stem Cell Transplantation. *Cell Transplant.* 2020;29:1-9.
21. Alexander S, Fleming DH, Mathew BS, et al. Pharmacokinetics of Concentration-Controlled Mycophenolate Mofetil in Proliferative Lupus Nephritis: An Observational Cohort Study. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2014;36(4):423–432.
22. Zabotti A, Baraldo M, Quartuccio L, et al. Optimizing the dose of mycophenolate mofetil for the maintenance treatment of lupus nephritis by therapeutic drug monitoring. *Clin Rheumatol.* 2015;34(1):171–4.
23. Hackl A, Becker JU, Körner LM, et al. Mycophenolate mofetil following glucocorticoid treatment in Henoch-Schönlein purpura nephritis: the role of early initiation and therapeutic drug monitoring. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(4):619–29.
24. Godron-Dubrasquet A, Woillard J-B, Decramer S, et al. Mycophenolic acid area under the concentration-time curve is associated with therapeutic response in childhood-onset lupus nephritis. *Pediatr Nephrol.* 2020;<https://doi.org/10.1007/s00467-020-04733-x>
25. Sobiak J, Resztak M, Ostalska-Nowicka D, et al. Monitoring of mycophenolate mofetil metabolites in children with nephrotic syndrome and the proposed novel target values of pharmacokinetic parameters. *Eur J Pharm Sci.* 2015;77:189–96
26. Sommerer C, Müller-Krebs S, Schaier M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of enteric-coated mycophenolate sodium: limited sampling strategies and clinical outcome in renal transplant patients. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2010;69(4):346–57.
27. Weber LT, Shipkova M, Armstrong VW, et al. The Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Relationship for Total and Free Mycophenolic Acid in Pediatric Renal Transplant Recipients: A Report of the German Study Group on Mycophenolate Mofetil Therapy. *JASN.* 2002;13(3):759–68.

28. Abd Rahman AN, Tett SE, Staatz CE. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Mycophenolate in Patients with Autoimmune Disease. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52(5):303–31.
29. Abd Rahman AN, Tett SE, Staatz CE. How Accurate and Precise Are Limited Sampling Strategies in Estimating Exposure to Mycophenolic Acid in People with Autoimmune Disease? *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(3):227–45.
30. Chen B, Gu Z, Chen H, et al. Establishment of High-Performance Liquid Chromatography and Enzyme Multiplied Immunoassay Technology Methods for Determination of Free Mycophenolic Acid and Its Application in Chinese Liver Transplant Recipients. *Therapeutic Drug Monitoring.* 2010;32(5):653.
31. Prémaud A, Rousseau A, Le Meur Y, et al. Feasibility of, and critical paths for mycophenolate mofetil Bayesian dose adjustment: pharmacological re-appraisal of a concentration-controlled versus fixed-dose trial in renal transplant recipients. *Pharmacol Res.* 2010;61(2):167–74.
32. Winter BCM de, Mathot RAA, Sombogaard F, et al. Nonlinear Relationship between Mycophenolate Mofetil Dose and Mycophenolic Acid Exposure: Implications for Therapeutic Drug Monitoring. *CJASN.* 2011;6(3):656–63.
33. Musuamba FT, Mourad M, Haufroid V, et al. Statistical tools for dose individualization of mycophenolic acid and tacrolimus co-administered during the first month after renal transplantation. *Br J Clin Pharmacol.* 2013;75(5):1277–88.
34. Le Guellec C, Büchler M, Giraudeau B, et al. Simultaneous estimation of cyclosporin and mycophenolic acid areas under the curve in stable renal transplant patients using a limited sampling strategy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;57(11):805–11.
35. Filler G, Hansen M, LeBlanc C, et al. Pharmacokinetics of mycophenolate mofetil for autoimmune disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(5):445–9.
36. Kuypers DRJ. Immunosuppressive drug monitoring – what to use in clinical practice today to improve renal graft outcome. *Transpl Int.* 2005;18(2):140–50.
37. Sinha A, Puraswani M, Kalaivani M, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil versus levamisole in frequently relapsing nephrotic syndrome: an open-label randomized controlled trial. *Kidney International.* 2019;95(1):210–8.
38. Ehren R, Benz MR, Doetsch J, et al. Initial treatment of steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children with mycophenolate mofetil versus prednisone: protocol for a randomised, controlled, multicentre trial (INTENT study). *BMJ Open.* 2018;8:e024882.