

Translationele farmacokinetische modellering en simulatie om de duur van anticonceptie te bepalen na behandeling met miltefosine

Thomas P.C. Dorlo ^{a*}, Manica Balasegaram ^b,
Jos H. Beijnen ^{cd}, Peter J. de Vries ^e en Alwin D.R. Huitema ^d

^a Onderzoeker, Divisie Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

^b Drugs for Neglected Diseases Initiative, Genève, Zwitserland.

^c Hoogleraar Analytische Geneesmiddelen toxicologie, Divisie Farmaco-epidemiologie & Klinische Farmacologie, Departement Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht.

^d Ziekenhuisapotheker, Nederlands Kanker Instituut, Amsterdam.

^e Internist-infectioloog, Tergooiziekenhuizen, Hilversum.

* Correspondentie: t.p.c.dorlo@uu.nl.

Kernpunten

- Met een nieuw ontwikkeld translationeel platform voor farmacokinetische modellering kunnen preklinische reproductietoxiciteitsstudies worden geëxtrapoleerd naar de mens.
- De aanbevolen anticonceptieduur na 28 dagen miltefosinebehandeling zou op basis van onze simulaties verlengd moeten worden tot 4 maanden.
- Bij ons weten is dit het eerste onderzoek dat aanbevelingen doet voor anticonceptieduur voor vrouwen bij gebruik van een teratogeen geneesmiddel, op basis van translationele dier-naar-mens-dosisconversie.

Inleiding

Miltefosine is momenteel het enige orale geneesmiddel dat beschikbaar is voor de behandeling van viscerale leishmaniasis (VL), een verwaarloosde tropische parasitaire infectieziekte. Het geneesmiddel is in gebruik als eerste lijnsbehandeling voor VL in India (behandeling van 28 dagen, 2,5 mg·kg⁻¹·d⁻¹) en is onderdeel van diverse nationale VL-eliminatieprogramma's [1, 2]. Een van de belangrijkste factoren die het gebruik van miltefosine belemmeren, zeker in rurale gebieden, is de mogelijke reproductietoxiciteit; teratogeniteit van miltefosine werd namelijk preklinisch in de rat aangetoond [3].

De huidige richtlijnen voor het gebruik van miltefosine verbieden gebruik tijdens de zwangerschap en bevelen voor vrouwen in de vruchtbare leeftijd een periode van anticonceptie aan van 3 maanden na het beëindigen van de behandeling. Deze periode is gebaseerd op een eenvoudige extrapolatie van de gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd van 7 dagen voor miltefosine [3, 4]. Daarentegen wordt in de literatuur en in richtlijnen soms een periode aanbevolen

ABSTRACT

Translational pharmacokinetic modelling and simulation for the assessment of duration of contraceptive use after treatment with miltefosine

OBJECTIVE

To provide a rational approach for suggesting durations of contraceptive cover for various miltefosine regimens. Use of miltefosine in the treatment of visceral leishmaniasis (VL) is hampered by its potential teratogenicity. The duration of adequate contraceptive cover in females of child-bearing potential after cessation of a potentially teratogenic drug therapy remains debated.

DESIGN AND METHODS

A human reproductive safety threshold exposure limit was derived using animal-to-human dose conversion. Pharmacokinetic (PK) data for miltefosine in females are lacking; a previously developed population PK model and a comprehensive anthropometric dataset were used to simulate PK data for Indian female VL patients receiving miltefosine for 5, 7, 10 or 28 days. Probability of supra-threshold miltefosine exposure was used to evaluate adequate durations of post-treatment contraceptive cover for the various regimens.

RESULTS

PK data were simulated for 465 treated Indian female VL patients of child-bearing potential with a median age of 25 years (IQR 16-31 years) and median weight of 38 kg (IQR 34-42 kg). From animal reproductive toxicity studies, a human reproductive safety threshold exposure limit was derived of 24.5 g-d/L. Probability of 'unprotected' supra-threshold miltefosine exposure was very low (<0.2%) for a post-treatment contraceptive cover period of 4 months for the standard 28 day regimen, and of 2 months for the shorter regimens.

CONCLUSION

To our knowledge, this is the first study providing rational suggestions for contraceptive cover for a teratogenic drug based on animal-to-human dose conversion. For the 28 day miltefosine regimen, post-treatment contraceptive cover may be extended to 4 months, whereas for all shorter regimens 2 months may be adequate.

Dorlo TPC, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ, Huitema ADR. Translationele farmacokinetische modellering en simulatie om de duur van anticonceptie te bepalen na behandeling met miltefosine. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1517.

Dit artikel is een vertaalde en aangepaste versie van: Dorlo TP, Balasegaram M, Lima MA, de Vries PJ, Beijnen JH, Huitema AD. Translational pharmacokinetic modelling and simulation for the assessment of duration of contraceptive use after treatment with miltefosine. J Antimicrob Chemother. 2012 aug;67(8):1996-2004.

van slechts 2 maanden [5-7]. Miltefosine kan echter worden gedetecteerd in bloedplasma tot ten minste 5 maanden na afloop van de behandeling (150 mg/dag gedurende 28 dagen) [8]. Aangezien onbekend is bij welke concentraties miltefosine teratogeen is bij de mens, zou op basis van deze gegevens anticonceptie arbitrair kunnen worden uitgebreid tot ten minste 5 maanden na afloop van de behandeling [8].

Recente studies in India hebben aangetoond dat het oorspronkelijke 28-daagse behandelregime met miltefosine kan worden ingekort wanneer het wordt toegediend in combinatie met liposomaal amfotericine B [9, 10]. Een nieuwe studie naar een combinatietherapie met ingekort miltefosineregime voor VL in Oost-Afrika wordt op dit moment geëvalueerd [11, 12]. De inclusie van vrouwen van vruchtbare leeftijd in zulke klinische onderzoeken wordt overwogen, maar het type en de duur van de anticonceptie vormen een belangrijk punt van discussie. Het vinden van de optimale anticonceptieve dekking raakt tevens aan een belangrijk ethisch dilemma: een te lange periode van anticonceptie is ongunstig vanuit een economisch perspectief en het risico op therapie-ontrouw (bijvoorbeeld barrière- of orale anticonceptie), terwijl een te korte periode het risico op aangeboren misvormingen kan doen toenemen.

Er is dan ook meer kennis nodig over de verwachte miltefosineblootstelling bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd uit gebieden waar VL endemisch is, ter ondersteuning van een rationele strategie om de potentiële teratogene risico's van miltefosine te beperken. Helaas zijn bij bijna alle eerdere gecontroleerde klinische onderzoeken met miltefosine vrouwen in de vruchtbare leeftijd uitgesloten en farmacokinetische gegevens zijn dus niet beschikbaar voor deze populatie.

Deze studie was erop gericht een wetenschappelijkere en rationelere aanpak te ontwikkelen om de duur van anticonceptie na het gebruik van miltefosine te bepalen. De aanpak was gebaseerd op een conversie en translatie van

doseringsgegevens uit preklinische reproductietoxiciteitsstudies bij dieren en op simulaties van humane farmacokinetische gegevens met gebruik van een uitgebreide set antropometrische gegevens van een historisch cohort van Indiase vrouwelijke VL-patiënten.

Methoden

Antropometrische gegevens

Antropometrische gegevens van VL-patiënten waren afkomstig van een grote set demografische gegevens van Artsen Zonder Grenzen – Operationeel Centrum Barcelona-Athene (MSF-OCBA), verzameld tussen 2007 en 2009 in het Hajipur SADR medisch centrum in het Vaishali-district, Bihar, India.

Alle Indiase vrouwelijke VL-patiënten van vruchtbare leeftijd werden geselecteerd uit deze gegevensset op basis van de volgende criteria: geslacht (vrouw) en vruchtbare leeftijd (12 t/m 45 jaar). Patiënten van wie informatie over gewicht en/of lengte ontbrak werden verwijderd uit de antropometrischegegevensset, omdat beide waarden benodigd zijn voor de schatting van de vetvrije lichaamsmassa (VVM) [13].

Populatiefarmacokinetisch model

Alle simulaties en schattingen werden uitgevoerd op een dual-core desktop computer met NONMEM 7.2 [14].

Een open tweecompartimenteel populatiefarmacokinetisch model, met eerste-orde absorptie naar en eliminatie vanuit het centrale compartiment, werd gebruikt voor simulaties. Parameterschattingen zijn eerder gevalideerd met behulp van farmacokinetische gegevens van miltefosine in Indiase patiëntpopulaties en zijn samengevat in tabel 1 [15]. Biologische beschikbaarheid (F) was niet bekend voor miltefosine en daarom zijn alle parameters genormaliseerd naar de biologische beschikbaarheid (CL/F , V/F , enz.).

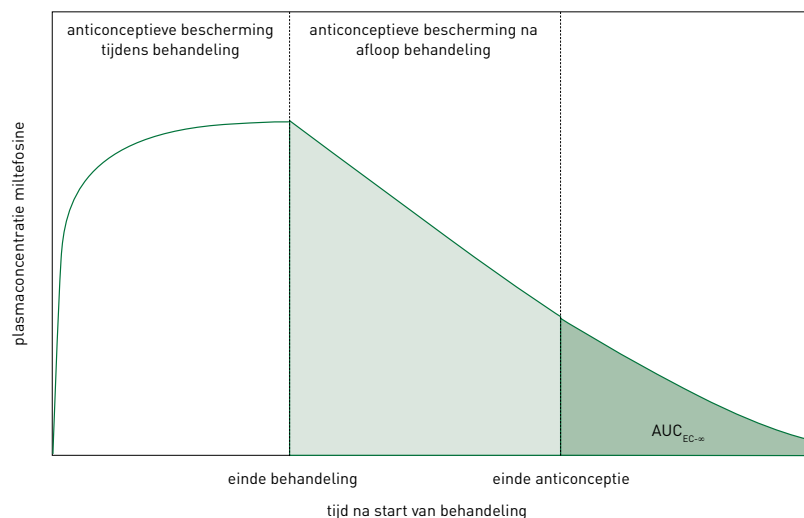
Tabel 1 Parameterschatting van het populatiefarmacokinetisch model

Parameter	Schatting	Interindividuele variabiliteit (%)	Precisie van parameterschatting (RSE; %)
Absorptiesnelheid (k_a) (h^{-1})	0,416	18,2	11,5
Klaring (CL/F) (L/d)	3,99	32,1*	3,5
Volume centraal compartiment (V_2/F) (L)	40,1	34,1*	4,5
Intercompartimentele klaring (Q/F) (L/d)	0,0347	niet geschat	18,3
Volume perifeer compartiment (V_3/F) (L)	1,75	niet geschat	8,2
Residuele variabiliteit (%)	34,3	niet geschat	3,7

Finale schattingen van het farmacokinetisch model voor miltefosine met twee compartimenten en allometrische schaling op basis van vetvrije lichaamsmassa (VVM). CL/F en V_2/F zijn genormaliseerd naar een VVM van 53 kg en geschaald met een allometrische functie met een exponent van 0,75 en 1, voor respectievelijk CL/F and V/F .

RSE: relatieve standaardfout.

* Interindividuele variabiliteiten van CL/F and V_2/F waren gecorreleerd met een correlatiecoëfficiënt van 0,92.

Figuur 1 Schematische voorstelling van anticonceptieve bescherming in relatie tot miltefosineblootstelling

De figuur geeft een typische plasmac concentratie–tijdcurve weer voor miltefosine. Anticonceptie is vereist tijdens behandeling plus een extra (variabele) periode na het eind van de behandeling (aangegeven tussen de twee stippellijnen). In wit is aangegeven de miltefosineblootstelling tijdens behandeling en met anticonceptieve bescherming, in lichtgroen de blootstelling na het eind van de behandeling maar met anticonceptieve bescherming, en in donkergroen die na het eind van de anticonceptieve bescherming. In deze studie hebben we vooral gekeken naar de *area under the curve* (AUC) na beëindiging van de anticonceptie (EC) tot oneindig ($AUC_{EC-\infty}$) voor verschillende perioden van miltefosinebehandeling en verschillende perioden van anticonceptie.

Monte Carlosimulaties (simulaties op basis van herhaalde aselecte steekproeven voor individuen) met behulp van dit niet-lineaire *mixed effects model* (tabel 1) werden uitgevoerd met NONMEM, en de uitkomsten van NONMEM werden verwerkt, geïnterpreteerd en gevisualiseerd met behulp van R.

Gesimuleerd doseringsschema

Verschiedende behandelduren van miltefosine werden afzonderlijk gesimuleerd (zoals hierboven beschreven) voor de geselecteerde Indiase vrouwelijke VL-patiënten van vruchtbare leeftijd. De absolute dagelijkse dosis (mg/dag) was in al deze behandelregimes dezelfde en was conform de huidige richtlijnen voor miltefosinegebruik in India: 50 mg/dag miltefosine voor lichaamsgewicht < 25 kg, 100 mg/dag voor ≥ 25 kg [6]. Behandelduren van 5, 7, 10 en 28 dagen werden afzonderlijk gesimuleerd.

Conversie en grenswaarde

Het dosisniveau waarbij geen reproductietoxiciteit van miltefosine werd waargenomen bij de rat (*no observed adverse effect level*, NOAEL) werd afgeleid uit eerder preklinisch toxiciteitsonderzoek. Deze NOAEL werd vertaald in een menselijke equivalente dosering op basis van de dosiscalculator op de website van de US Food and Drug Administration [16].

De totale miltefosineblootstelling (oppervlakte onder de concentratie–tijdcurve van nul tot oneindig [$AUC_{0-\infty}$]) na toediening van de menselijke NOAEL-equivalente dosis in de populatie van Indiase vrouwen in de vruchtbare leeftijd,

werd gesimuleerd zoals hierboven beschreven. Op basis van deze simulaties werd de blootstellingsgrenswaarde voor reproductieveiligheid van miltefosine bij de mens gedefinieerd. Een standaard dier-naar-mens-onzekerheidsfactor van 10 werd toegepast om het eventuele onbekende verschil tussen species in gevoeligheid voor de reproductietoxiciteit te verdisconteren [17-21].

Overschrijding grenswaarde

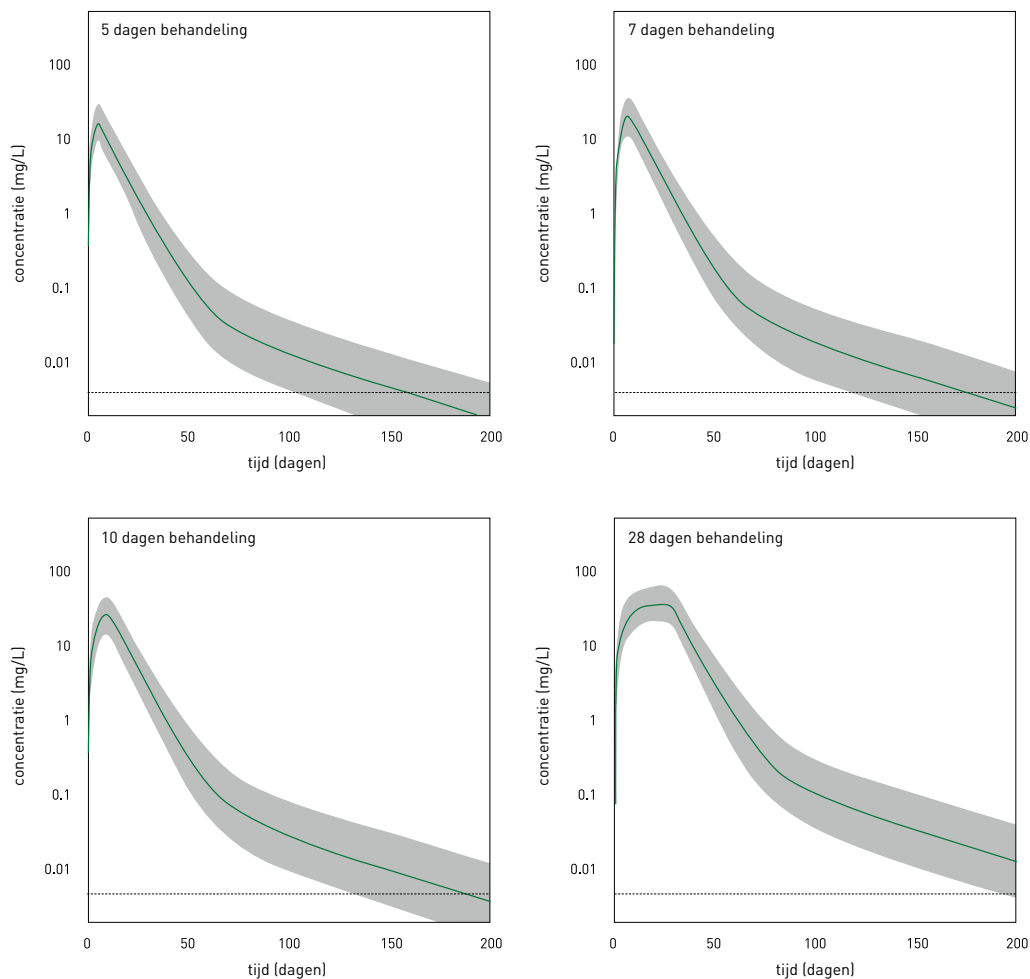
De ‘onbeschermde’ residuele blootstelling aan miltefosine vanaf het einde van de anticonceptieperiode tot oneindig (schematisch weergegeven in figuur 1) werd bepaald met NONMEM op basis van de individuele gesimuleerde farmacokinetische curves voor de hierboven beschreven patiënten, voor de verschillende miltefosinetherapieduren (5, 7, 10 of 28 dagen). Verschillende anticonceptieperioden werden in aanmerking genomen: 1, 2, 3 en 4 maanden anticonceptiegebruik na afloop van het einde van de behandeling. Bijvoorbeeld, voor de 28-daagse miltefosinebehandeling en een anticonceptieperiode van 3 maanden werd de AUC berekend vanaf het einde van anticonceptie (EC; dag 118 na het begin van de behandeling) tot oneindig ($AUC_{EC-\infty}$, figuur 1).

Elke individuele $AUC_{EC-\infty}$ werd vergeleken met de blootstellingsgrenswaarde voor reproductieveiligheid. De waarschijnlijkheid dat de gesimuleerde patiënten een blootstelling hebben boven de blootstellingsgrenswaarde voor reproductieveiligheid, werd berekend voor alle vier behandelduren en alle vier anticonceptieduren.

Tabel 2 Demografische karakteristieken van de geselecteerde vrouwelijke Indiase lijdende aan viscerale leishmaniasis in de vruchtbare leeftijd (n = 465)

Parameter	Mediaan (interkwartielafstand)
Leeftijd (jaar)	25 (16-31)
Lichaamsgewicht (kg)	38 (34-42)
Lengte (cm)	148 (144-152)
Body mass index (kg/m ²)	17,3 (15,8-18,8)
Vetvrije massa (kg)	27,1 (24,6-29,5)

Figuur 2 Monte Carlo simulaties van concentratie-tijdcurves voor verschillende doseringsregimes van miltefosine



De mediaan (lijn) en 90%-voorspellingsintervallen (grijs gebied) van de individuele voorspelde plasmaconcentraties miltefosine na verschillende doseringsregimes (5, 7, 10 en 28 dagen) bij vrouwelijke Indiase lijdende aan viscerale leishmaniasis in de vruchtbare leeftijd (12 t/m 45 jaar). De stippellijn geeft de huidige kwantificeringslimiet aan voor miltefosine in plasma (4 µg/L).

Resultaten

Antropometrische gegevens

De gegevensset van VL-patiënten uit Bihar omvatte

2264 personen, onder wie 465 vrouwen in de vruchtbare leeftijd (12 t/m 45 jaar). De belangrijkste demografische kenmerken van de geselecteerde patiënten zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 3 Blootstelling aan miltefosine ($AUC_{EC-\infty}$) na verschillende miltefosineregimes gesimuleerd bij Indiase vrouwelijke VL-patiënten in de vruchtbare leeftijd

Miltefosineregime (dagen)	Duur anticonceptie (maanden)	$AUC_{EC-\infty}$ ($mg \cdot L^{-1} \cdot d$; mediaan en PI90)
5	1	9,97 [3,95-23,10]
	2	1,65 [0,58-4,68]
	3	0,78 [0,26-2,35]
7	1	15,4 [6,2-35,4]
	2	2,38 [0,83-6,82]
	3	1,11 [0,37-3,38]
10	1	26,0 [10,9-58,9]
	2	3,62 [1,28-10,36]
	3	1,64 [0,55-5,03]
28	1	54,5 [22,9-125,7]
	2	8,74 [3,08-25,19]
	3	4,11 [1,37-12,52]

$AUC_{EC-\infty}$: area under the curve na eind van anticonceptie tot oneindig, PI: voorspellingsinterval; VL: viscerale leishmaniasis.

Populatiefarmacokinetische simulaties

Van de 465 geselecteerde vrouwen hadden 21 (4,5%) een gewicht lager dan 25 kg; zij kregen in de simulaties dus een miltefosinedosering van 50 mg eenmaal daags, terwijl de overige vrouwen een dosis van 50 mg tweemaal daags kregen, overeenkomstig de behandelrichtlijnen in India [6]. De gemiddelde dagelijkse miltefosinedosering was 2,37 mg/kg (spreiding 2,08-2,63 mg/kg) voor de categorie < 25 kg en 2,67 mg/kg (1,42-4,00 mg/kg) voor de categorie ≥ 25 kg.

Voor elk individu werd een farmacokinetische curve van miltefosine gesimuleerd voor elk van de vier behandeluren (5, 7, 10 en 28 dagen). Figuur 2 toont de mediane concentraties tijdens en na de behandeling inclusief een 90%-voorspellingsinterval voor de verschillende behandeluren, geëxtraheerd uit deze simulaties ($n = 465 \times 100$). De mediane tijd (met 5-95%-voorspellingsinterval) totdat de gesimuleerde miltefosineplasmaconcentratie de kwantificeringslimiet bereikte van de gevoeligste beschikbare detectiemethode voor miltefosine in humaan plasma (4 ng/ml [22]), was 158 dagen (103-216 dagen), 176 dagen (119-235 dagen), 196 dagen (139-255 dagen) en 258 dagen (201-318 dagen) voor respectievelijk 5, 7, 10 en 28 dagen behandelduur.

Conversie van de grenswaarde

In preklinische reproductietoxiciteitsstudies leidde orale toediening van $\geq 1,2$ mg·kg⁻¹·d⁻¹ miltefosine gedurende 10 dagen aan zwangere ratten tot teratogeniteit; de reproductieve NOAEL werd daarom voor miltefosine vastgesteld op 0,6 mg·kg⁻¹·d⁻¹ [3, 23, 24]. Vanwege de farmacokinetische eigenschappen van miltefosine (een extreem lange primaire en terminale halfwaardetijd, en dus een hoge accumulatie en

totale blootstelling) kan een enkele dosis miltefosine als gelijkwaardig worden beschouwd aan dezelfde totale dosis verdeeld over een aantal dagen (bijvoorbeeld 10 dagen). In de rat (lichaamsgewicht 0,15 kg, lichaamsoppervlak 0,025 m²) kan daarom een herhaalde miltefosinedosis van 0,6 mg·kg⁻¹·d⁻¹ gedurende 10 dagen als equivalent worden beschouwd aan een totale enkele dosis van 0,9 mg ofwel 36 mg/m². Deze naar NOAEL/lichaamsoppervlak genormaliseerde dosis van 36 mg/m² in de rat kan omgerekend worden naar een equivalente dosis bij de mens (lichaamsgewicht 38 kg, lengte 148 cm) van 45 mg (50 mg, afgerond naar de dichtstbijzijnde miltefosinesterkte). De mediane $AUC_{0-\infty}$ (90%-voorspellingsinterval) na toediening van 50 mg bij de geselecteerde patiënten ($n = 465$) was 245 g·L⁻¹·d (140-467 g·L⁻¹·d). Na toepassing van een standaard dier-naar-mens-onzekerheidsfactor van 10 werd de blootstellingsgrenswaarde voor reproductieveiligheid vastgesteld op 24,5 g·L⁻¹·d.

Overschrijding grenswaarde

Op basis van de gesimuleerde farmacokinetische curves voor verschillende miltefosineregimes (5, 7, 10 en 28 dagen), zoals hierboven beschreven, werden de miltefosineblootstellingen na afloop van anticonceptie ($AUC_{EC-\infty}$) bepaald (tabel 3 en figuur 1). De waarschijnlijkheid dat een Indiase vrouwelijke VL-patiënt na anticonceptie (onbeschermd) wordt blootgesteld aan miltefosine boven de vastgestelde blootstellingsgrenswaarde voor reproductieveiligheid, werd vastgesteld op basis van de simulaties en is weergegeven in tabel 4. Na een periode van 1 maand anticonceptie na afloop van de behandeling was er voor iedere miltefosinebehandelduur een substantiële proportie van vrouwen die een onbeschermd miltefosine-

Tabel 4 Waarschijnlijkheid van blootstelling boven de grenswaarde voor reproductieveiligheid (24,5 g·L⁻¹·d)

Miltefosineregime (dagen)	Aantal maanden anticonceptie na eind van behandeling			
	1	2	3	4
5	4,3%*	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
7	18,2%*	< 0,1%	< 0,1%	< 0,1%
10	54,6%*	0,198%	< 0,1%	< 0,1%
28	93,6%*	5,42%*	0,581%*	< 0,1%

* Waarschijnlijkheid ligt boven de acceptabele bovengrens, die was vastgesteld op 1/10e van de algemene incidentie voor congenitale afwijkingen (0,244% respectievelijk 2,44%).

neblootstelling hadden boven de grenswaarde voor reproductieveiligheid. Voor de behandelregimes van 5, 7 en 10 dagen was 2 maanden anticonceptie na behandeling voldoende om de waarschijnlijkheid van een miltefosineblootstelling boven de grenswaarde te reduceren tot < 0,2%, terwijl voor het 28-daagse regime 4 maanden anticonceptie nodig was om dit tot < 0,2% waarschijnlijkheid te reduceren (tabel 4).

Beschouwing

Bij ons weten is dit de eerste studie die aanbevelingen doet voor anticonceptieve bescherming bij potentieel teratogene geneesmiddelen op basis van dosisconversie van preklinische teratogeniteitsstudies naar de mens. Een blootstellingsgrenswaarde voor reproductieveiligheid werd vastgesteld voor miltefosine gebaseerd op de conversie van de NOAEL-dosis in reproductietoxiciteitsstudies in dier naar mens. Miltefosineblootstelling werd gesimuleerd voor Indiase vrouwelijke VL-patiënten van vruchtbare leeftijd na behandeling met verschillende miltefosinebehandelregimes, door gebruik te maken van een uitgebreide set van antropometrische gegevens voor Indiase VL-patiënten en populatiefarmacokinetische Monte Carlosimulaties. Een waarschijnlijkheidsanalyse met betrekking tot miltefosineblootstelling boven de vastgestelde limiet suggereerde een anticonceptieperiode, na afloop van de behandeling, van 2 maanden voor een miltefosineregime van 5, 7 of 10 dagen en van 4 maanden voor een standaard 28-daagse behandeling.

Het ontwerpen van een strategie voor management van teratogeen risico voor geneesmiddelen met preklinische reproductietoxiciteit is problematisch. Vaak ontbreekt een rationele afweging en meestal wordt er geen rekening gehouden met gegevens uit de preklinische studies. Zeer zelden zijn humane maternale of foetale farmacokinetische gegevens beschikbaar, die de bepaling van een minimaal niveau van teratogeen effect van deze geneesmiddelen bij de mens zouden kunnen vergemakkelijken. Zelfs farmacokinetische gegevens uit de preklinische reproductietoxiciteitsstudies bij dieren ontbreken meestal, wat de extrapolatie van de relatie tussen dosis en teratogeen effect bemoeilijkt [25].

Theoretische fysiologische of farmacokinetische over-

wegingen worden soms meegenomen in risicomanagementstrategieën. Voor ribavirine, een antiviraal geneesmiddel voor de behandeling van hepatitis-C-infecties, wordt een periode van 6 maanden anticonceptie na beëindiging van de therapie aanbevolen, op grond van de levensduur van erythrocyten waarin het geneesmiddel accumuleert [26, 27]. Voor isotretinoïne, een vitamine-A-derivaat dat wordt gebruikt bij de behandeling van ernstige acne vulgaris, wordt een anticonceptieperiode aanbevolen waarbinnen retinoïnezuurconcentraties na behandeling weer genormaliseerd zijn tot endogene concentraties [28-31]. Een gerelateerde aanpak is gebaseerd op de detectielimiet van het geneesmiddel in plasma (bijvoorbeeld voor leflunomide, een pyrimidinesyntheseremmer die wordt toegepast bij de behandeling van reumatoïde artritis) [32-34]. Deze laatste aanpak heeft echter enkele belangrijke nadelen. Zo zal toenemende gevoeligheid van detectietechnieken leiden tot veranderende anticonceptie-aanbevelingen. Daarnaast hoeft de detectielimiet in plasma niet noodzakelijkerwijs gerelateerd te zijn aan de teratogene concentratie.

Fysiologisch gebaseerde farmacokinetische (PBPK) modellering is wel toegepast in de reproductietoxicologie om eigenschappen zoals foetale blootstelling en blootstelling via de moedermelk te voorspellen, maar is zelden gebruikt voor het managen van het teratogene risico van geneesmiddelen [35-37]. In de huidige studie werd de NOAEL-dosis uit dierstudies gebruikt om de blootstellingsgrenswaarde voor reproductieveiligheid voor miltefosine bij de mens te bepalen. Met modellering en simulatie konden we niet-parametrische waarschijnlijkheidsschattingen op populatieniveau uitvoeren, waarbij rekening werd gehouden met het volledige variabiliteitsprofiel van de farmacokinetiek van miltefosine. Eenvoudige extrapolatie van de puntschattingen van de eliminatiehalfwaardetijd houdt hier geen rekening mee en leidt daarom hoogstwaarschijnlijk tot een onderschatting van risico's. De aanbevelingen uit onze analyse kunnen een grote rol spelen bij het bepalen van niet alleen de duur, maar ook het type van anticonceptie bij gebruik van miltefosine. Niettemin moeten deze aanbevelingen met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd vanwege enkele aannames en beperkingen.

Ten eerste werd de maximale veilige dosis miltefosine bij zwangere ratten slechts bij een klein aantal dieren bepaald, hetgeen als een algemene beperking van preklinische toxiciteitsstudies kan worden beschouwd. Daarentegen vond geneesmiddeltoediening in deze teratogeniteitsstudies plaats gedurende langere tijd tijdens een kritieke periode in de draagtijd [3]. Daarnaast werd een standaard dier-naar-mens-onzekerheidsfactor van 10 toegepast, die algemeen geaccepteerd wordt om dit soort onzekerheden te verdisconteren [20, 21, 38].

Ten tweede is er niets bekend over de farmacokinetiek van miltefosine bij zwangere dieren of zwangere mensen. Preklinische farmacokinetische gegevens zouden extrapolatie mogelijk hebben gemaakt van een concentratie-effectrelatie, in plaats van de indirectere en minder nauwkeurige dosis-effectrelatie die hier werd toegepast. De behoefte aan verzameling van extra farmacokinetische gegevens in reproductiestudies bij dieren moet daarom benadrukt worden in de regulatoire richtlijnen [39].

De algemene incidentie van aangeboren afwijkingen moet in aanmerking worden genomen bij het vaststellen van de adequate anticonceptieduur, omdat deze incidentie afhankelijk is van verschillende (onbekende) cumulatieve genetische en omgevingsfactoren. In Europa is een incidentie van congenitale afwijkingen van 2,44% gerapporteerd [40]. Ongeveer 10% hiervan is omgevinggerelateerd [41]. Voor de definitie van de adequate anticonceptieduur besloten wij daarom de aanvaardbare waarschijnlijkheid van blootstelling boven de blootstellingsgrenswaarde in te stellen op een tiende van de totale incidentie van congenitale afwijkingen, dat wil zeggen op 0,244%. Onder deze aanneme zou een anticonceptieperiode van 2 maanden na afloop van een miltefosineregime van 5, 7 en 10 dagen adequaat zijn, en 4 maanden na de standaard 28-daagse miltefosinebehandeling (tabel 4). Dit betekent dat de huidige aanbeveling van 2 of 3 maanden anticonceptie na een 28-daags regime te kort en potentieel onveilig zou zijn [3-6].

Het type anticonceptie is een additionele factor van belang. Barrière- en orale anticonceptie zijn wellicht niet adequaat vanwege lage therapietrouw of verminderde werkzaamheid (bijvoorbeeld als gevolg van braken bij miltefosinegebruik). Depotanticonceptie (bijvoorbeeld medroxyprogesteronacetaat) kan adequate dekking (3 maanden) geven voor de 5-, 7- of 10-daagse miltefosinebehandeling, maar is mogelijk niet voldoende bij de 28-daagse behandeling. Bovendien moeten alle methoden worden beoordeeld in de context van wat cultureel passend of lokaal beschikbaar is.

Aanbevelingen

Ter conclusie geven wij hier aanbevelingen voor anticonceptieduur en bijbehorende risico's van geneesmiddelblootstelling na afloop van miltefosinetherapie bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd, gebaseerd op de translatie van de minimale veilige dosis in reproductietoxiciteitsstudies bij dieren naar een blootstellingsgrenswaarde voor repro-

ductieveiligheid bij de mens. Voor de standaard 28-daagse miltefosinebehandeling zou de anticonceptieduur na beëindiging van de behandeling moeten worden verlengd tot 4 maanden. Het translationeel platform voor farmacokinetische modellering dat wij hier presenteren, kan algemener gebruikt worden om resultaten uit preklinische reproductietoxiciteitsstudies te extrapoleren naar de mens.

Wij zijn dank verschuldigd aan dr. Nines Lima, dr. Sakib Burza, dr. Avinash Sadashivaiah, dr. Gaurab Mitra, dr. Marta Gonzalez, Mattia Novella en Bjorn Nissen van de MSF veld- en coördinatieteams voor de verzameling en aggregatie van de antropometrische gegevens.

P.J. de Vries geeft medisch en wetenschappelijk advies aan ACE Pharma.

Literatuur

- Mondal D, Singh SP, Kumar N, et al. Visceral leishmaniasis elimination programme in India, Bangladesh, and Nepal: reshaping the case finding/case management strategy. *PLoS Negl Trop Dis.* 2009;3(1):e355.
- Sundar S, Mondal D, Rijal S, et al. Implementation research to support the initiative on the elimination of kala azar from Bangladesh, India and Nepal – the challenges for diagnosis and treatment. *Trop Med Int Health.* 2008 jan;13(1):2-5.
- Sindermann H, Engel J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2006 dec;100 Suppl 1:S17-20.
- Control of the leishmaniasis. Report of a meeting of the WHO Expert Committee on the Control of Leishmaniasis, Geneva, 22-26 March 2010. WHO Technical Report Series; no 949. Genève: World Health Organization; 2010. http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_949_eng.pdf. Geraadpleegd 2012 jan 16.
- Sundar S, Olliaro PL. Miltefosine in the treatment of leishmaniasis: clinical evidence for informed clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag.* 2007 okt;3(5):733-40.
- Guidelines on use of miltefosine. Delhi: Government of India – National Vector Borne Disease Control Programme. <http://nvbdcp.gov.in/Doc/Guidelines%20on%20miltefosine.pdf>. Geraadpleegd 2012 dec 12.
- Dorlo TP, Balasegaram M, Beijnen JH, de Vries PJ. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother.* 2012 nov;67(11):2576-97.
- Dorlo TP, van Thiel PP, Huitema AD, et al. Pharmacokinetics of miltefosine in Old World cutaneous leishmaniasis patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2008 aug;52(8):2855-60.
- Sundar S, Sinha PK, Verma DK, et al. Ambisome plus miltefosine for Indian patients with kala-azar. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2011 feb;105(2):115-7.
- Sundar S, Sinha PK, Rai M, et al. Comparison of short-course multidrug treatment with standard therapy for visceral leishmaniasis in India: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 feb 5;377(9764):477-86.
- Omollo R, Alexander N, Edwards T, et al. Safety and efficacy of miltefosine alone and in combination with sodium stibogluconate and liposomal amphotericin B for the treatment of primary visceral leishmaniasis in East Africa: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2011 jun 30;12:166.
- Phase III, study of three short course combination regimens (Ambisome®, Miltefosine, Paromomycin) compared with AmBisome® alone for

- the treatment of visceral leishmaniasis in Bangladesh. 2011 jul. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01122771>. Geraadpleegd 2012 jan 16.
- 13 Janmahasatian S, Duffull SB, Ash S, Ward LC, Byrne NM, Green B. Quantification of lean bodyweight. *Clin Pharmacokinet.* 2005;44(10):1051-65.
 - 14 Beal SL, Sheiner LB, Boeckmann AJ, red. NONMEM users guides. Ellicott City: Icon Development Solutions; 2006.
 - 15 Dorlo TP, Huitema AD, Beijnen JH, de Vries PJ. Optimal dosing of miltefosine in children and adults with visceral leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012 jul;56(7):3864-72.
 - 16 Oncology tools: dose calculator. Silver Spring: U.S. Food and Drug Administration. www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/onctools/animalquery.cfm. Geraadpleegd 2011 sep 9.
 - 17 Dourson ML, Felton SP, Robinson D. Evolution of science-based uncertainty factors in noncancer risk assessment. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1996 okt;24(2 Pt 1):108-20.
 - 18 Dourson ML, Stara JF. Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors. *Regul Toxicol Pharmacol.* 1983 sep;3(3):224-38.
 - 19 Rhomberg LR, Lewandowski TA. Methods for identifying a default cross-species scaling factor. *Hum Ecol Risk Assess.* 2006;12(6):1094-127.
 - 20 Guidance for industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. Rockville: Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research; 2005 jul. www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm078932.pdf. Geraadpleegd 2012 jan 16.
 - 21 Guidelines for developmental toxicity risk assessment. Washington: U.S. Environmental Protection Agency Risk Assessment Forum; 1991 dec 5. www.epa.gov/raf/publications/pdfs/devtox.pdf. Geraadpleegd 2014 dec 19.
 - 22 Dorlo TP, Hillebrand MJ, Rosing H, Eggelte TA, de Vries PJ, Beijnen JH. Development and validation of a quantitative assay for the measurement of miltefosine in human plasma by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2008 apr 1;865(1-2):55-62.
 - 23 Berman J. Miltefosine to treat leishmaniasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2005 jul;6(8):1381-8.
 - 24 Application for inclusion of miltefosine on WHO model List of Essential Medicines. Christ Church: Paladin Labs Barbados; 2010 nov. www.who.int/selection_medicines/committees/expert/18/applications/Miltefosine_application.pdf. Geraadpleegd 2011 dec 13.
 - 25 Polifka JE, Friedman JM. Clinical teratology: identifying teratogenic risks in humans. *Clin Genet.* 1999 dec;56(6):409-20.
 - 26 Product information Rebetrone(TM) combination therapy containing Rebetrone(R) (ribavirin, USP) capsules and Intron(R) A (interferon alfa-2b, recombinant) injection. Kenilworth: Schering Corporation; 2001 dec 21. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2001/20903s13lbl.pdf. Geraadpleegd 2011 dec 9.
 - 27 Lertora JJ, Rege AB, Lacour JT, et al. Pharmacokinetics and long-term tolerance to ribavirin in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther.* 1991 okt;50(4):442-9.
 - 28 Vahlquist A, Kuenzli S, Saurat J. Retinoids. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, red. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 7e ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
 - 29 Roaccutane – Article 30 referral – Annex I, II, III. London: European Medicines Agency; 2003 dec 1. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Roaccutane_30/WC500010806.pdf. Geraadpleegd 2011 dec 12.
 - 30 Wiegand UW, Chou RC. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol.* 1998 aug;39(2 Pt 3):S8-12.
 - 31 Nau H. Teratogenicity of isotretinoin revisited: species variation and the role of all-trans-retinoic acid. *J Am Acad Dermatol.* 2001 nov;45(5):S183-7.
 - 32 Rozman B. Clinical pharmacokinetics of leflunomide. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(6):421-30.
 - 33 Summary of product characteristics Arava. Frankfurt am Main: Sanofi-Aventis Deutschland; 2009 sep 2. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000235/WC500026289.pdf. Geraadpleegd 2011 dec 9.
 - 34 Brent RL. Teratogen update: reproductive risks of leflunomide (Arava); a pyrimidine synthesis inhibitor: counseling women taking leflunomide before or during pregnancy and men taking leflunomide who are contemplating fathering a child. *Teratology.* 2001 feb;63(2):106-12.
 - 35 Krishnan K. PBPK models in reproductive and developmental toxicology. In: Gupta RC, red. *Reproductive and developmental toxicology.* London: Elsevier; 2011.
 - 36 Fisher JW, Whittaker TA, Taylor DH, Clewell HJ 3rd, Andersen ME. Physiologically based pharmacokinetic modeling of the pregnant rat: a multiroute exposure model for trichloroethylene and its metabolite, trichloroacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1989 jul;99(3):395-414.
 - 37 Corley RA, Mast TJ, Carney EW, Rogers JM, Daston GP. Evaluation of physiologically based models of pregnancy and lactation for their application in children's health risk assessments. *Crit Rev Toxicol.* 2003;33(2):137-211.
 - 38 Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J.* 2008 mrt;22(3):659-61.
 - 39 Note for guidance on toxicokinetics: a guidance for assessing systemic exposure in toxicology studies. London: European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use; 1995 jun. www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002770.pdf. Geraadpleegd 2011 dec 12.
 - 40 European Perinatal Health Report. Data from 2004. Paris: EUROPERISTAT project in collaboration with SCPE, EUROCAT & EURONEOSTAT; 2008. www.europeristat.com/images/doc/EPHR/european-perinatal-health-report.pdf. Geraadpleegd 2012 jan 16.
 - 41 van Thiel PP, Leenstra T, Kager PA, et al. Miltefosine treatment of Leishmania major infection: an observational study involving Dutch military personnel returning from northern Afghanistan. *Clin Infect Dis.* 2010 jan 1;50(1):80-3.