

Mycophenolatmofetil: Erfahrungen und Daten zur Anwendung bei Sklerodermie-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung

Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker ADKA e.V. Ausschuss Arzneimittelinformation und Kommunikation und Arbeitsgruppe FAQ der ADKA-Aminfo-Datenbank

Sklerodermie (griechisch „harte Haut“) ist eine Erkrankung des Bindegewebes (Kollagenose) mit weitgehend unklarer Genese. Zwei grundlegende Verlaufsformen werden unterschieden, die zirkumskripte (syn. lokalisierte) und die progressive systemische Sklerodermie. Die systemische Sklerodermie bezieht nicht nur die Haut beziehungsweise das subdermale Gewebe, sondern auch das Gefäßsystem und die in-

neren Organe (u. a. Gastrointestinaltrakt, Lunge, Herz und Niere) in unterschiedlichem Maße mit ein. Mögliche Beeinträchtigungen, die im Zusammenhang mit einer systemischen Sklerodermie auftreten können, sind unter anderem interstitielle Lungenerkrankungen, Raynaud-Syndrom und pulmonale Hypertonie (PAH) [2, 8].

In der Therapie der Sklerodermie-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankungen wird der Off-Label Einsatz von CellCept® (Mycophenolatmofetil) diskutiert.

Mycophenolatmofetil

Das Immunsuppressivum Mycophenolatmofetil ist der 2-Morpholinoethylester der Mycophenolsäure. Mycophenolsäure inhibiert die Purinsynthese über die Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase. Damit wird die Proliferation von B- und T-Lymphozyten als Träger der Immunantwort im Körper unterdrückt. Zugelassen ist Mycophenolatmofetil in Kombination mit Ciclosporin (z. B. Sandimmun®) und Glucocorticoiden zur Prophylaxe von Transplantatabstoßungsreaktionen bei Patienten mit allogener Leber-, Nieren- und Herztransplantation [9].

Kombinationstherapie mit Mycophenolatmofetil

Stratton et. al [5] führte eine Studie mit 13 Patienten mit neu diagnostizierter diffuser Sklerodermie durch.

Ziel der Pilotstudie war die Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit einer Therapie mit Antilymphozytenglobulin in Kombination mit Mycophenolatmofetil. Neben Iloprost (Ventavis®), Antilymphozytenglobulin und Prednisolon (z. B. Solu-Decortin® H) wurde als Erhaltungstherapie 2 x 0,5 bis 1 g pro Tag Mycophenolatmofetil über 12 Monate angesetzt. Die Auswertung zeigte bei guter Verträglichkeit eine stabile Lungenfunktion und eine Verbesserung des Hauterscheinungsbilds. Nach der Gabe von Antilymphozytenglobulin entwickelten fünf Patienten eine Serumkrankheit, die mit Prednisolon erfolgreich behandelt wurde. Ein Patient verstarb vier Wochen nach der Gabe von Antilymphozytenglobulin an einer renalen Krise, einer Komplikation der systemischen Sklerose.

Lioussis et al. [6] veröffentlichten 2006 die Ergebnisse einer offenen, monozentrischen, unkontrollierten Studie bei sechs Probanden zur Behandlung einer klinisch nachweisbaren diffusen Sklerodermie mit fibrosierender Alveolitis. Die Patienten erhielten eine Dosis von 2 x 0,5 g pro Tag Mycophenolatmofetil, die nach Laborkontrollen auf 2 g pro Tag erhöht wurde, und zusätzlich Prednisolon. Die Behandlung führte nach 4- bis 6-monatiger Mycophenolatmofetil-Gabe zu einer klinischen, funktionellen und radiologisch erkennbaren Besserung der Lungenfunktion. Mycophenolatmofetil war gut verträglich.

Swigris et al. [7] setzten Mycophenolatmofetil in einer mittleren Dosis von 2 g täglich bei 28 Patienten mit

ADKA-Aminfo-Datenbank

Die nebenstehende Frage entstammt den FAQ der ADKA-Aminfo-Datenbank. Die ADKA-Aminfo-Datenbank ist eine internetbasierte Datenbank, die den technischen Rahmen für die schriftliche Beantwortung, Archivierung und statistische Auswertung von Anfragen an die Arzneimittelinformation ermöglicht. Zusätzlich bietet die Datenbank passwortgeschützt umfangreiche Recherchemöglichkeiten in den eigenen Daten, die von anderen nicht eingesehen werden können. Darüber hinaus steht allen Datenbanknutzern das FAQ-Modul (frequently asked questions) zur Verfügung, in dem von einem Expertenteam validierte Antworten zu aktuellen oder wiederkehrenden Fragestellungen hinterlegt sind. Die ADKA-Aminfo-Datenbank wird vom Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. vertrieben. Eine Demo-Version kann unter www.adka-aminfo.de eingesehen werden. Der Vertrieb erfolgt über die ADKA-Serviceabteilung, Frau de Dycker (service@adka.de). Für inhaltliche Fragen stehen die Mitglieder des Ausschusses Arzneimittelinformation und Kommunikation der ADKA zur Verfügung (siehe Demo-Version).

Korrespondenzadressen:

Dr. Dorothea Strobach, Klinikum der Universität München Abt. Arzneimittelinformation, Apotheke Großhadern, Marchioninistr. 15, 81377 München, E-Mail: Dorothea.Strobach@med.uni-muenchen.de

Christiane Querbach, Apotheke des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität, Ismaninger Straße 22, 81675 München, E-Mail: Christiane.Querbach@lrz.tum.de

interstitieller Lungenerkrankung, die durch eine Bindegewebserkrankung hervorgerufen wurde, ein. Ziel der prospektiven Studie war die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit von Mycophenolatmofetil bei diesem heterogenen Patientenkollektiv – davon neun Patienten mit Sklerodermie-assoziiertes interstitieller Lungenerkrankung – und die Untersuchung der Auswirkungen von Mycophenolatmofetil auf die Lungenfunktion. 22 Patienten waren bereits mit Cyclophosphamid (Endoxan®) oder Azathioprin (z. B. Imurek®) vorbehandelt. Diese Behandlung wurde in den meisten Fällen aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen abgebrochen. Die Gabe von Mycophenolatmofetil wurde dagegen als sehr gut verträglich beschrieben. Nebenwirkungen traten bei sechs Patienten auf, konnten aber mit einer Dosisreduktion gut behandelt werden. Eine signifikante Verbesserung der Lungenfunktion wurde bei neun Patienten beobachtet. Die Auswirkung der Therapie auf die Subgruppe der Patienten mit systemischer Sklerodermie und interstitieller Lungenerkrankung wurde nicht betrachtet.

Mycophenolatmofetil als Monotherapie

In einer retrospektiven Untersuchung von Zamora et al. [10] wurden 17 Patienten mit Sklerodermie-assoziiertes interstitieller Lungenerkrankung behandelt. Nach 12 beziehungsweise 24 Monaten Therapie mit 2 g Mycophenolatmofetil pro Tag zeigte sich bei 16 Patienten eine statistisch nicht signifikant verbesserte oder stabile Lungenfunktion. Über Nebenwirkungen berichtete kein Patient. Gerbino et al. [11] untersuchten retrospektiv 13 Patientenfälle mit Sklerodermie-assoziiertes interstitieller Lungenerkrankung. Eingeschlossen wurden Patienten mit Sklerodermie-assoziiertes interstitieller Lungenerkrankung, die >1 g Mycophenolatmofetil pro Tag über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten erhal-

ten hatten und von denen Lungenfunktionsdaten vorhanden waren. Die Vitalkapazität verbesserte sich nach 12 Monaten Behandlung mit Mycophenolatmofetil bei 11 der 13 Patienten nur geringfügig, aber statistisch signifikant. Der Lungenfunktionsparameter DLCO (diffusion capacity of the lung for carbon monoxide) veränderte sich während der Therapie mit Mycophenolatmofetil nicht statistisch signifikant. Die Behandlung zeigte eine gute Verträglichkeit. Mouthon et al. [12] berichteten über sechs Patienten mit Sklerodermie-assoziiertes interstitieller Lungenerkrankung, deren Lungenfunktionswerte sich unter Cyclophosphamid verschlechterten und die daraufhin mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden. Bei zwei Patienten zeigte sich eine Verbesserung, bei drei Patienten eine Stabilisierung der Lungenfunktion.

Nihtyanova et al. [13] verglichen retrospektiv 109 Patienten, die aufgrund einer systemischen Sklerose mit Mycophenolatmofetil behandelt wurden, mit einer Gruppe von 63 Patienten, die mit anderen Immunsuppressiva behandelt wurden. In der Mycophenolatmofetil-Gruppe zeigte sich ein signifikant geringeres Auftreten von klinisch relevanter pulmonaler Fibrose. In der Veränderung der Vitalkapazität unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Die Verträglichkeit von Mycophenolatmofetil wurde als gut beschrieben.

Fazit

Vereinzelte Literatur zur Anwendung von Mycophenolatmofetil als Mono- oder Kombinationstherapie einer Sklerodermie-assoziiertes interstitiellen Lungenerkrankung verfügbar. Die Studienlage ist mangelhaft. Bei den vorhandenen Studien handelt es sich um Studien mit niedrigen Fallzahlen ohne Langzeitdaten, die die Aussagekraft der Ergebnisse schmälern. In den vorlie-

genden Untersuchungen zeigte sich Mycophenolatmofetil als eine sichere Therapieoption mit einem günstigen Nebenwirkungsprofil. Um eine abschließende Bewertung vornehmen zu können, sind prospektive, kontrollierte, multizentrische Studien mit größeren Patientenkollektiven sowie Langzeitdaten erforderlich.

Stand der Information: September 2008

Quellen

1. Tashkin DP, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354:2655–66.
2. <http://www.sklerodermie-selbsthilfe.de/was-ist-das-systemische-sklerosen.html> (Zugriff am 18.08.2008).
3. Leighton C, et al. Drug treatment of scleroderma (Abstract). *Drugs* 2001;61:419–27.
4. Zandman-Goddard G, et al. New therapeutic strategies for systemic sclerosis – a critical analysis of the literature. *Clin Dev Immunol* 2005;12:165–73.
5. Stratton RJ, et al. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology* 2001;40:84–8.
6. Liossis SN, et al. Mycophenolate mofetil as first-line treatment improves clinically evident early scleroderma lung disease. *Rheumatology* 2006;45:1005–8.
7. Swigris JJ, et al. Mycophenolate mofetil is safe, well tolerated, and preserves lung function in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease. *Chest* 2006;130:30–6.
8. <http://www.sklerodermie.info/dnsscontent/m1/k3/index.aspx> (Zugriff am 30.06.2008).
9. Fachinformation CellCept®, Stand März 2008.
10. Zamora AC, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008;102:150–5.
11. Gerbino AJ, et al. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008;133:455–60.
12. Mouthon L, et al. Treatment of systemic sclerosis with severe lung disease (ILD) unresponsive to cyclophosphamid with mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum* 2003;48: S559.
13. Nihtyanova SI, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis – a retrospective analysis. *Rheumatology* 2007;46:442–5.