

Kommission Pharmakotherapie: Stellungnahme zum Einsatz von Mycophenolat-Mofetil bei SLE

Aringer M, Fischer-Betz R, Hiepe F und die Kommission Pharmakotherapie der DGRh

Korrespondenz an:

Prof. Dr. Martin Aringer
Medizinische Klinik und Poliklinik III
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden,
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
martin.aringer@uniklinikum-dresden.de

Die Autoren weisen auf folgende für die Thematik potenziell relevante Beziehungen hin:

M. Aringer: Beratungstätigkeit und Vorträge für Roche und GSK, Teilnahme an Roche- und Astra Zeneca-Studien.

R. Fischer-Betz: Beratungstätigkeit und Vorträge für Roche und GSK, Teilnahme an Roche- und Astra Zeneca-Studien

F. Hiepe: Beratungstätigkeit, Vorträge und Teilnahme an Studien: Roche GSK/HGS und Aspreva

Zusammenfassung

Mycophenolat-Mofetil (MMF) gehört zu den beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) weltweit am besten untersuchten Immunsuppressiva. Kürzlich publizierte, multizentrische, randomisierte, kontrollierte Studien zur Wirksamkeit von MMF in der Behandlung der Lupus-Nephritis haben eine Aktualisierung der Stellungnahme zum Einsatz von MMF beim SLE erforderlich gemacht. In der Induktionstherapie der Lupus-Nephritis zeigt MMF eine vergleichbare Wirksamkeit wie i.v. Cyclophosphamid, während in der Erhaltungstherapie MMF im Vergleich mit Azathioprin überlegen ist. Cyclophosphamid ist in der Erhaltungstherapie gegenüber MMF und vermutlich auch gegenüber Azathioprin unterlegen und sollte deshalb, aber auch wegen seiner Toxizität, nicht in der Erhaltungstherapie berücksichtigt werden. Auch bei anderen Organmanifestationen, die auf zugelassene Immunsuppressiva nicht ausreichend

ansprechen und zu keiner dauerhaften Reduktion der Glukokortikoide auf tagesäquivalente Dosen von 7,5 mg Prednisolon oder weniger führen, stellt MMF eine Alternative dar.

Schlüsselwörter

Systemischer Lupus erythematoses – Lupus Nephritis – Mycophenolat-Mofetil – Therapie

Abstract

Mycophenolate mofetil (MMF) is among the few immunosuppressive drugs with sufficient data from controlled studies for the therapy of systemic lupus erythematosus (SLE). Given recently published randomized controlled trials, it has therefore become necessary to revise the statement of the Germany Society of Rheumatology. MMF has been shown to be equivalent to cyclophosphamide in the induction therapy of lupus nephritis, and superior to azathioprine in the maintenance phase. Cyclophosphamide is inferior to MMF and probably to azathioprine as maintenance therapy, and should therefore, and because of its toxicity, not considered for this purpose. MMF also constitutes an alternative for other organ manifestations, when approved medication is not able to control the disease, and glucocorticoids cannot be reduced to 7.5 mg prednisolone equivalent q.d. or lower.

Keywords

Systemic lupus erythematosus – lupus nephritis – mycophenolate mofetil – treatment

Einleitung

Zurzeit wird in Deutschland nach den Daten der Lupus-Langzeit-Studie etwa jeder zehnte Patient mit systemischem Lupus erythematoses (SLE) außerhalb der Zulassung (off label) mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder Mycophenolsäure (MPA) behandelt (M. Schneider,

persönliche Kommunikation). Aufgrund des auslaufenden Patentschutzes ist nicht zu erwarten, dass für MMF jemals eine Zulassung für den SLE beantragt wird. Es liegen jedoch neue Daten zum Einsatz von MMF aus randomisierten, kontrollierten Studien zur Lupus-Nephritis der (Klasse III, IV und V nach ISN/RPS) vor, die eine Überarbeitung der im Februar 2007 publizierten Stellungnahme der Kommission Pharmakotherapie der DGRh [1] erforderlich machten. Zudem gibt es neue europäische und amerikanische Empfehlungen zur Therapie der Lupus-Nephritis [2;3].

Der zugelassene Goldstandard in der Therapie der schweren Formen der proliferativen Lupus-Nephritis ist weiter Cyclophosphamid, in der Regel nach dem dosisreduzierten Euro-Lupus-Schema (3 g Totaldosis innerhalb von 10 Wochen), mit Umstieg auf Azathioprin als Erhaltungstherapie. Cyclophosphamid wird allerdings gerade bei jungen Frauen mit Kinderwunsch aufgrund der relativ hohen Rate an ovarieller Insuffizienz kritisch gesehen [2-5]. Mindestens 15% der Patienten mit Lupus-Nephritis sprechen zudem auf eine Cyclophosphamid-Therapie nicht ausreichend an, insbesondere wenn sie aus dem afrikanischen Raum und Lateinamerika stammen. Besonders in den USA, wo auch Cyclophosphamid nicht für die Behandlung des SLE zugelassen ist, wird MMF bereits als Standardtherapie der schweren Lupus-Nephritis angesehen [2;3;6]. Ein anderer Zulassungsstatus in Europa ändert nichts daran, dass MMF als Erhaltungstherapie in einer kontrollierten Studie Azathioprin überlegen war [7] und in zwei kontrollierten Studien bezüglich der Einleitung einer Remission bei der Lupus-Nephritis Cyclophosphamid zumindest vergleichbar wirksam erschien [8;9].

In der Therapie des nicht renalen SLE ist die Evidenzlage generell deutlich schlechter als für die Lupus-Nephritis. Bei nicht vitalen Manifestationen (neben der Lupusnephritis in erster Linie die schwere Vaskulitis, vor allem im ZNS, und die schwere pulmonale Beteiligung) ist Cyclophosphamid auf Grund seines Risikoprofils keine adäquate Option [4;5]. Während hier die

Anti-Malaria-Mittel, Azathioprin und neuerdings Belimumab als zugelassene Medikamente zur Verfügung stehen und Methotrexat eine durch relativ gute Daten unterstützte, wenn auch nicht zugelassene Alternative darstellt, ist MMF für Patienten mit darunter nicht ausreichend kontrollierter Krankheitsaktivität nach Expertenmeinung eine wichtige Therapieoption [5]. Obwohl für diese Indikation keine randomisierten Studien vorliegen, zeigen Sekundärdaten über nicht renale Manifestationen aus einer der beiden großen Nephritis-Studien eine mit Cyclophosphamid vergleichbare Wirksamkeit [10].

Um die MMF-Therapie einordnen zu können, erscheint es wesentlich, den aktuellen Stand der Therapie mit zugelassenen Substanzen kurz darzustellen. Die vorliegenden Empfehlungen wurden auf der Basis einer systematischen Literaturrecherche (mit Erfassung der Publikationen bis zum 20.4.2012) erstellt.

Therapie der schweren Lupus-Nephritis mit zugelassenen Substanzen

Beim systemischen Lupus erythematoses (SLE) bestimmen Art und Schwere der Organbeteiligung die Prognose und Morbidität und damit Therapieauswahl. Klinisch manifeste Nierenbeteiligungen finden sich in Abhängigkeit vom Patientenkollektiv und Dauer der Erkrankung in bis zu 50 % der Patienten. Schwere Nephritiden (histologische Klassen III, IV und V nach der Klassifikation der International Society of Nephrology und Renal Pathology Society [11]) haben unbehandelt eine sehr schlechte Prognose. Ein erster Durchbruch in der Therapie der Lupus-Nephritis gelang mit dem an den National Institutes of Health (NIH) in Bethesda, MD etablierten Bolus-Cyclophosphamid-Schema, das die langfristige Rate an terminalem Nierenversagen von knapp 80 auf etwa 10% reduzierte [12]. Die wegen der Nebenwirkungen, insbesondere des Risikos eines irreparablen Ovarialversagens [13], in Folge angestrebte Reduktion der Cyclophosphamid-Gabe auf sechs bis sieben Boli gelang erst durch Umstieg auf eine Erhaltungstherapie mit Azathioprin oder MMF [14]. Zumindest bei kaukasischen Patienten

mit weitgehend erhaltener Nierenfunktion konnte die Cyclophosphamid-Gabe ohne Unterschied in der Wirksamkeit auf insgesamt 3 g (6x500 mg in vierzehntägigen Abständen) mit anschließendem Wechsel auf Azathioprin reduziert werden (Euro-Lupus-Therapieschema) [15]. Diese Therapie kann daher heute als Goldstandardtherapie für den Regelfall angesehen werden [16]. Trotz der deutlichen Reduktion der Gesamtdosis von Cyclophosphamid sind die Risiken aber nicht beseitigt. In Sicherheitsendpunkten war die Euro-Lupus-Therapie dem „NIH-ähnlichen“ Arm (0,5-0,75 g/m² monatlich über 6 Monate, dann noch 2x quartalsweise) nicht signifikant überlegen [15;17], sodass auch diese modifizierte Cyclophosphamid-Therapie nur bei Patienten mit schwersten Organbeteiligungen zum Einsatz kommt und auch dort nicht in jedem Fall eine geeignete Option darstellt. Nur für die membranöse Lupus-Nephritis steht mit Ciclosporin A eine eventuell akzeptable zugelassene Therapiealternative zur Verfügung, die aber in Bezug auf die Rezidivrate Cyclophosphamid unterlegen war [18] und zudem auch relevante Nebenwirkungen aufweist.

Therapie anderer SLE-Organmanifestationen mit zugelassenen Substanzen

Da einerseits eine persistierende Krankheitsaktivität zu schweren Folgeschäden und einem drastisch erhöhten kardiovaskulären Risiko führt, andererseits die Reduktion der Glukokortikoid-Dosis unter die Cushing-Schwelle auf Grund der erheblichen Auswirkungen auf Morbidität und Mortalität (Infektionen, kardiovaskulär) ein wesentliches Therapieziel darstellt, ist die immunsuppressive Therapie für das Langzeitergebnis entscheidend [16;19]. Ergänzend muss darauf hingewiesen werden, dass Manifestationen eines Anti-Phospholipid-Syndroms (APS) in aller Regel mittels Antikoagulation, und nicht mit Immunsuppressiva behandelt werden [16].

Cyclophosphamid kommt auf Grund seiner Toxizität außer bei der schweren Lupus-Nephritis nur bei der Lupus-Pneumonitis und interstitiellen Lungenerkrankung, schweren Manifestationen im Nervensystem und der lebensbedrohlichen Vaskulitis regelhaft in Frage [16].

Für die Behandlung anderer Organmanifestationen sind Glukokortikoide, Hydroxychloroquin und Chloroquin, Azathioprin und seit dem Sommer 2011 Belimumab zugelassen. Mit diesen Medikamenten ist nicht in jedem Fall eine Beherrschung der Krankheitsaktivität bei einer Glukokortikoid-Dosis von $\leq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich zu erzielen.

Grundlagen der Behandlung mit MMF

Mycophenolsäure ist ein Gärungsprodukt verschiedener Pilzarten der Gattung *Penicillium* und wurde 1896 erstmals isoliert. Die Entwicklung von MMF geht auf Allison zurück [20]. MMF wird nach oraler Gabe zu seinem aktiven Metaboliten Mycophenolsäure (MPA) hydrolysiert. MPA ist ein selektiver, nicht-kompetitiver und reversibler Hemmer der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), eines Schlüsselenzyms der *de novo* Guanotin-Synthese. Da für die Proliferation von T- und B-Lymphozyten die *de novo* Purin-Synthese unerlässlich ist, während andere Zelltypen den Wiederverwertungsstoffwechsel benutzen können, wirkt MPA stärker auf Lymphozyten als auf andere Zellen. Zudem hemmt MPA vorwiegend IMPDH Typ II, die vor allem in aktivierten Lymphozyten exprimiert wird [21]. Es kommt so zu einer selektiven Suppression der Lymphozyten-Proliferation.

In der Transplantationsmedizin zeigte sich MMF bei der Verhinderung einer akuten Transplantatabstoßung wirksamer als Azathioprin und wies dabei zugleich eine vergleichsweise hohe therapeutische Sicherheit auf [22-24]. Neben MMF ist MPA in Kombination mit Ciclosporin und Cortison für die Vorbeugung einer Abstoßungsreaktion nach Organtransplantationen zugelassen. Die äquivalente Wirksamkeit dieser beiden Substanzen für die Vorbeugung von Abstoßungsreaktionen wurde in randomisierten doppelblinden Phase-III-Studien belegt [25;26].

Auch beim SLE ist eine entscheidende Rolle von B- und T-Lymphozyten in der Pathogenese anzunehmen. Damit erschien MMF als rationaler Ansatz. Zudem erwies sich MMF im NZBxW-Mausmodell der Lupus-Nephritis als wirksam [27].

Kontrollierte Studien zur Behandlung der Lupus-Nephritis mit MMF

Obwohl das Konzept der strikten Trennung zwischen Induktions- und Erhaltungs-Therapie bei Lupus-Nephritis durchaus kritisch diskutiert wird, besteht kein Zweifel, dass ein Beginn der Therapie mit Azathioprin der Standardtherapie mit Cyclophosphamid unterlegen ist [12;28]. Hingegen ist nach der Induktionsphase Azathioprin zumindest gleichwertig [14]. Daher behalten wir die grobe Einteilung Induktionstherapie und Erhaltungstherapie für die Darstellung der Datenlage zu MMF bei.

Induktionstherapie

Zwei der randomisierten kontrollierten Studien hatten einen aus heutiger Sicht adäquaten Vergleichsarm im Sinne einer modifizierten NIH-Cyclophosphamid-Therapie [8;9].

Ginzler et al. publizierten 2005 eine von der FDA unterstützte, randomisierte, kontrollierte, prospektive, unverblindete multizentrische 24-Wochen-Studie zur Therapie der Lupus-Nephritis mit MMF oder i.v. Cyclophosphamid [8]. 140 US-amerikanische SLE-Patienten (56% Schwarze, 24% Weiße, 20% Latinos) mit histologisch gesicherter Glomerulonephritis wurden mit MMF (wöchentliche Steigerung bis 3 x 1 g/d) oder intravenösem Cyclophosphamid (IVCP)(monatliche Pulse nach dem NIH-Protokoll) und zusätzlich Prednisolon (1 mg/kg KG initial) behandelt. 79 Patienten (56%) waren afrikanischer, 28 (20%) hispanischer Herkunft, was das signifikant schlechtere Ansprechen auf Cyclophosphamid erklärt. Die Basisparameter (24h-Proteinurie, Retentionswerte, immunologische Aktivitätsparameter) waren zwischen beiden Armen

vergleichbar. 22,5 % in der MMF-Gruppe und 5,8 % der IVCP-Patienten erreichten eine Vollremission ($p < 0.005$). Eine Teilremission wiesen 29,6% der mit MMF und 24,6% der mit IVCP behandelten Patienten auf ($p = 0.51$). Therapieversager waren 47,9% der mit MMF und 69,6% der mit IVCP behandelten Lupus-Patienten ($p = 0.01$). Die Änderungen hinsichtlich Anti-dsDNA-Autoantikörper-Spiegel, Komplement, Proteinurie und Erythrozyturie waren in beiden Gruppen nach 6 Monaten vergleichbar.

Schwere Infektionen traten bei 6/75 IVCP -behandelten und in 1/83 MMF-behandelten Patienten auf. In der IVCP-Gruppe kam es häufiger zu Therapie-Abbrüchen, 2 Patienten verstarben. Im Beobachtungszeitraum bis zu 37 ± 17 Monate nach Studienende hatten in beiden Behandlungsgruppen je 8 Patienten ein Nephritis-Rezidiv; 4 in der MMF - und 7 in der IVCP-Gruppe wurden terminal niereninsuffizient.

Auf Basis dieser Daten wurde die Aspreva Lupus Management Study (ALMS) durchgeführt, die auf Anforderung der FDA als Überlegenheitsstudie konzipiert wurde. In dieser in Nord- und Südamerika, Asien und Europa rekrutierenden Studie [9] wurden insgesamt 370 Patienten (185:185) mit histologisch gesicherter Lupus-Nephritis Klasse III, IV oder V eingeschlossen. 177 Patienten (39,7%) waren kaukasischer, 123 (33,2%) asiatischer Herkunft. 100 (27%) waren afrikanischer Abstammung oder Ladinós. Auch in dieser Studie waren die Basisparameter (Protein-Kreatinin-Ratio, Retentionswerte, immunologische Aktivitätsparameter) zwischen beiden Armen vergleichbar. Die MMF-Dosis wurde bei den Patienten im MMF-Arm bei guter Verträglichkeit rasch auf 3g/Tag erhöht. 150 Patienten (81,1%) im MMF-Arm und 156 (84,3%) im IVCP-Arm beendeten die Studie nach Protokoll. 104 (56,2%) aller MMF-Patienten und 98 (53%) aller IVCP-Patienten erreichten den vordefinierten primären Endpunkt eines renalen Ansprechens. Damit verfehlte die Studie den primären Endpunkt einer Überlegenheit von MMF. Auch die sekundären Endpunkte der Krankheitsaktivität (SLEDAI, Serologie) waren

vergleichbar. Eine Post-hoc-Analyse ergab wegen eines schlechteren Ansprechens auf Cyclophosphamid einen signifikanten Unterschied zu Gunsten von MMF bei afroamerikanischen und hispanischen Patienten (60,4% vs. 38,5% Ansprechen, $p=0.033$).

Aus beiden Studien konnten insgesamt 84 Patienten mit membranöser Lupus-Nephritis (Klasse V) extrahiert werden [29]. Auch für diese Subgruppe ergab sich kein signifikanter Unterschied zwischen MMF und Cyclophosphamid.

Auf Grund des Nichterreichens des vordefinierten Endpunktes wurde kein Zulassungsverfahren eingeleitet. Insgesamt ergeben die beiden Studien aber ein weitgehend deckungsgleiches Bild einer vergleichbaren Wirksamkeit von MMF und Cyclophosphamid bei vermutlich überlegener Wirksamkeit von MMF bei Patienten afrikanischer und hispanischer Herkunft. Bei weniger gut geeigneten Vergleichsarmen mit oralem Cyclophosphamid und daher deutlich höherer Cyclophosphamid-Gesamtdosis ergab auch die Studie von *Chan et al.* [30] dieses Ergebnis. Bei dieser Studie traten im Cyclophosphamid-Arm wesentlich mehr unerwünschte Ereignisse auf, dies war in den anderen Studien aber nicht eindeutig zu beobachten.

Die ALMS-Sicherheitsdaten zeigten keinen signifikanten Vorteil für MMF [7;9]. 9 (4,9%) MMF-behandelte und 5 (2,8%) IVCP-behandelte Patienten verstarben, wobei es in dieser Richtung ein geographisches Ungleichgewicht gab – praktisch alle schweren MMF-Nebenwirkungen traten in Ostasien auf. 24 (13%) der MMF-behandelten und 13 (7,2%) der IVCP-behandelten Patienten beendeten die klinische Prüfung wegen unerwünschter Ereignisse vorzeitig. Langzeitkomplikationen wurden naturgemäß nicht erfasst.

Eine 2011 publizierte Metaanalyse, die alle diese randomisierten Studien einschloss, fand einen signifikanten Unterschied zugunsten von MMF bei Amenorrhoe (RR 6,64 für Cyclophosphamid) und Alopezie (RR 5,77 für Cyclophosphamid), aber nicht für Infektionen oder Tod [31]. Eine weitere, im Jahr davor erschienene Metaanalyse, die zusätzlich die Publikation von Chan et al. berücksichtigte, fand ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf Infektionen, aber einen schwach signifikanten Unterschied zugunsten von MMF in Bezug auf die Leukozytopenie (RR 0,65 für MMF)[32]. Der 2012 publizierte Cochrane-Review von Henderson *et al.* bestätigte den Unterschied zugunsten von MMF in Bezug auf die Amenorrhoe, fand aber ebenso keinen Unterschied in Mortalität und Infektionsrate [33;34].

Auf Grund dieser Daten besteht international wie national Konsens, dass MMF in der Induktionstherapie eine wirksame Alternative zu Cyclophosphamid darstellt, wenn gegen dieses Kontraindikationen bestehen. Bei Patienten afrikanischen Ursprungs und Ladinis ist MMF wegen des schlechteren Ansprechens dieser Gruppe auf Cyclophosphamid überlegen.

Erhaltungstherapie

In der bereits oben erwähnten 2004 publizierten Studie von *Contreras et al.* wurden 59 Patienten mit Lupus-Nephritis (WHO III, IV oder Vb) nach 6-7 monatlichen Zyklen IVCP randomisiert [14]. Die Patienten erhielten in der Folge IVCP nach dem ursprünglichen NIH-Schema (in dreimonatlichen Abständen), Azathioprin oder MMF (20:20:19). Die Basischarakteristika der Gruppen unterschieden sich nach Randomisierung nicht signifikant. Die primären Endpunkte waren Überleben und erhaltene Nierenfunktion. Für das Überleben war Azathioprin (kein verstorbener Patient, $p=0,02$), aber nicht MMF (1 verstorbene Patientin, $p=0,11$) signifikant besser als Cyclophosphamid (4 verstorbene Patienten). Zu chronischem Nierenversagen kam es bei 5 Patienten (3 in der Cyclophosphamid-, je 1 in der MMF- und AZA-Gruppe). Der zusammengefasste Endpunkt (Tod oder chronische Niereninsuffizienz) trat in der

Cyclophosphamid-Gruppe signifikant häufiger als unter MMF ($p=0.05$) bzw. Azathioprin ($p=0.009$) ein. Nach 72 Monaten war die Anzahl der Patienten mit stabiler Nierenfunktion vergleichbar (MMF-Gruppe 94 % vs. 80 % in der AZA und 74 % in der Cyclophosphamid-Gruppe). In der MMF-Gruppe kam es zu signifikant weniger Rezidiven ($p=0.02$), während hier zwischen Azathioprin und Cyclophosphamid kein signifikanter Unterschied bestand. In der Cyclophosphamid-Gruppe waren deutlich mehr Krankenhausaufnahmen, Infektionen und Amenorrhoe zu verzeichnen.

Zwei weitere, in den letzten Jahren publizierte Studienergebnisse untersuchten in der Folge MMF gegen Azathioprin in der Erhaltungstherapie [7;35]. In der MAINTAIN-Folgestudie der Euro-Lupus-Studie wurde nach kumulativ 3 g Cyclophosphamid auf entweder MMF (Zieldosis 2g/Tag) oder Azathioprin (Zieldosis 2 mg/kg täglich) umgestellt. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Nephritissschub. Dieses Ereignis trat bei 10/53 MMF-behandelten und 13/52 Azathioprin-behandelten Patienten ein und unterschied sich auch im Verlauf nicht signifikant ($p=0,486$). Von den 53 auf MMF randomisierten Patienten waren nach 3 Jahren noch 35, von den 52 auf Azathioprin randomisierten Patienten 43 auf dieser Therapie. Die Sicherheitsendpunkte waren nicht signifikant unterschiedlich.

Im Erhaltungsteil der oben erwähnten MMF-Studie ALMS [9;36] wurden die 227 primär mit Cyclophosphamid oder MMF behandelten Patienten, die auf die Induktionstherapie ein Ansprechen gezeigt hatten, 116:111 auf MMF (Zieldosis 2g/Tag) oder Azathioprin (Zieldosis 2 mg/kg täglich) randomisiert. Der primäre Endpunkt war die Zeit bis zum Therapieversagen (Tod, Nierenversagen, Kreatinin-Verdopplung, Nephritissschub oder notwendige „Rescue“-Therapie). 19/116 MMF-Patienten (16,4%) und 36/111 Azathioprin-Patienten (32%) erreichten den primären Endpunkt. Das Ergebnis war klar signifikant ($p=0,003$), die Hazard-Ratio betrug für MMF 0,44. Diese Ergebnisse waren robust in Bezug auf Herkunft der Patienten und Art der

Induktionstherapie. Numerisch war unter der Kombination Cyclophosphamid gefolgt von MMF (Therapieversagen bei 6/54) Therapieversagen seltener als unter MMF-MMF (13/62), Cyclophosphamid-Azathioprin (15/53) oder gar MMF-Azathioprin (21/58). Auch in den sekundären klinischen und serologischen Endpunkten war MMF überlegen. Die Sicherheitsendpunkte waren nicht statistisch signifikant unterschiedlich mit Ausnahme einer unter Azathioprin häufiger aufgetretenen Leukozytopenie.

Zusammen zeigen diese Studien, dass MMF dem Azathioprin in der Erhaltungstherapie der Lupus-Nephritis überlegen ist (kombiniert $p=0,0041$ im Fisher's exact test), während beide Substanzen besser sind als die Weiterführung einer IVCP-Therapie. Auch der Cochrane-Review bestätigte die Überlegenheit von MMF in der Erhaltungstherapie [33]. MMF ist daher die Medikation der Wahl bei Azathioprin-Unverträglichkeit und sollte in der Erhaltungstherapie auch dann vorgezogen werden, wenn eine Cyclophosphamid-Induktionstherapie kontraindiziert war, oder wenn die Nephritis unter Azathioprin nicht ausreichend kontrolliert ist. Mit dem signifikanten ALMS-Ergebnis liegt für die Erhaltungstherapie eine positive Phase III-Studie mit allgemein anerkannten Endpunkten vor.

MMF bei extrarenalen Organmanifestationen

Im Gegensatz zur Datenlage bei Lupus-Nephritis ist die vorhandene Evidenz zur Behandlung nicht-renaler SLE-Manifestationen limitiert, was sowohl für die immunsuppressive Therapie generell als auch für die Therapie mit MMF im Besonderen gilt. Die besten verfügbaren Daten für MMF stammen ebenfalls aus der ALMS-Studie, da die Patienten in vielen Fällen auch andere, im Rahmen der Studie durch den BILAG bewertete Manifestationen hatten. Diese Daten wurden 2010 ebenfalls von *Ginzler et al.* publiziert [10]. 60 Patienten hatten Allgemeinsymptome, 107 Patienten eine mukokutane, 60 Patienten eine muskuloskelettale und 136 Patienten eine hämatologische Beteiligung. Andere Organbeteiligungen waren selten. Alle

diese Organbeteiligungen haben sowohl unter IVCP als auch unter MMF deutlich angesprochen; signifikante Unterschiede zwischen den beiden Therapieregimen wurden nicht gesehen. Unter MMF verbesserten sich bei den Patienten, die 24 Wochen komplettierten, in jedem Fall (22/22) die Allgemeinsymptome, bei 49/56 die mukokutanen, bei 24/27 die muskuloskelettalen Manifestationen und bei 44/62 Patienten die (nicht näher differenzierte) hämatologische Beteiligung.

Diese Daten decken sich weitgehend mit einer 2007 erschienenen Übersichtsarbeit von *Mok et al.* über MMF bei nicht renalen SLE-Manifestationen, in der 22 offene Studien und Fallserien ausgewertet wurden [37]. Darin wurden insbesondere Hinweise auf eine Wirksamkeit bei hämatologischen Manifestationen festgestellt. Nicht gesichert ist die Wirksamkeit bei einer ZNS-Beteiligung, die auch von anderen Autoren kritisch gesehen wird [38].

Dosierung und Verträglichkeit von MMF

In den kontrollierten Studien wurden in der Induktionsphase 3 g MMF täglich und in der Erhaltungsphase typischerweise 2 g MMF pro Tag angestrebt [7-9]. *Contreras et al.* setzten als Erhaltungstherapie im Median 1,5 g/Tag über 6 Monate ein, dann erfolgte eine weitere Dosisreduktion [14]. *Chan et al.* verordneten MMF in der Induktionsphase in einer Dosis von 2 g/Tag und nach sechs Monaten 1g/Tag [30]. Diese niedrigere Erhaltungsdosis ist möglicherweise eine Ursache für die etwas höhere Rate von Rezidiven im MMF-Arm dieser Studie. Auf Dauer könnten sich Talspiegelmessung bewähren [39], in der Routine wird aber heute die Zieldosis angestrebt und wenn erforderlich nach unten korrigiert. Wenn keine Kontraindikation besteht, sollte MMF in Kombination mit Hydroxychloroquin verabreicht werden, weil das die Wirksamkeit erhöht [40].

Aus der bisherigen Erfahrung mit dem Einsatz von MMF bei SLE erscheint die Substanz in der Regel gut verträglich; lebensbedrohliche Nebenwirkungen sind selten, wenn auch tödliche Infektionen vorkamen [7-9;14;30;37]. MMF wurde in den Studien überwiegend mit Glukokortikoiden kombiniert. Infektionen, vor allem des Harntrakts und der oberen Atemwege sowie Herpes zoster, traten bei 12-33% der Patienten auf. Relativ häufig sind auch Unverträglichkeiten im Bereich des Magen-Darm-Traktes (9-24 %; Diarrhöe, Nausea, Erbrechen). Leukozytopenien wurden bei 1-3% gesehen. Die meisten unerwünschten Wirkungen treten innerhalb der ersten 2-3 Monate auf. Eine Dosisreduktion führte oft zu einem Sistieren der Beschwerden, so dass etwa zwei Drittel der Patienten längerfristig mit MMF therapiert wurden.

Während MMF im Gegensatz zu Cyclophosphamid nach heutigem Stand kein Ovarialversagen verursacht, muss darauf hingewiesen werden, dass die Substanz teratogen ist [41] und im Gegensatz zu Azathioprin nicht während der Schwangerschaft verwendet werden darf [42].

Zusammenfassende Beurteilung

MMF gehört zu den am besten untersuchten Immunsuppressiva in der Behandlung des SLE. Basierend auf den publizierten Studiendaten ist MMF eine gleichwertige Alternative zum gegenwärtigen Standard der Induktionstherapie (IVCP) der schweren Lupus-Nephritis und in der Erhaltungstherapie der Lupus-Nephritis Azathioprin überlegen. Allerdings besteht weiter Bedarf an sehr langfristigen Folgestudien.

Bei nicht renaler Organbeteiligung ist MMF vermutlich in vielen Fällen ebenfalls wirksam, insbesondere bei hämatologischer Beteiligung. Mycophenolsäure (MPA) ist vom Wirkprinzip her vergleichbar und kann bei gastrointestinaler Unverträglichkeit von MMF eine Alternative darstellen [43;44].

Indikationen für den Einsatz von MMF beim SLE

Die Indikationsstellung für eine immunsuppressive Therapie beim SLE sollte von einem mit diesem Krankheitsbild erfahrenen Arzt (in der Regel von einem internistischen Rheumatologen oder Nephrologen) erfolgen. Obwohl aufgrund der fehlenden Zulassung der Einsatz von MMF als erstes Medikament („first-line-drug“) zur Therapie der Lupus-Nephritis formal nicht empfohlen werden kann, ist bei folgenden Situationen der Einsatz von MMF beim SLE indiziert:

1. bei Patienten mit schwerer Lupus-Nephritis (ISN/RPS Klasse II, IV oder V), wenn Kontraindikationen gegen oder schwere Nebenwirkungen bzw. unzureichendes Ansprechen auf Cyclophosphamid bestehen oder die Patientin/ der Patient afrikanischer oder hispanischer Herkunft ist. Für diese Situation existieren ausreichende Daten aus randomisierten kontrollierten Studien für eine Gleichwertigkeit von MMF und i.v. Cyclophosphamid bei kaukasischen Patienten bzw. Überlegenheit von MMF bei Patienten afrikanischer oder hispanischer Herkunft.
2. bei Patienten mit schwerer Lupus-Nephritis, wenn nach einer Induktionstherapie mit Cyclophosphamid die Erhaltungstherapie mit Azathioprin kontraindiziert ist, nicht vertragen wird oder nicht ausreichend wirksam ist. In dieser Indikation ist formal bewiesen, dass MMF insgesamt etwas wirksamer ist als Azathioprin.
3. bei Patienten mit anderen schweren SLE-Manifestationen, die durch die zugelassene, verfügbare Standardtherapie (aktuell Antimalariamittel, Azathioprin, Belimumab) und unter Reduktion der Glukokortikoide auf Dosen unter der Cushing-Schwelle nicht ausreichend kontrolliert ist. In dieser Indikation liegen Daten aus kontrollierten Studien und Fallserien vor.

Literatur

Reference List

- 1 Fischer-Betz R, Hiepe F: [Revision of the recommendations of the Commission on Pharmacotherapy of the German Society for Rheumatology : Comment on the use of mycophenolic acid for systemic lupus erythematosus.]. *Z Rheumatol* 2007;66:78-82.
- 2 Bertsias GK, Tektonidou M, Amoura Z, Aringer M, Bajema I, Berden JH, Boletis J, Cervera R, Dorner T, Doria A, Ferrario F, Floege J, Houssiau FA, Ioannidis JP, Isenberg DA, Kallenberg CG, Lightstone L, Marks SD, Martini A, Moroni G, Neumann I, Praga M, Schneider M, Starra A, Tesar V, Vasconcelos C, van Vollenhoven RF, Zakharova H, Haubitz M, Gordon C, Jayne D, Boumpas DT: Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1771-1782.
- 3 Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, Wallace WD, Daikh DI, FitzGerald JD, Karpouzas GA, Merrill JT, Wallace DJ, Yazdany J, Ramsey-Goldman R, Singh K, Khalighi M, Choi SI, Gogia M, Kafaja S, Kamgar M, Lau C, Martin WJ, Parikh S, Peng J, Rastogi A, Chen W, Grossman JM: American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:797-808.
- 4 Bertsias G, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, Font J, Gilboe IM, Houssiau F, Huizinga T, Isenberg D, Kallenberg CG, Khamashta M, Piette JC, Schneider M, Smolen J, Sturfelt G, Tincani A, van VR, Gordon C, Boumpas DT: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. *Ann Rheum Dis* 2008;67:195-205.
- 5 Aringer M, Burkhardt H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W, Hiepe F, Jacobi AM, Kotter I, Lakomek HJ, Lorenz HM, Manger B, Schett G, Schmidt RE, Schneider M, Schulze-Koops H, Smolen JS, Specker C, Stoll T, Strangfeld A, Tony HP, Villiger PM, Voll R, Witte T, Dorner T: Current state of evidence on 'off-label' therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria and Switzerland--a consensus report. *Lupus* 2012;21:386-401.
- 6 Rovin BH, Furie R, Latinis K, Looney RJ, Fervenza FC, Sanchez-Guerrero J, Maciucă R, Zhang D, Garg JP, Brunetta P, Appel G: Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The lupus nephritis assessment with rituximab (LUNAR) study. *Arthritis Rheum* 2012;64:1215-1226.
- 7 Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, Isenberg D, Olsen NJ, Wofsy D, Eitner F, Appel GB, Contreras G, Lisk L, Solomons N: Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011;365:1886-1895.

- 8 Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB: Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2005;353:2219-2228.
- 9 Appel GB, Contreras G, Dooley MA, Ginzler EM, Isenberg D, Jayne D, Li LS, Mysler E, Sanchez-Guerrero J, Solomons N, Wofsy D: Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:1103-1112.
- 10 Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA: Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010;62:211-221.
- 11 Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, Seshan SV, Alpers CE, Appel GB, Balow JE, Bruijn JA, Cook T, Ferrario F, Fogo AB, Ginzler EM, Hebert L, Hill G, Hill P, Jennette JC, Kong NC, Lesavre P, Lockshin M, Looi LM, Makino H, Moura LA, Nagata M: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004;65:521-530.
- 12 Steinberg AD, Steinberg SC: Long-term preservation of renal function in patients with lupus nephritis receiving treatment that includes cyclophosphamide versus those treated with prednisone only. *Arthritis Rheum* 1991;34:945-950.
- 13 Illei GG, Austin HA, Crane M, Collins L, Gourley MF, Yarboro CH, Vaughan EM, Kuroiwa T, Danning CL, Steinberg AD, Klippel JH, Balow JE, Boumpas DT: Combination therapy with pulse cyclophosphamide plus pulse methylprednisolone improves long-term renal outcome without adding toxicity in patients with lupus nephritis. *Ann Intern Med* 2001;135:248-257.
- 14 Contreras G, Pardo V, Leclercq B, Lenz O, Tozman E, O'Nan P, Roth D: Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004;350:971-980.
- 15 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, de Ramon GE, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Cauli A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R: The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis* 2010;69:61-64.
- 16 Aringer M, Burkhardt H, Burmester GR, Fischer-Betz R, Fleck M, Graninger W, Hiepe F, Jacobi AM, Kotter I, Lakomek HJ, Lorenz HM, Manger B, Schett G, Schmidt RE, Schneider M, Schulze-Koops H, Smolen JS, Specker C, Stoll T, Strangfeld A, Tony HP, Villiger PM, Voll R, Witte T, Dorner T: Current state of evidence on "off label" therapeutic options for systemic lupus erythematosus, including biological immunosuppressive agents, in Germany, Austria, and Switzerland - a consensus report. *Lupus* 2012;21:386-401.
- 17 Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed ER, Danieli MG, Abramovicz D, Blockmans D, Mathieu A, Direskeneli H, Galeazzi M, Gul A, Levy Y, Petera

- P, Popovic R, Petrovic R, Sinico RA, Cattaneo R, Font J, Depresseux G, Cosyns JP, Cervera R: Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-2131.
- 18 Austin HA, III, Illei GG, Braun MJ, Balow JE: Randomized, controlled trial of prednisone, cyclophosphamide, and cyclosporine in lupus membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:901-911.
- 19 Aringer M, Hiepe F: [Systemic lupus erythematosus.]. *Z Rheumatol* 2011;70:313-323.
- 20 Allison AC, Almquist SJ, Muller CD, Eugui EM: In vitro immunosuppressive effects of mycophenolic acid and an ester pro-drug, RS-61443. *Transplant Proc* 1991;23:10-14.
- 21 Allison AC, Eugui EM: Mechanisms of action of mycophenolate mofetil in preventing acute and chronic allograft rejection. *Transplantation* 2005;80:S181-S190.
- 22 Sollinger HW: Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995;60:225-232.
- 23 Placebo-controlled study of mycophenolate mofetil combined with cyclosporin and corticosteroids for prevention of acute rejection. European Mycophenolate Mofetil Cooperative Study Group: *Lancet* 1995;345:1321-1325.
- 24 A blinded, randomized clinical trial of mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in cadaveric renal transplantation. The Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group: *Transplantation* 1996;61:1029-1037.
- 25 Budde K, Curtis J, Knoll G, Chan L, Neumayer HH, Seifu Y, Hall M: Enteric-coated mycophenolate sodium can be safely administered in maintenance renal transplant patients: results of a 1-year study. *Am J Transplant* 2004;4:237-243.
- 26 Salvadori M, Holzer H, de MA, Sollinger H, Arns W, Oppenheimer F, Maca J, Hall M: Enteric-coated mycophenolate sodium is therapeutically equivalent to mycophenolate mofetil in de novo renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004;4:231-236.
- 27 Corna D, Morigi M, Facchinetti D, Bertani T, Zoja C, Remuzzi G: Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease. *Kidney Int* 1997;51:1583-1589.
- 28 Grootsholten C, Ligtenberg G, Hagen EC, van den Wall Bake AW, de Glas-Vos JW, Bijl M, Assmann KJ, Bruijn JA, Weening JJ, van Houwelingen HC, Derksen RH, Berden JH: Azathioprine/methylprednisolone versus cyclophosphamide in proliferative lupus nephritis. A randomized controlled trial. *Kidney Int* 2006;70:732-742.

- 29 Radhakrishnan J, Moutzouris DA, Ginzler EM, Solomons N, Siempos II, Appel GB: Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. *Kidney Int* 2010;77:152-160.
- 30 Chan TM, Tse KC, Tang CS, Mok MY, Li FK: Long-term study of mycophenolate mofetil as continuous induction and maintenance treatment for diffuse proliferative lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:1076-1084.
- 31 Touma Z, Gladman DD, Urowitz MB, Beyene J, Uleryk EM, Shah PS: Mycophenolate mofetil for induction treatment of lupus nephritis: a systematic review and metaanalysis. *J Rheumatol* 2011;38:69-78.
- 32 Kamanamool N, McEvoy M, Attia J, Ingsathit A, Ngamjanyaporn P, Thakkinstian A: Efficacy and adverse events of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction therapy of lupus nephritis: systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2010;89:227-235.
- 33 Henderson L, Masson P, Craig JC, Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Webster AC: Treatment for lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002922. doi: 10.1002/14651858.CD002922.pub3.:CD002922.
- 34 Henderson LK, Masson P, Craig JC, Roberts MA, Flanc RS, Strippoli GF, Webster AC: Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2013;61:74-87.
- 35 Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, Remy P, Vasconcelos C, Petrovic R, Fiehn C, de Ramon GE, Gilboe IM, Tektonidou M, Blockmans D, Ravelingien I, le G, V, Depresseux G, Guillevin L, Cervera R: Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:2083-2089.
- 36 Ginzler EM, Appel GB, Dooley MA, Isenberg DA, Jayne D, Wofsy D, Solomons N, Lisk L, Close DR: Apreva lupus management study (ALMS): maintenance results.; 2010, p S871-S872.
- 37 Mok CC: Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Scand J Rheumatol* 2007;36:329-337.
- 38 Fong KY, Thumboo J: Neuropsychiatric lupus: clinical challenges, brain-reactive autoantibodies and treatment strategies. *Lupus* 2010;19:1399-1403.
- 39 Neumann I, Fuhrmann H, Fang IF, Jaeger A, Bayer P, Kovarik J: Association between mycophenolic acid 12-h trough levels and clinical endpoints in patients with autoimmune disease on mycophenolate mofetil. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:3514-3520.
- 40 Kasitanon N, Fine DM, Haas M, Magder LS, Petri M: Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. *Lupus* 2006;15:366-370.

- 41 Anderka MT, Lin AE, Abuelo DN, Mitchell AA, Rasmussen SA: Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: case report and review of the literature. *Am J Med Genet A* 2009;149A:1241-1248.
- 42 Fischer-Betz R, Gromnica-Ihle E: [Pregnancy and inflammatory rheumatic diseases]. *Z Rheumatol* 2010;69:633-641.
- 43 Zeher M, Doria A, Lan J, Aroca G, Jayne D, Boletis I, Hiepe F, Prestele H, Bernhardt P, Amoura Z: Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus* 2011;20:1484-1493.
- 44 Traitanon O, Avihingsanon Y, Kittikovit V, Townamchai N, Kanjanabuch T, Praditpornsilpa K, Wongchinasri J, Tungsanga K, Eiam-Ong S: Efficacy of enteric-coated mycophenolate sodium in patients with resistant-type lupus nephritis: a prospective study. *Lupus* 2008;17:744-751.