- (12) Svensson JO, Brattström C, Säwe J: A Simple HPLC Method for Simultaneous Determination of Mycophenolic Acid and Mycophenolic Acid Glucuronide in Plasma. *Ther Drug Monitoring* 1997;19:547-606.
- (13) Teun van Gelder: Cyclosporin Changes the Pharmacokinetics of MMF in Kidney Tx Recipients. *Progress in Transplantation Medicine: Clinical Perspectives*. Nice, France, 22.-24. Oct 1997. Abstr. p 36.
- (14) Venkataramanan R, Jain A, Hamad I, Mehta S, Warty V, Virji M, Fung JJ, Starzl TE: Mycophenolate Mofetil has no Effect on Tacrolimus Pharmacokinetics in Liver Transplant Patients. *Ther Drug Monitoring* 1997;19:547-606.
- (15) Woellwarth Jv, Behrend M, Schlitt HJ, Oldhafer KJ, Nashan B, Kliem V, Brunkhorst R, Pichlmayr R: A new Immunosuppressive Protocol with high Dose Mycophenolate Mofetil for Kidney Transplantation in Sensitized Patients. 8th Congress of the European Society for Organ Transplantation, Sept. 2-6, 1997, Budapest, Hungary. Abstr 75.

Aus der Klinik für Thorax-Herz-Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums der RWTH Aachen, Deutschland

Eingeladener Kommentar zu: Mycophenolat Mofetil (CellCept®) – Therapie-Monitoring nach Herztransplantation

F. A. Schöndube

Die Herztransplantation ist heute zu einer standardisierten therapeutischen Option in der Behandlung der terminalen Herzinsuffizienz geworden, ihre methodische Entwicklung läßt sich in 2 Phasen einteilen. War die chirurgische Technik zur orthotopen Herztransplantation durch *Lower* und *Shumway* bereits in den sechziger Jahren beschrieben und ist bis in die jüngste Vergangenheit unverändert geblieben, so hat es dennoch mehr als ein weiteres Jahrzehnt gedauert, bis nach der ersten erfolgreichen Herztransplantation (2) der Durchbruch erfolgte. Die wirksame Unterdrückung der akuten Abstoßung des transplantierten Organs gelang erst mit der Einführung des Cyclosporin A zur Immunsuppression (3) und markierte den Wendepunkt zu einer breiten klinischen Anwendung der Transplantationsmedizin, deren Grenzen heute mehr denn je durch einen Mangel an geeigneten Spenderorganen, als durch die kontrollierte Beherrschung der immunologischen Barriere zwischen Empfänger und transplantiertem Organ bestimmt werden.

Vermehrte und erfolgreiche klinische Erfahrungen der Organtransplantation setzte dann allerdings auch eine intensive Suche nach weiteren immunsuppressiv wirksamen Medikamenten in Gang, und in jüngster Zeit wurde eine Vielzahl von Substanzen sowohl experimentell als auch klinisch eingeführt. Die Erkenntnis, daß Immunsuppression nicht nur die wechselhafte Fahrt des Patienten zwischen Scylla und Charybdis von Infektion und Abstoßungskrise bestimmt, sondern einen wesentlichen Faktor für die Langzeitmorbidity darstellt, hat diese Suche nach neuen Therapiemethoden weiter stimuliert. In diesem Reigen neuer Immunsuppressiva erscheint von besonderer Bedeutung die Substanz Mycophenolat Mofetil, welche durch eine Hemmung des De-novo-Metabolismus von Purinen die Proliferation von immunkompetenten T- und B-Lymphozyten hemmt. Experimentelle Studien lassen erwarten, daß die Substanz spezifischer auf die Lymphozyten wirkt als Azathioprin, welches heute üblicherweise in einer Dreierkombination mit Cyclosporin und Kortikosteroiden bei herztransplantierten Patienten verwendet wird. Die erfolgreichen Studienergebnisse bei der Nierentransplantation (11) haben daher viele Transplantationszentren ermutigt, die vielversprechende Substanz auch bei herztransplantierten Patienten einzusetzen.

Die erwarteten Vorteile sind vielfältig. Da die Proliferation der Lymphozyten selektiver gehemmt wird, fällt ein Einfluß auf andere myelo proliferativen Zellen weitgehend aus und es läßt sich eine geringere Inzidenz von Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie, aber auch von Stomatitis oder Mukositis (1) erwarten. Auch eine geringere Hepatotoxizität der Substanz wird auf diese selektivere Wirkung zurückgeführt. Darüber hinaus hemmt Mycophenolat Mofetil den Transfer von Glucose und Mannose von Zelloberflächen-Glykoproteinen,

was möglicherweise die Adhäsion von Lymphozyten am Endothel beeinflusst und damit auch deren Wechselwirkung auf das transplantierte Organ (4). Die Substanz hat wahrscheinlich außerdem einen Effekt auf die Interleukin-3-Produktion, wodurch zusätzlich Wachstum und Proliferation von Lymphozyten gehemmt wird (7).

Mycophenolat Mofetil wird oral verabreicht und wird schnell und komplett über den Gastrointestinaltrakt resorbiert. Entsprechend enthalten die dosisabhängigen Nebenwirkungen Durchfall, Erbrechen, abdominelle Krämpfe und peptische Ulzera bis hin zur hämorrhagischen Gastritis. In einem enterohepatischen Kreislauf wird das Medikament dann aus seiner glukuronidierten Form erneut zur Verfügung gestellt, so daß ein zweiter Peak nach mehreren Stunden resultiert. Der Vorteil einer längeren Bioverfügbarkeit und der mögliche Nachteil von zu hohen Wirkspiegeln und damit Zunahme von Nebenwirkungen macht die Forderung nach einem Therapie-Monitoring plausibel, wie es in der Arbeit von *Seebacher et al.* (10) dargestellt wird. Hier zeigt sich, daß die 2malige Gabe von jeweils 1 g ein Optimum in der Darreichung darstellt. Dieses Ergebnis korreliert gut mit den eigenen Erfahrungen in gleicher Dosierung, bei der ebenfalls keine unerwünschten Wirkungen zu verzeichnen waren.

Aber nicht nur die Verhinderung einer akuten Abstoßungskrise, sondern vor allem die Auswirkungen einer lang dauernden Immunsuppression scheinen heute die Ergebnisse der Herztransplantation zu limitieren. Als solche können gelten die Ausprägung einer chronischen Abstoßung, einer Transplantatvaskulopathie, der Entstehung von Tumoren oder einer schweren Osteoporose bei langjähriger Kortisontherapie. Auch auf diesem Feld scheint das neue Immunsuppressivum Mycophenolat Mofetil spezifische Wirkungen zu entfalten. So läßt sich aus experimentellen Studien schließen, daß Arteriopathie und intimale Proliferation durch die Substanz vermindert wird (6) sowie ein protektiver Effekt bezüglich Epstein-Barr-Virus induzierter B-Zell-Lymphome auftritt (9). Bei steroidrefraktären Herztransplantatabstoßungen wird ebenfalls ein günstiger Effekt beschrieben (5). Für diese weiteren Wirkungen der Substanz sind zur Zeit an mehreren Stellen multizentrische Studien in Planung und Durchführung.

Wenn eingangs als zentrales Problem der heutigen Transplantationsmedizin der Mangel an geeigneten Spenderorganen bezeichnet wurde, so kann ein Ausweg aus diesem Dilemma die Xenotransplantation sein. Skepsis und Euphorie über diese Option mögen sich die Waage halten, eine realistische Lösung der vielfältigen Probleme ist zur Zeit sicher nicht in Sicht, insbesondere als nicht nur das immunologische Überschreiten der Artengrenze die Diskussion unterhält. Die immunologische Forschung allerdings hat in den vergangenen Jahren in der Tat wesentliche Fortschritte gemacht, und auch hier wieder begegnet uns die Substanz Mycophenolat Mofetil, die in einem nicht-humanen Primaten-Herz-Xenotransplantationsmodell die Überlebenszeit signifikant verlängert hat (8). Es steht zu erwarten, daß über dieses bemerkenswerte Immunsuppressivum in den nächsten Jahren noch vieles zu hören sein wird.

Literatur

- (1) Allison AC, Eugui EM: Preferential suppression of lymphocyte proliferation by mycophenolic acid and predicted long-term effects of mycophenolate mofetil in transplantation. *Transplant Proc* 1994;26:3205.
- (2) Barnard CN: A human cardiac transplant: interim report of a successful operation performed at the Groote Schuur Hospital, Capetown. *South Afr Med J* 1968;41:1271.
- (3) Boerel JF, Feurer C, Magnée C, Stahelin H: Effects of the new anti-lymphocytic polypeptide Cyclosporin A in animals. *Immunology* 1977;32:1017.
- (4) Eugui EM, Allison AC: Immunosuppressive activity of mycophenolat mofetil. *Ann N Y Acad Sci* 1993;685:309.
- (5) Kirklin JK, Bourge RC, Naftel RC, Morrow WR, Deierhoi MH, Kaufmann RS: Treatment of recurrent heart rejection with mycophenolate mofetil (RS-61443): Initial clinical experience. *J Heart Lung Transplant* 1994;13:444-450.
- (6) Morris RE, Wang J, Blum JR, Flavin T, Murphy MP, Almquist SJ: Immunosuppressive effects of the morpholinoethyl ester of mycophenolic acid (RS-61443) in rat and nonhuman primate recipients of heart allografts. *Transplant Proc* 1991;23:19-25.
- (7) Nagy SE, Andersson JP, Andersson UG: Effect of mycophenolate mofetil (RS-61443) on cytokine production: Inhibition of superantigen-induced cytokines. *Immunopharmacology* 1993;26:11.
- (8) O'Hair DP, McManus RP, Komorowski R: Inhibition of chronic vascular rejection in primate cardiac xenografts using mycophenolate mofetil. *Ann Surg* 1994;58:1311-1315.
- (9) Penn I: The changing pattern of posttransplant malignancies. *Transplant Proc* 1991;23:1101-1103.
- (10) Seebacher G, Mallinger R, Grimm M, Laufer G, Griesmacher A, Weigel G: Mycophenolat Mofetil (CellCept®) – Therapie-Monitoring nach Herztransplantation. *Acta Chir Austriaca* 1998;30:37-41.
- (11) Sollinger HW, Belzer FO, Deierhoi MH, Diethelm AG, Gonwa TA, Kauffman RS: RS-61443 (mycophenolate mofetil): a multicenter study for refractory kidney transplant rejection. *Ann Surg* 1992;216:513-519.

Korrespondenzanschrift: Priv.-Doz. Dr. Dipl. Phys. F. A. Schöndube, Klinik für Thorax-Herz-Gefäßchirurgie, Rheinisch-Westfälische Technische Hochschule, Pauwelsstraße 30, D-52057 Aachen, Deutschland, Fax: ++49/241/8888 – 454.