

**Veldnorm: gebruik mycofenolaat bij kinderwens**

**Opgesteld op 3 februari 2016 door Prof. Dr. T. van Gelder (nefroloog/klinisch farmacoloog Erasmus MC Rotterdam), Prof. Dr. L.B. Hilbrands (nefroloog Radboud UMC Nijmegen) en Prof. Dr. S. Berger (nefroloog UMC-Groningen).**

**In samenwerking met de Teratologie Informatie Service (Lareb, Den Bosch).**

**Update op 29 jan 2018.**

***Inleiding***

Deze veldnorm is ontwikkeld door de Nederlandse Transplantatie Vereniging (NTV) als reactie op een brief die op 12 november 2015 door aan artsen is toegestuurd. In die brief wordt melding gemaakt van een aangescherpt advies ten aanzien van zwangerschapspreventie voor patiënten die mycofenolaat mofetil (MMF, CellCept) gebruiken. Omdat MMF ter preventie van afstoting veel wordt voorgeschreven aan patiënten die een orgaantransplantatie hebben ondergaan is dit advies van belang voor de leden van de NTV.

Al langer is bekend dat het gebruik van MMF door de vrouw tijdens de zwangerschap het risico op een aantal aangeboren afwijkingen bij het kind vergroot. Om die reden wordt geadviseerd om tijdens het gebruik van MMF effectieve anticonceptie te gebruiken. Vrouwen die een transplantatie hebben ondergaan, MMF gebruiken en kinderwens hebben kunnen worden overgezet van MMF naar azathioprine. Indien 6 maanden na overzetting de nierfunctie stabiel blijft en er geen overige bezwaren zijn tegen zwangerschap kan de anticonceptie worden gestopt. Met azathioprine is er veel ervaring opgedaan bij transplantatie patiënten en er lijkt geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen te zijn bij gebruik van dit geneesmiddel.

Tot dusverre werd aan mannen die MMF gebruikten niet geadviseerd om deze medicatie aan te passen in geval van kinderwens. Mannen mochten ook tijdens het gebruik van MMF een kind verwekken, waarbij wel werd genoemd dat door verminderde beweeglijkheid van het sperma de tijd tot bevruchting langer kan zijn. In de praktijk heeft dat advies goed gewerkt en er zijn geen aanwijzingen dat door periconceptioneel gebruik van MMF door de man een verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen bij de kinderen van deze mannen is opgetreden.

In bovengenoemde brief uit 2015 wordt gemeld dat ook seksueel actieve mannen moeten zorgen voor betrouwbare anticonceptie, tot minstens 90 dagen na het gebruik van MMF. Daarbij wordt aanbevolen dat mannelijke patiënten condoms moeten gebruiken in aanvulling op het gebruik van effectieve anticonceptie door hun vrouwelijke partners. Uit de brief wordt niet duidelijk waarop deze adviezen zijn gebaseerd. De brief volgt op een advies van het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen, die handelsvergunningshouders van alle producten die mycofenolaat mofetil bevatten heeft gevraagd de recente risico-informatie in de SmPC en bijsluitertekst op te nemen. Uit navraag bij het CBG blijkt dat het een voorzorgsmaatregel betreft die algemeen voor meerdere teratogene geneesmiddelen is genomen (zie bijv. leflunomide). De voorzorgsmaatregel is niet onderbouwd met een analyse van meldingen bij mannen en het betreft hier dan ook een theoretisch risico.

In januari 2018 hebben het CBG en de EMA een vervolgbrief doen uitgaan waarin bovenstaande wordt genuanceerd. In die brief wordt duidelijk vermeld dat de beschikbare klinische gegevens geen verhoogd risico op misvormingen of miskramen laten zien bij zwangerschappen waarbij de vader mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen gebruikte. Hoewel het advies om condoms te gebruiken is vervallen, wordt toch nog steeds geadviseerd dat mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners een effectieve vorm van anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaat. Volgens de brief is dit gebaseerd op het feit dat MMF en MPA in vitro genotoxisch zijn en een risico niet geheel kan worden uitgesloten. Het advies aan voorschrijvers voor de behandeling van mannen verandert niet, en deze veldnorm blijft daarmee gehandhaafd.

### ***Klinische ervaring***

In de literatuur zijn er verschillende publicaties (oa Sifontis 2006; Lin 2011; Hoeltzenbein 2012) betreffende het verhoogde risico op aangeboren afwijkingen tijdens gebruik van MMF door de moeder.

Er zijn slechts twee publicaties die rapporteren over gebruik van MMF door de vader, en beide publicaties leveren geen gegevens die aanleiding zijn om het gebruik van MMF door deze vaders te beperken:

Xu et al (Xu 2008) beschreven een groep van 212 mannelijke niertransplantatie patiënten waarvan er 47 met MMF behandeld werden. In deze groep werd geen verhoogde incidentie van aangeboren afwijkingen bij de kinderen vastgesteld.

Jones (2013) rapporteerde over 152 mannen die 205 zwangerschappen hadden verwekt. Er waren 14 spontane abortussen en 194 kinderen (3 tweelingen). 6 kinderen hadden een afwijking, dat is een prevalentie van 3.1%. Er was geen patroon te zien bij de afwijkingen en de prevalentie van de aangeboren afwijkingen was gelijk aan die in de algehele populatie. Deze gegevens zijn afkomstig van de National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) in de USA.

Een ander mogelijk risico is de blootstelling van de vrucht aan MMF via het sperma. Hier is voor MMF geen onderzoek naar gedaan. Echter het beperkte onderzoek naar concentraties van geneesmiddelen in sperma, laat dusdanige kleine hoeveelheden zien, dat deze waarschijnlijk niet klinisch relevant zijn (Scialli 2015; Laborde 2010).

### ***Advies***

Op basis van het advies vermeld in de brief uit 2015 zouden mannen die MMF gebruiken geen zwangerschap tot stand mogen brengen. Deze mannen, die vaak al langere tijd met goed resultaat met MMF worden behandeld zouden eerst moeten worden overgezet naar azathioprine. Een dergelijke omzetting van de immunosuppressieve behandeling is niet zonder risico's, gezien de kans op acute resectie of (ernstige) bijwerkingen door azathioprine.

Als er een goede onderbouwing zou zijn, met duidelijke aanwijzingen voor een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij het kind, dan zouden transplantatie-artsen het advies om MMF te vermijden bij mannen met kinderwens volgen. Echter, nu lijkt het aangescherpte advies dat risico-minimalisatie beoogt te bereiken juist een nieuw risico op te leveren. Ook zullen sommige mannen besluiten het risico van overzetten van de medicatie niet te nemen en dan kan dit advies leiden tot een onvervulde kinderwens. De aanvullende informatie die in januari 2018 is verstrekt bevestigt dat er geen aangetoond verhoogd risico is op misvormingen of miskramen bij zwangerschappen waarbij de vader mycofenolaat-bevattende geneesmiddelen gebruikte.

Om die reden adviseert de NTV haar leden om bij getransplanteerde mannen met kinderwens de behandeling met MMF voort te zetten. Uiteraard moet de patiënt goed worden voorgelicht over de voor- en nadelen van het continueren van de MMF behandeling. Samen met de behandelaar kan dan gekozen worden voor de behandeling van voorkeur. Indien in de toekomst gegevens beschikbaar komen die bewijs leveren voor teratogeniciteit van MMF bij gebruik door mannen dan zal dit advies worden aangepast.

Bovenstaande geldt overigens ook voor andere mycofenolzuur bevattende preparaten.

Tot slot: omdat de incidentie van aangeboren afwijkingen in de algehele bevolking rond 2-3% is, zal het zeker voorkomen dat een MMF gebruikende vader een kind krijgt met een aangeboren afwijking. In die situaties is niet te beoordelen of die afwijking het gevolg is van de MMF behandeling en de behandelaar zou verantwoordelijk gesteld kunnen worden. Wanneer de behandelaar volgens deze veldnorm gehandeld heeft en de patiënt goed heeft voorgelicht, kan hij niet verantwoordelijk worden gesteld voor het optreden van aangeboren afwijkingen.

De inhoud van deze veldnorm is door de opstellers met de grootst mogelijke zorg samengesteld, doch, zij aanvaarden geen aansprakelijkheid ten aanzien van mogelijke onjuistheden en/of nadelige gevolgen van de bovenstaande veldnorm.

#### Literatuur:

Coscia LA, Constantinescu S, Davison JM, Moritz MJ, Armenti VT. Immunosuppressive drugs and fetal outcome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Nov;28(8):1174-87.

Hoeltzenbein M1, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A.* 2012 Mar;158A(3):588-96.

Jones A, Clary MJ, McDermott E, Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. *Prog Transplant* 2013 Jun;23(2):153-7.

Kim M, Rostas S, Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies. *Am J Transplant.* 2013 Jun;13(6):1383-9.

Laborde E, Brannigan RE. Effect of 1-mg dose of finasteride on spermatogenesis and pregnancy. *J Androl.* 2010 Mar-Apr;31(2):e1-2.

Scialli AR, Bailey G, Beyer BK, Bøgh IB, Breslin WJ, Chen CL, DeLise AM, Hui JY, Moffat GJ, Stewart J, Thompson KE. Potential seminal transport of pharmaceuticals to the conceptus. *Reprod Toxicol.* 2015 Dec;58:213-21.

Xu L-G, Jin L-M, Zhu X-F, et al. A report of 212 male renal transplant recipients who fathered 216 offspring after transplantation. *Transplantation* 2008;86:1480-1481.