

Malmö maj 2018

Angående MMF och rekommendationer kring fortplantning för manliga patienter

Bästa kollegor,

Under våren 2018 har vi delgivits information från tillverkare av Mycofenolatmofetil (MMF) (Cellcept; Roche och Myfortic; Novartis) att EMA nu ändrat sin rekommendation avseende manlig reproduktion för patienter som medicinerar med MMF. Rekommendationerna har svängt mot en klart mer restriktiv inställning. De nya patientråden uppmanar sexuellt aktiva män med MMF-behandling att använda preventivmedel under behandling och 90 dagar efter avslutad behandling. Utöver detta rekommenderas partners till MMF-behandlade män att använda högeffektiva barriärpreventivmedel under pågående behandling och 90 dagar efter den sista dosen.

Förändringen i gradering av restriktivitet gör att vi nu uppmanas att instruera manliga patienter att vidta nödvändiga säkerhetsåtgärder för att undvika graviditet under MMF-behandling då fostertoxiciteten bedöms vara oklar.

Kvinnor exponerade för MMF-behandling löper risk att drabbas av teratogena effekter på foster och det finns solida data som stödjer att behandling med MMF därför skall utsättas minst 6 veckor före patienten planerar att försöka bli gravid.

Vad gäller manlig exponering mot teratogena substanser så brukar i princip två typer av toxiskt medierade skador uppkomma: Endera mutationer i spermatozogener eller överföring av teratogena substanser via sädesvätska vilket leder till lokal ovarieexponering för substansen eller systemiskt via absorption.

Med utgångspunkt från detta bör det nu framhållas att:

Två registerstudier av graviditeter med manlig exponering för MMF har INTE kunnat påvisa någon ökad incidens av fetala missbildningar jämfört med normalbefolkningen (3,1% vs 3% och 2,1% vs 1,9% respektive) ¹⁻².

Exponering för sädesvätska från män med MMF-behandling beräknas kunna ge en maximal exponering som är uppskattad till 1000 ggr lägre än terapeutiska nivåer (gäller vid antagande om att sädesvätskans koncentration är samma som serumkoncentration, vid en ejakulatvolym på 5ml med ett 100 % upptag hos en partner med en blodvolym på 5000 ml.).

I en nyligen publicerad norsk studie av 230 MMF-behandlade män som alstrade 350 barn under 10 års observationstid (1995-2005) ökade MMF exponeringen inte risken för fosterskador, låg födelsevikt eller neonatala komplikationer ³.

För män med stabil transplantatfunktion eller för de med stabil immunologisk njursjukdom som tar MMF, kan konvertering till alternativ immunosuppressiv regim medföra signifikant risk för graftrejektion eller reaktivering av underliggande sjukdom.

Svensk Njurmedicinsk Förening (SNF) och Svensk Transplantationsförening rekommenderar att potentiella blivande fäder som behandlas med MMF bör informeras om de **teoretiska riskerna** med MMF-exponering av foster och medvetandegörs om EMAs rekommendationer. Vi vill dock poängtera att dessa teoretiska risker bör vägas mot riskerna med byte av MMF mot andra immunsuppressiva farmaka avseende deras njurtransplantat eller inflammatoriska njursjukdomar så att varje fall bedöms avseende **individuell** risk. Transplanterade patienter med immunologisk högrisk profil eller med aggressivare immunologiska åkommor löper sannolikt störst risk för rejektion respektive skov i sin njursjukdom vid preparatbyte.

1. Jones A et al. *Outcomes of pregnancies fathered by solid organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products*. Progress in transplantation 2013;23:153-157
2. Morken N-H et al. *Obstetric and Neonatal outcome of pregnancies fathered by males on immunosuppression after solid organ transplantation*. Am J Transplantation 2015;15:1666-1673.
3. Midtvedt, K et al. *Exposure to Mycophenolate and Fatherhood*. Transplantation 2017;101(7): 214-217.