

Teratogene Wirkung der Mycophenolsäure

Flavia Schmidt*, Ralf Stahlmann

Institut für Klinische Pharmakologie und

Toxikologie, Charité - Universitätsmedizin Berlin

(*Studierende im Masterstudiengang Toxikologie)

Das teratogene Potential neuer Arzneistoffe wird routinemäßig in tierexperimentellen Studien überprüft. Daraus ging hervor, dass Mycophenolsäure bei Gabe während der Trächtigkeit Fehlbildungen bei den Feten induzieren kann. Nachdem mehrere Fallberichte zeigten, dass die teratogene Wirkung nach therapeutischer Dosierung auch beim Menschen auftreten kann, hat die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) das Immunsuppressivum im Jahr 2008 als „teratogen wirksam beim Menschen“ eingestuft und von der Kategorie C auf D angehoben. Kategorie D ist folgendermaßen definiert: *Evidence of human fetal risk exists, but benefits may outweigh risks in certain situations (e.g., life-threatening disorders).*

Die Hersteller von Mycophenolsäure-haltigen Arzneimitteln gaben zum Schutz der behandelten Patientinnen Warnmeldungen heraus und machten auf das teratogene Potential der Präparate CellCept® (Mycophenolatmofetil) und Myfortic® (Mycophenolat Natrium) aufmerksam. Allerdings ist im Einzelfall die Bewertung des Kausalzusammenhangs schwierig, weil die Patienten nach Organtransplantation meist mit mehreren Arzneimitteln behandelt werden. Aktuelle Daten bekräftigen nun die Hinweise, dass Mycophenol-säure ebenfalls im menschlichen Organismus teratogen wirkt.

Eine aktuelle Fallstudie des National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR)

Das NTPR berichtete kürzlich in einem Poster über 68 schwangere, mit Mycophenolsäure behandelte Frauen. Da einige Frauen mehrfach schwanger wurden oder Zwillinge bekamen, konnten 98

Geburten aufgenommen werden. In 95 Schwangerschaften wurden die Frauen mit CellCept® behandelt, zwei Frauen bekamen Myfortic®. CellCept® wurde in einer Dosierung von 250 mg täglich bis zu 1500 mg zweimal täglich verabreicht, der Dosisbereich von Myfortic® lag bei 180 mg bis 720 mg zweimal täglich. Die Auswertung zeigte, dass bei 48 der 97 Schwangerschaften spontane Fehlgeburten und 2 Totgeburten zu verzeichnen waren. Von den 48 Lebendgeburten zeigten 11 bzw. 22,9% der Neugeborenen grobstrukturelle Fehlbildungen. Im Vergleich zu der Fehlbildungsrate von 4 bis 5% bei Kindern von Patientinnen, die nicht mit Mycophenolsäure-haltigen Präparaten behandelt wurden, zeigte sich damit eindeutig, dass die Inzidenz für grobstrukturelle Fehlbildungen bei Neugeborenen nach pränataler Mycophenolsäure-Exposition steigt. Ohrveränderungen wie z. B. Mikrotie und externe Hörkanalatresie sowie Gesichtsdeformationen traten gehäuft auf. Des Weiteren konnten Anomalien des kardiovaskulären Systems, sowie des Gastrointestinaltrakts und Veränderungen an den Extremitäten dokumentiert werden. Vier Kinder hatten multiple Fehlbildungen und starben.¹

Während der Schwangerschaft durchlaufen die Embryonen spezifische Entwicklungsphasen, in denen sie unterschiedlich sensibel auf exogene Substanzen reagieren. Im ersten Trimester bilden sich die Organanlagen aus. In dieser Phase reagieren die Embryonen sehr empfindlich auf teratogene Substanzen - grobstrukturelle Fehlbildungen können dann durch Arzneimittel und andere Fremdstoffe ausgelöst werden. Vor einigen Jahren wurde bereits gezeigt, dass bei Behandlung der Mutter Mycophenolsäure-Konzentrationen von 3,1 mg/l nach der Geburt im Säugling nachzuweisen waren.²

Individuelle immunsuppressive Therapie

Da die Konzentrationen der Mycophenolsäure bei Patienten trotz gleicher Dosierung unterschiedlich sein können, wird die Therapie durch Bestimmung der Plasmakonzentrationen optimiert (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM). Das konventionelle TDM basiert auf der Annahme, dass ein spezifischer Plasmaspiegel in allen Individuen einen gleichen Effekt hat und schließt interindividuelle Variabilitäten z. B. durch Polymorphismen aus. Alternativ kann versucht werden, die Therapie über die biologische

Wirkung des Arzneimittels zu kontrollieren. So kann die Aktivität der Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase in Leukozyten gemessen werden, da dieses Enzym durch Mycophenolsäure irreversibel gehemmt wird.³ Auf diese Weise wird gezielt die erwünschte pharmakologische Wirkung von Mycophenolsäure beim individuellen Patienten erfasst. Dadurch kann die Therapie effizienter gestaltet und toxische Effekte können während der Behandlung minimiert werden. Ob durch ein präzises Monitoring auch die teratogenen Wirkungen vermieden werden können, ist nicht bekannt aber eher unwahrscheinlich. Die Fehlbildungen können wohl nur durch eine strikte Vermeidung der Mycophenolsäure-haltigen Arzneimittel bei Schwangeren verhindert werden.

- 1) Nguyen, T.D.K. et al. "Pregnancy Outcomes with Exposure to the Mycophenolic Acid Products (MPA)" (2010). Department of Surgery Faculty Papers & Presentations. Paper 27. (URL: <http://jdc.jefferson.edu/surgeryfp/27>, Zugriff: 11.6.10, 9.30 h)
- 2) Tjeertes, I.F.A. et al. Neonatal anemia and hydrops fetalis after maternal mycophenolate mofetil use. *J. Perinatol.* 2007; 27: 62-64
- 3) Glander, P. et al. Target Enzyme Activity as a Biomarker for Immunosuppression. *Ther Drug Monit* 2010; 32: 257-260