

## **2020 Ghidul Colegiului American de Reumatologie pentru gestionarea sănătății reproducerii în boli reumatice și musculo-scheletice**

### **Administrarea medicației imunosupresoare la bărbații care doresc să devină părinți**

Dr. Andreea Obreja  
Medic specialist Reumatologie

În boala reumatică și musculo-scheletică, problemele legate de utilizarea medicamentelor sunt diferite la bărbații care intenționează concepția unui copil. Pot exista îngrijorări privind efectele medicației asupra fertilității sau dacă medicația în timpul spermatogenezei este teratogenă. Decizia de a întrerupe tratamentul înainte de concepție trebuie evaluată în raport cu impactul potențial al opririi unui medicament asupra activității bolii.

Când partenera este gravidă, principala preocupare este dacă un medicament luat de către un pacient cu boală reumatică se poate transfera prin mucoasa vaginală și traversând placenta să devină teratogen, adică să interfereze cu dezvoltarea normală a embrionului sau fătului. Se crede că expunerea potențială post-concepție a embrionului sau fătului este minimă, raționamentul fiind că doza de medicament transferată este neglijabilă din cauza volumului mic de spermă transferat(1). În susținerea acestei cauze, nu există rapoarte publicate de teratogeneză despre medicamentele utilizate (în controlul bolilor musculoscheletale) și efectele asupra produsului de concepție.

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :  
# Se recomandă ferm întreruperea tratamentului cu Ciclofosfamida cu 12 săptămâni înainte de a încerca concepția. (GS133)

**GS133.** Justificarea pentru recomandarea fermă :  
- bazat pe literatura de specialitate pe modele animale, recomandarea ca potențialii tați să întrerupă Ciclofosfamida în anticiparea sarcinii este puternică; la șoareci, șobolani și hamsteri, expunerea masculilor la Ciclofosfamida provoacă tulburări genetice, modificând structura și numărul de cromozomi(2).

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :  
# Se recomandă condiționat să continue tratamentul cu Metotrexat (GS101)

**GS101.** Justificare pentru recomandarea condiționată :  
- un studiu german care a comparat rezultatele a 113 tați expuși la doze mici de metotrexat (doza medie 15 mg. / săptăm.) în decurs de 3 luni înainte de concepție și grupul control cu 412 tați care nu au primit acest tratament, nu a constatat diferențe semnificative în apariția malformațiilor congenitale sau a avorturilor spontane(3);  
- recomandarea este condiționată și nu puternică din cauza datelor despre utilizarea maternă a metotrexatului, care este asociată cu un risc crescut de malformații congenitale majore; în plus această recomandare a experților nu este compatibilă cu prospectul metotrexatului care recomandă la bărbați întreruperea terapiei cu 3 luni înainte de concepție.

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :  
# Se recomandă condiționat continuarea tratamentului cu Leflunomid (GS108)

**GS108.** Justificare pentru recomandarea condiționată :

- recomandarea pentru potențialii tați este condiționată, întrucât există date indirecte privind siguranța expunerii la Leflunomid;
- Teriflunomidul - metabolitul leflunomidului, este utilizat pentru tratamentul sclerozei multiple; astfel nu au fost raportate malformații congenitale majore la copiii din tații (22 la număr) care au primit tratament cu teriflunomid pe parcursul studiilor clinice(8);
- deși nu există date care să sugereze un efect asupra calității spermei, dacă bărbații sub tratament cu Leflunomid întâmpină dificultăți de concepție, ar putea fi justificată o evaluare a spermei.

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :

# Se recomandă condiționat continuarea tratamentului cu Micofenolat mofetil / acid micofenolic (GS119)

**GS119.** Justificare pentru recomandarea condiționată :

- datele privind expunerea paternă la micofenolat mofetil / acid micofenolic la populațiile de pacienți, care nu au boli musculoscheletale, sunt liniștitoare;
- într-un studiu norvegian cu 350 de sarcini, 155 de bărbați tratați cu micofenolat și 195 fără tratament(9), nu au existat efecte semnificative în apariția de malformații congenitale majore sau modificări ale greutății medii la naștere;
- recomandarea este condiționată pe baza lipsei de date directe privind expunerea paternă în tratamentul bolilor musculoscheletale și cunoașterea faptului că expunerea maternă la aceste medicamente este asociată cu apariția malformațiilor congenitale.

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :

# Se recomandă condiționat continuarea tratamentului cu antiinflamatorii non-steroidiene clasice și inhibitori COX-2 (GS85)

**GS85.** Justificare pentru recomandarea condiționată :

- această recomandare pentru potențialii tați este condiționată din cauza lipsei de date;
- totodată aceste medicamente au o lungă istorie de utilizare la bărbați, fără apariția teratogenității;
- un studiu norvegian cu baza de date cuprinzând prescripțiile medicale, cu 705 copiii născuți din tați expuși la AINS neselective nu au arătat nicio creștere a incidenței malformațiilor congenitale majore.

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :

# Se recomandă ferm continuarea tratamentului cu Hidroxiclorochina (plaquenil) (GS90)

**GS90.** Justificare pentru recomandarea fermă :

- recomandarea este puternică în ciuda faptului că nu există date directe la bărbații cu afecțiuni musculoscheletale bazată pe istoria îndelungată de expunere fără a fi raportată teratogenitatea(9);
- siguranța acestui medicament pentru utilizarea maternă și în timpul alăptării au influențat discuția grupului de votare, la fel ca și beneficiile continuării Hidroxiclorochinei asupra evoluției favorabile în diminuarea activității Lupusului eritematos sistemic.

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :

# Se recomandă ferm continuarea tratamentului cu Infliximab, Etanercept, Golimumab, Certolizumab (GS143, GS146, GS152, GS155)

**GS143, GS146, GS152, GS155.** Justificare pentru recomandarea fermă :

- se recomandă ferm ca potențialii tați să continue tratamentul cu inhibitori-TNF;
- recomandarea este puternică însă se bazează pe un nivel redus de dovezi indirecte și directe, dar mai ales pe riscul crescut de recăderi în cazul întreruperii terapiei biologice;
- analiza unei cohorte largi care a utilizat date administrative din Danemarca (16), comparând rezultatele a 372 de sarcini, cu expunere paternă la inhibitori-TNFalpha, cu 399.498 de copii născuți cu tați care nu au fost expuși la anti-TNF, în care nu s-au constatat diferențe în ceea ce privește ratele anomalilor congenitale, prematuritate sau mici pentru vârstă gestațională;
- alte 2 studii au examinat expunerea paternă la inhibitori TNF de clasă, la 46 (6) și 57 (7) de sarcini - nu au constatat un risc crescut pentru malformații congenitale majore;
- un studiu care utilizează baza de date globală de siguranță Certolizumab a descris rezultatele în 33 de sarcini cu expunere paternă; au fost similare cu cele din populația generală(17);
- două studii au evaluat impactul medicamentelor cu inhibitori TNF în lichidul seminal în rândul bărbaților cu spondilartropatie : primul studiu a comparat 23 de bărbați după 3 - 6 luni de tratament cu inhibitori de TNF cu cel de 42 persoane control sanatoase(18); nu există diferențe în ceea ce privește ratele de oligospermie, volumul de spermă sau concentrația spermei identificate între grupuri;
- un al doilea studiu a comparat sperma a 10 bărbați cu spondilartropatii după 12 luni de tratament cu inhibitori de TNF cu 20 de oameni sănătoși de control(19); calitatea spermei nu a fost diferită între grupuri, cu excepția unei proporții mai mici de aneuploidii spermale în rândul bărbaților tratați cu inhibitori de TNF.

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :  
# Se recomandă ferm continuarea tratamentului cu Colchicina (GS97)

**GS97.** Justificare pentru recomandarea fermă :

- recomandarea ca potențialii tați să continue colchicina se bazează pe analize extinse a Grupului electoral care a inclus lunga istorie a utilizării acestui medicament fără rapoarte de teratogenitate, date paterne limitate, datele privind utilizarea maternă, precum și riscul reapariției bolii, în special pentru Febra mediteraneană familială (FMF), în cazul în care medicamentul a fost oprit;
- un studiu observațional efectuat la 53 de bărbați expuși (222 de sarcini) cu FMF nu sugerează risc crescut de malformații congenitale sau pierderi de sarcină(20); în timp ce în trecut studiile au sugerat scăderea motilității spermei după expunerea la colchicina, studiile recente nu susțin un efect negativ la dozele utilizate pentru tratamentul FMF(21,22);
- datele care susțin siguranța medicamentului în consumul matern au contribuit în luarea deciziilor.

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :  
# Se recomandă condiționat continuarea tratamentului cu Sulfasalazina (GS94)

**GS94.** Justificare pentru recomandarea condiționată :

- se recomandă ca bărbații care intenționează concepția în următoarele 3 luni să continue tratamentul cu Sulfasalazina;
- natura condiționată a recomandării se bazează pe preocupările cu privire la efectele reversibile documentate ale acestui medicament asupra spermei și impactul potențial asupra fertilității masculine, și nu asupra teratogenității;
- la bărbații cu Boala inflamatorie intestinală care au continuat tratamentul cu sulfasalazina (23), s-a remarcat scăderea numărului de spermatozoizi, motilitate scăzută și morfologie anormală;

- analiza spermei poate fi indicată la bărbații care iau sulfasalazina și ale căror parteneri nu concep prompt;
- nu s-au ridicat îngrijorări în ceea ce privește riscul de malformații congenitale majore sau evoluții nefavorabile ale sarcinii după expunerea paternă;
- o serie de cazuri a raportat absența defectelor congenitale la 17 copii din bărbați cu boală inflamatorie articulară tratată cu sulfasalazină(7).

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :  
# Se recomandă condiționat continuarea tratamentului cu Ciclosporina (GS126)

**GS126.** Justificare pentru recomandarea condiționată :

- se recomandă ca bărbații care planifică concepția unui copil în următoarele 3 luni să continue tratamentul cu Ciclosporina;
- recomandarea este condiționată, bazată pe dovezi liniștitoare, dar indirecte din literatura de specialitate de transplant care nu a oferit un semnal de alarmă privind utilizarea paternă a acestui medicament(10);
- literatura de specialitate sprijină compatibilitatea medicamentului în timpul sarcinii și alăptării influențând discuțiile și deciziile luate.

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :  
# Se recomandă condiționat continuarea tratamentului cu Tacrolimus (GS130)

**GS130.** Justificare pentru recomandarea condiționată :

- se recomandă ca bărbații care intenționează concepția unui copil în următoarele 3 luni să continue tratamentul cu Tacrolimus;
- recomandarea este condiționată, pe baza unor date indirecte din literatura de specialitate în transplant(10,24);
- nu există date privind expunerea paternă la tacrolimus la pacienții cu boli musculoscheletale;
- datele care susțin compatibilitatea medicamentului în timpul sarcinii și alăptării au influențat discuțiile și deciziile adoptate.

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :  
# Se recomandă condiționat continuarea tratamentului cu Anakinra (GS159)

**GS159.** Justificare pentru recomandarea condiționată :

- se recomandă ca bărbații care intenționează concepția unui copil în următoarele 3 luni să continue tratamentul cu Anakinra;
- recomandarea este condiționată, deoarece există date foarte limitate privind evaluarea siguranței acestui medicament la bărbații care doresc să devină tată;
- un singur studiu a inclus șase bărbați care au luat anakinra și ale căror parteneri au rămas gravide; nu există reacții adverse neonatale(25).

Bărbații cu boli musculoscheletale care plănuiesc concepția unui copil în următoarele 3 luni :  
# Se recomandă condiționat continuarea tratamentului cu Rituximab (GS163)

**GS163.** Justificare pentru recomandarea condiționată :

- se recomandă ca bărbații care intenționează concepția unui copil în următoarele 3 luni să continue tratamentul cu Rituximab;
- recomandarea este condiționată, deoarece se bazează pe date limitate;

- baza de date globală a producătorului privind siguranța medicamentului a descris 9 cazuri de expunere paternă la rituximab; 7 tați au avut ca rezultat descendenți sănătoși, iar la 2 dintre ei s-a finalizat cu avort spontan(26).

#### Referinte:

1. Colie CF. Male mediated teratogenesis. *Reprod Toxicol* [Internet]. 1993;7(1):3–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8448413>
2. Anderson D, Bishop JB, Garner RC, Ostrosky-Wegman P, Selby PB. Cyclophosphamide: review of its mutagenicity for an assessment of potential germ cell risks. *Mutat Res* [Internet]. 1995 Aug;330(1–2):115–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7623863>
3. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Network of French Pharmacovigilance Centers, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* [Internet]. 2014 May;66(5):1101–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24470106>
8. Kieseier BC, Benamor M. Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurol Ther* [Internet]. 2014 Dec;3(2):133–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26000229>
9. Midtvedt K, Bergan S, Reisæter AV, Vikse BE, Åsberg A. Exposure to Mycophenolate and Fatherhood. *Transplantation* [Internet]. 2017;101(7):e214–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28346297>
10. 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* [Internet]. 2013 Jun;23(2):153–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23782663>
16. Larsen MD, Friedman S, Magnussen B, Nørgård BM. Birth Outcomes in Children Fathered by Men Treated with Anti-TNF- $\alpha$  Agents Before Conception. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016;111(11):1608–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27619836>
17. Clowse MEB, Wolf DC, Förger F, Cush JJ, Golembesky A, Shaughnessy L, et al. Pregnancy Outcomes in Subjects Exposed to Certolizumab Pegol. *J Rheumatol* [Internet]. 2015 Dec;42(12):2270–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26523031>
18. Micu MC, Micu R, Surd S, Gîrlovanu M, Bolboacă SD, Ostensen M. TNF- $\alpha$  inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2014 Jul;53(7):1250–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24599921>
19. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, Bertoldo A, Oliviero F, Lorenzin M, et al. Influence of tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril* [Internet]. 2014 Feb;101(2):359–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24332378>
20. Ben-Chetrit E, Berkun Y, Ben-Chetrit E, Ben-Chetrit A. The outcome of pregnancy in the wives of men with familial mediterranean fever treated with colchicine. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2004 Oct;34(2):549–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15505771>

21. Ben-Chetrit E, Scherrmann JM, Levy M. Colchicine in breast milk of 52 patients with familial Mediterranean fever. *Arthritis Rheum* [Internet]. 1996 Jul;39(7):1213–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8670333>
22. Levy M, Yaffe C. Testicular function in patients with familial Mediterranean fever on long-term colchicine treatment. *Fertil Steril* [Internet]. 1978 Jun;29(6):667–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/658478>
23. Sands K, Jansen R, Zaslau S, Greenwald D. Review article: the safety of therapeutic drugs in male inflammatory bowel disease patients wishing to conceive. *Aliment Pharmacol Ther* [Internet]. 2015 May;41(9):821–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25752753>
24. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, Gaughan WJ, McGrory CH, Coscia LA. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* [Internet]. 2003;131–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15387104>
25. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin1 inhibitors. *Rheumatology (Oxford)* [Internet]. 2017;56(12):2102–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28968868>
26. Ciron J, Audoin B, Bourre B, Brassat D, Durand-Dubief F, Laplaud D, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2018;174(4):255–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29606320>