



15ος κύκλος

Εγκυμοσύνη και ρευματικές παθήσεις – Παιδιατρική ρευματολογία

Θέματα ανδρικής υγείας και χρήση αντιρευματικών φαρμάκων

Αντώνης Φανουριάκης

Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, ΠΓΝ «Αττικόν»



Αθήνα, 18/11/2023



Περίπτωση ασθενούς #1

- Άνδρας 28 ετών με ιστορικό λεύκης και (++) οικογενειακό ιστορικό AIRDs
- Κόπωση – Οιδήματα κάτω άκρων
- SCr 1.9 mg/dl – Αρτηριακή υπέρταση
- UPr 7 gr/24h
- Βιοψία νεφρού: **Νεφρίτιδα ΣΕΛ τάξης IV-G + V** (μεικτή)
- Επιλογή για θεραπεία εφόδου με IV κυκλοφωσφαμίδη (NIH 1gr x 6 μήνες)

Ερωτήματα

- Τί κίνδυνο διατρέχει η γονιμότητα του ασθενούς λόγω:
 - της νόσου του;
 - της θεραπείας που θα λάβει;
- Ποια μέτρα πρόληψης της γονιμότητας πρέπει να ακολουθηθούν;

Περίπτωση ασθενούς #2

- Άνδρας ασθενής με ρευματοειδή αρθρίτιδα λαμβάνει αγωγή με μεθοτρεξάτη.
- Με τη σύζυγό του επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί.

Ερώτημα

- Ποιός είναι ο ενδεδειγμένος χειρισμός σχετικά με τη μεθοτρεξάτη;

Τα ζητήματα οικογενειακού προγραμματισμού απασχολούν και τους άνδρες

Exploring Family Planning, Parenting, and Sexual and Reproductive Health Care Experiences of Men With Rheumatic Diseases

20 άνδρες 22-44 ετών

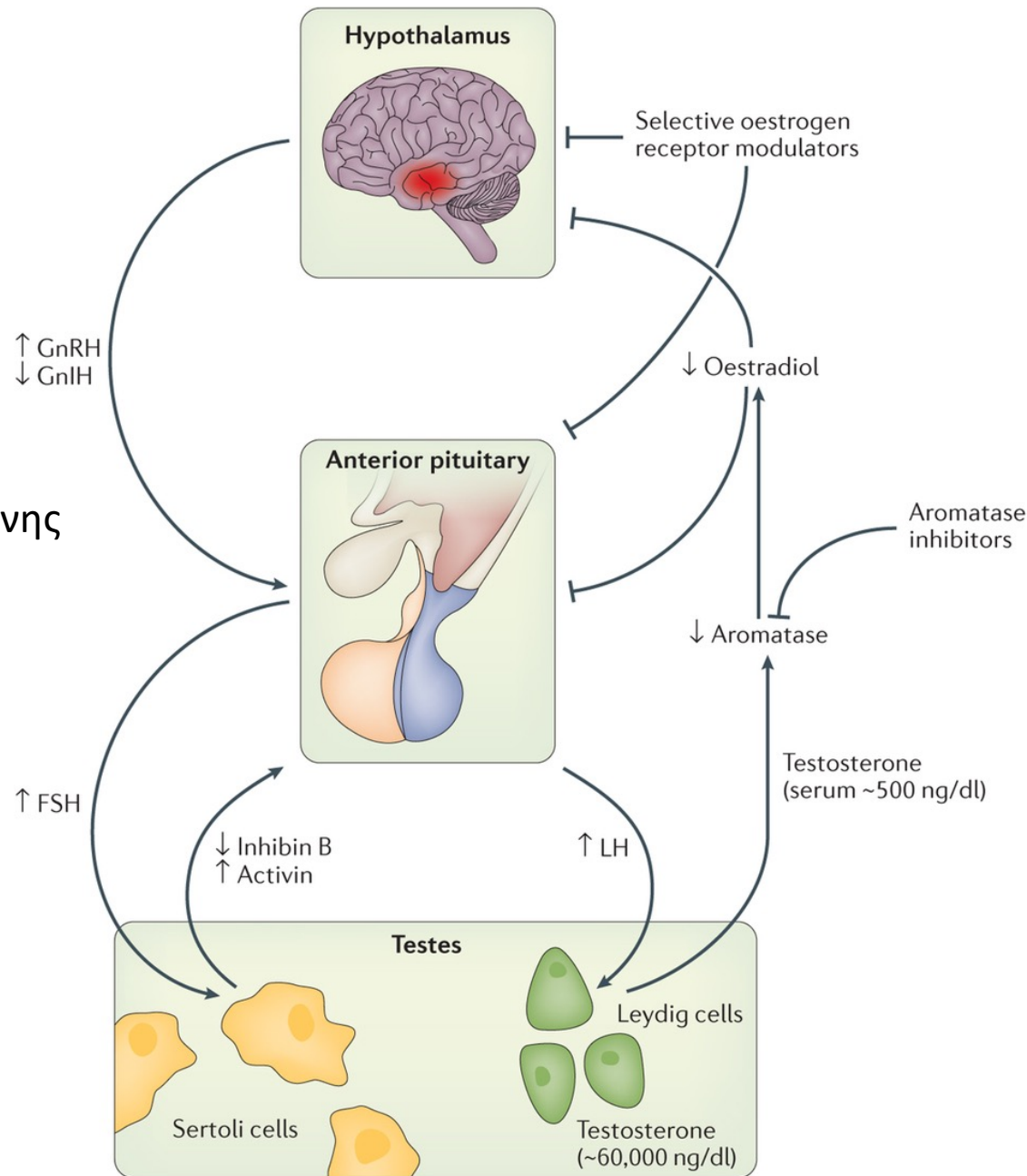
- 1) Ανησυχία για οικογενειακό προγραμματισμό: Κληρονομικότητα νόσου, γονιμότητα, επίπτωση φαρμάκων στην υγεία του εμβρύου και παιδιού
- 2) Η κόπωση, αδυναμία ή/και ο πόνος επηρεάζουν ή θα επηρεάσουν την ικανότητα να είναι καλοί γονείς
- 3) Ζητήματα σεξουαλικής δυσλειτουργίας δε συζητιούνται με τον θεράποντα ρευματολόγο
- 4) Σπάνια συζήτηση για οικογενειακό προγραμματισμό, γονεϊκότητα ή/και σεξουαλική/αναπαραγωγική υγεία με τον θεράποντα ρευματολόγο

Περίγραμμα ομιλίας

- Αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις και επίδραση στην ανδρική γονιμότητα
- Πιθανή γοναδοτοξικότητα φαρμάκων και μέθοδοι πρόληψης
- Ανδρική οστεοπόρωση
 - Αιτίες
 - Θεραπεία

Ο άξονας υποθαλάμου- υπόφυσης – γονάδων στον άνδρα

1. Leydig cells: Παραγωγή τεστοστερόνης
2. Sertoli cells: Σπερματογένεση

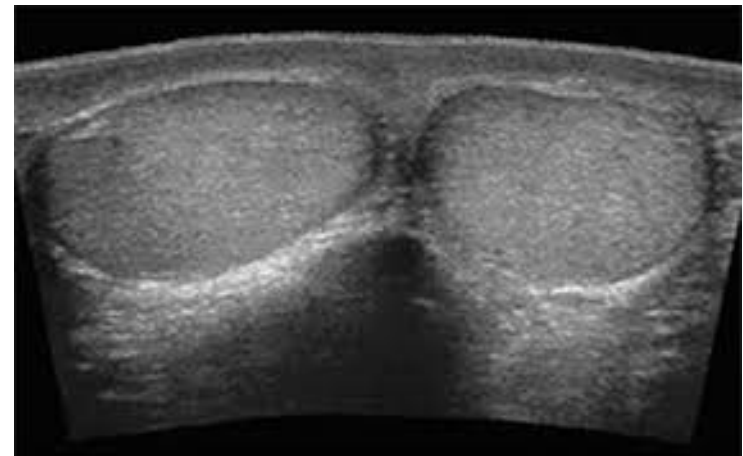


Εκτίμηση της ανδρικής γοναδικής λειτουργίας

- Στάδιο Tanner και ηλικία σπερμαρχής
- Ουρολογική εξέταση
- Υπερηχογράφημα όρχεων
- Ορμονικός έλεγχος (FSH, LH, πρωινή ολική τεστοστερόνη, inhibin B)
- Ανάλυση σπέρματος και αντισπερματικά αντισώματα

Variable	Cut-off value
Sperm volume	>1.5ml
Sperm concentration	>15 million / ml
Total sperm count	>39 million
Sperm progressive motility (A + B)	>32%
Sperm morphology	>4%
Sperm DNA fragmentation	<30%
Non-sperm cells	<1 million / ml

WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. Geneva: World Health Organization; 2010.



Υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση των αυτοάνοσων ρευματικών παθήσεων στην ανδρική γονιμότητα;

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

- ~100 ασθενείς συνολικά
- Ενδείξεις για:
 - ↓ αριθμό σπερματοζωαρίων
 - ↓ κινητικότητα σπερματοζωαρίων
 - ↑ FSH (23-36%)
 - ↓ testo (15%)
 - ↓ όγκος όρχεων (20%)
 - Στυτική δυσλειτουργία (20%)

ΑΛΛΑ σε όλες τις μελέτες:

Ισχυρή συσχέτιση με τη χρήση κυκλοφωσφαμίδης!

Όχι σαφής η συσχέτιση με το νόσημα *per se*

Υπάρχουν ενδείξεις για επίδραση των αυτοάνοσων ρευματικών παθήσεων στην ανδρική γονιμότητα;

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Author	Year	Conclusion
Gordon et al. (21)	1986	Normal pituitary-gonad axis function / Testicular damage by disease activity
Shiraishi et al. (17)	2008	RA may induce ASA in patients and may affect fertility

Δερματομυοσίτιδα

Author	Year	Conclusion
Moraes et al. (19)	2008	No significant difference between patients and normal controls regarding hormonal levels or sperm analysis
Moraes et al. (20)	2010	DM may affect testicular function and sex hormones levels / Disease activity and CYC may induce gonadal dysfunction

Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Author	Year	Conclusion
Gordon et al. (21)	1986	AS may affect libido and erectile function / No impact in testicular function
Paschou et al. (7)	2009	AS patients treated with anti-TNF seem not to suffer infertility issues
Nukumizu et al. (23)	2012	Varicocele is frequent in AS and may affect sperm morphology impairing fertility
Almeida et al. (22)	2013	Sertoli cell function was not affected by AS or by anti-TNF therapy

Νόσος Behcet Ουρική αρθρίτιδα

Author	Year	Conclusion
Behçet disease		
Mizushima et al. (24)	1977	Low side-effects of colchicine use
Fukutani et al. (26)	1981	BD did not impair testicular function / Testicular damage related to CYC
Tabbara (27)	1983	Chlorambucil should not be used as the first line of therapy in BD
Sarica et al. (25)	1995	Urological manifestation of BD and medication adverse reaction should be careful monitored
Shiraishi et al. (17)	2008	BD seems not to be related to ASA
Uzunalan et al. (28)	2013	BD does not significantly decrease patient's fertility
Gout		
Yu (29)	1982	Neither gout nor colchicine use impacts fertility

Αντιρευματικά φάρμακα και ανδρική υπογονιμότητα

Φάρμακο	
ΜΣΑΦ	Χωρίς επίδραση στη σπερματογένεση
HCQ	Χωρίς επίδραση στη γονιμότητα
Σουλφασαλαζίνη	Αναστρέψιμη ολιγοσπερμία, ασθενοζωοσπερμία, και τερατοζωοσπερμία
Κυκλοφωσφαμίδη	Κίνδυνος υπογονιμότητας σχετιζόμενος με συνολική δόση <i>Κατάψυξη σπέρματος πριν τη θεραπεία</i>
Μεθοτρεξάτη	Πιθανή βλάβη στη σπερματογένεση
Λεφλουνομίδη	Λίγα δεδομένα – χωρίς επίδραση στη γονιμότητα
MMF, AZA, CsA	Χωρίς επίδραση στη γονιμότητα
Anti-TNFs	Χωρίς επίδραση στη γονιμότητα ή τη σπερματογένεση

Αντιρευματικά φάρμακα και ανδρική υπογονιμότητα

Φάρμακο	
ΜΣΑΦ	Χωρίς επίδραση στη σπερματογένεση
HCQ	Χωρίς επίδραση στη γονιμότητα
Σουλφασαλαζίνη	<i>Αναστρέψιμη ολιγοσπερμία, ασθενοζωοσπερμία, και τερατοζωοσπερμία</i>
Κυκλοφωσφαμίδη	<i>Κίνδυνος υπογονιμότητας σχετιζόμενος με συνολική δόση Κατάψυξη σπέρματος πριν τη θεραπεία</i>
Μεθοτρεξάτη	Πιθανή βλάβη στη σπερματογένεση
Λεφλουνομίδη	Λίγα δεδομένα – χωρίς επίδραση στη γονιμότητα
MMF, AZA, CsA	Χωρίς επίδραση στη γονιμότητα
Anti-TNFs	Χωρίς επίδραση στη γονιμότητα ή τη σπερματογένεση

Κολχικίνη και σπερματογένεση

Μια παλιά ιστορία..

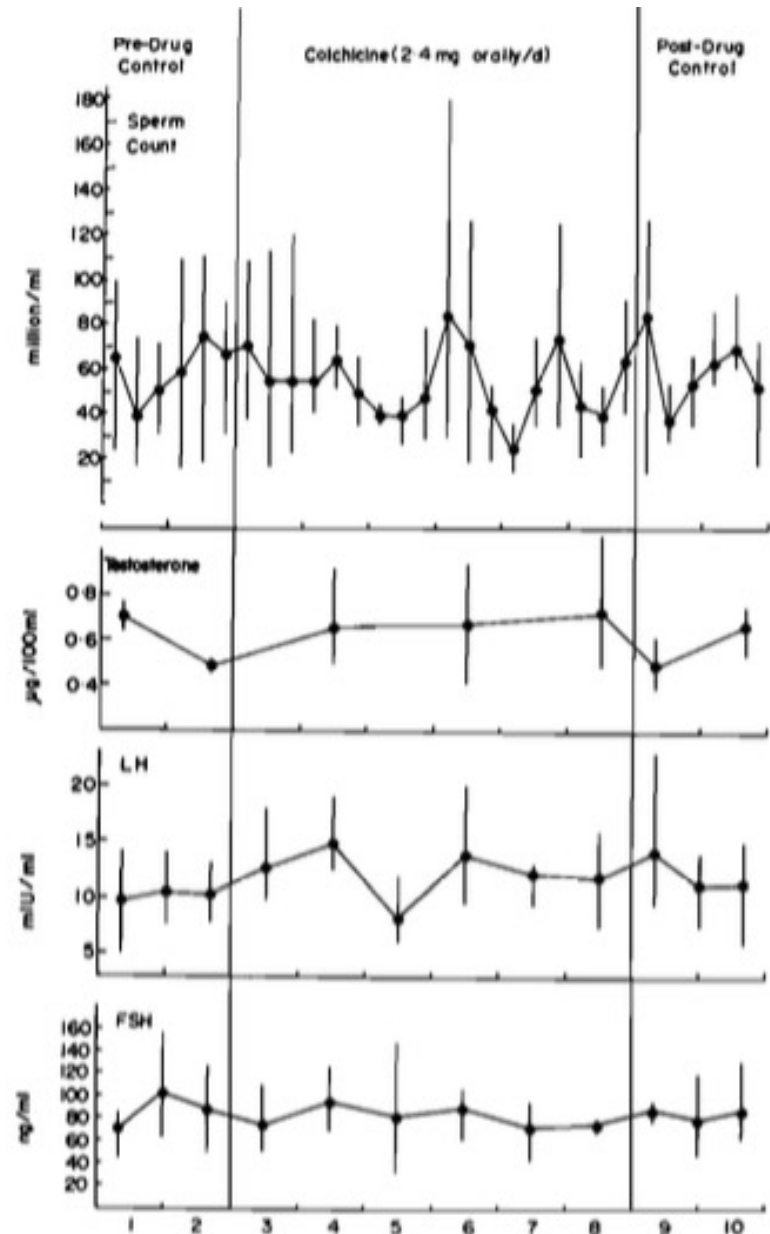


Figure 1. Hormonal and Sperm-Count Data (Means and Ranges) for Three Subjects before, during and after Colchicine Administration for Six Months (LH Represents Luteinizing Hormone, and FSH Follicle-Stimulating Hormone).

Μεθοτρεξάτη (μελέτη iFAME-MTX)



Table 2 Conventional semen parameters and sperm morphology

	MTX-naïve Pre-exposure (n=20)	MTX-naïve Post-exposure (n=18)	Healthy controls (n=25)	MTX chronic* (n=5)	P value
Conventional semen parameters					
Sperm concentration x10 ⁶ /mL, median (IQR)	57.0 (35.0–90.5)	54.0 (41.0–82.0)	60.0 (37.0–111.0)	37.0 (32.0–59.9)	NS
Progressive motility* %, mean (95% CI)	63.2 (55.4 to 70.9)	60.1 (49.5 to 70.6)	56.9 (51.1 to 62.8)	50.4 (34.8 to 65.9)	NS
Semen volume mL, median (IQR)	2.4 (1.6–3.2)	3.0 (1.5–3.2)	3.0 (2.0–4.0)	2.0 (1.6–2.4)	NS
Sperm morphology evaluation					
Normal morphology %, mean (95% CI)	6.4 (4.5 to 8.3)	7.1 (5.6 to 8.4)	6.3 (4.7 to 7.9)	5.9 (2.6 to 9.1)	NS
Teratozoospermia index, mean (95% CI)	1.2 (1.2 to 1.3)	1.3 (1.2 to 1.4)	1.2 (1.2 to 1.3)	1.2 (1.1 to 1.4)	NS
Excess residual cytoplasm, median (IQR)	2.0 (0.7–4.3)	2.0 (1.0–4.5)	2.0 (1.0–4.0)	2.0 (1.0–4.0)	NS
Abnormalities in head (%), mean (95% CI)	92.8 (90.8 to 94.7)	93.0 (91.2 to 94.6)	92.7 (91.0 to 94.3)	92.3 (88.0 to 96.5)	NS
Abnormalities in middle piece (%), mean (95% CI)	19.2 (14.2 to 24.1)	24.5 (18.6 to 30.2)	19.9 (15.3 to 24.5)	22.9 (5.7 to 40.0)	NS
Abnormalities in tail (%), mean (95% CI)	7.1 (3.8 to 10.5)	7.3 (3.7 to 11.1)	6.6 (3.9 to 9.3)	4.6 (1.4 to 7.7)	NS
*Presented only for descriptive purposes, no statistical analyses were conducted. MTX, methotrexate.					

- Treatment with MTX is not associated with testicular toxicity, consistent with the very low concentration of intracellular MTX-PG.
- **Therapy with MTX can be safely started or continued in men and with a wish to become a father.**

Οι anti-TNF βλάπτουν την ανδρική γονιμότητα;

Συγχρονική

Ανάλυση σπέρματος

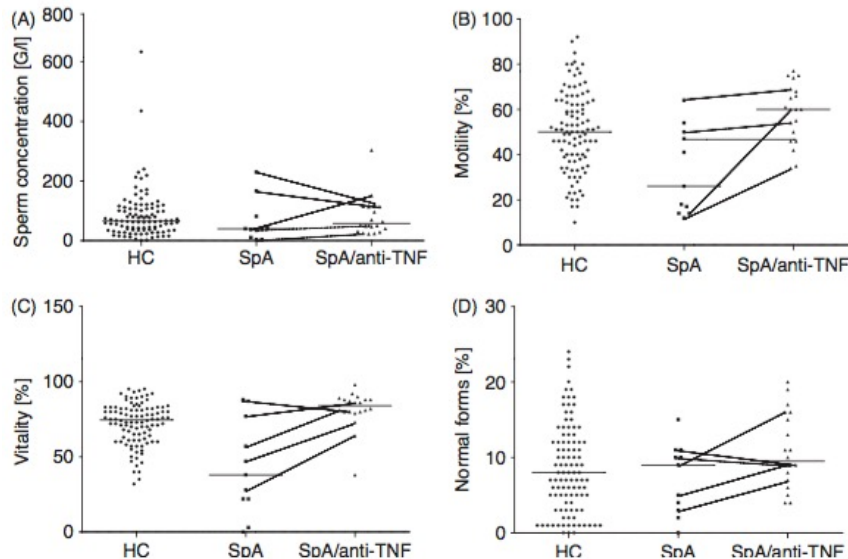
- 26 ασθενείς με SpA
 1. 11 \emptyset anti-TNF
 2. 15 anti-TNF
- 102 healthy controls

Προοπτική

Ανάλυση σπέρματος

- 23 ασθενείς με SpA
 - Πριν και μετά από anti-TNF (3 και 6 μήνες)
- 42 healthy controls

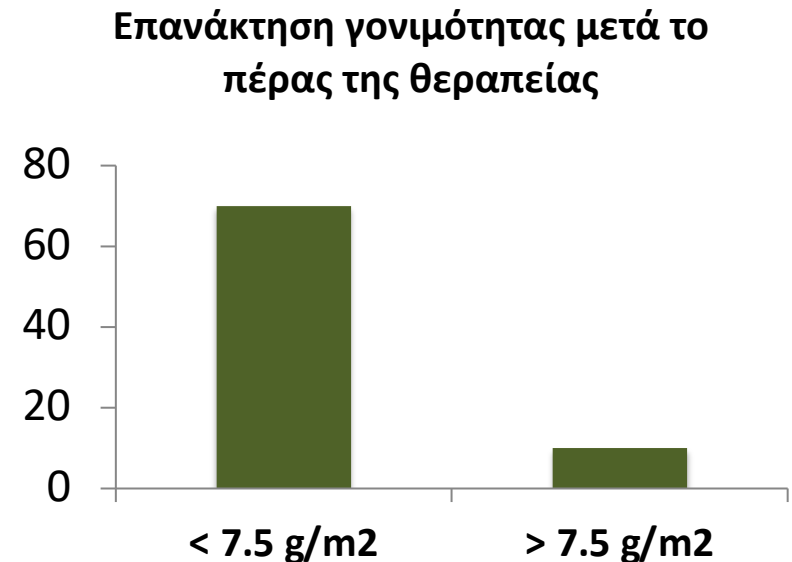
Χειρότερη βιωσιμότητα και κινητικότητα σε SpA χωρίς anti-TNF



Χωρίς ποσοτικές και ποιοτικές αλλαγές κατά τη διάρκεια θεραπείας με anti-TNF

Κυκλοφωσφαμίδη και ανδρική υπογονιμότητα

- **Κυκλοφωσφαμίδη (CYC):** Βασικό γοναδοτοξικό φάρμακο, όπως και στις γυναίκες
- Σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου: **Η συνολική δόση (cumulative dose)**
 - Μειωμένος όγκος όρχεων
 - Αζωοσπερμία
 - Διαταραχή λειτουργίας κυττάρων Leydig



Κυκλοφωσφαμίδη και ανδρική υπογονιμότητα

Ο ρόλος της ορμονικής προστασίας

- **15 ασθενείς**
 - 5 PO CYC
 - 5 IV monthly CYC
 - 5 IV monthly CYC + IM testo κάθε 15 μέρες
- **Χωρίς testo (n=10):** 1/10 φυσιολογικός αριθμός σπερματοζωαρίων 6 μήνες post-Tx
- **Με testo (n=5):** 5/5 φυσιολογικός αριθμός σπερματοζωαρίων 6 μήνες post-Tx

Διατήρηση της γονιμότητας σε άνδρα που πρόκειται να λάβει κυκλοφωσφαμίδη Οι οδηγίες των ογκολόγων

Ενήλικες άνδρες

Η κρυοσυντήρηση σπέρματος (τράπεζα σπέρματος) είναι η μοναδική καλά τεκμηριωμένη μέθοδος διατήρησης γονιμότητας


Η ορμονοθεραπεία στους άνδρες δεν είναι αποτελεσματική στη διατήρηση της γονιμότητας

Άλλες μέθοδοι, κυρίως για αγόρια πριν την ήβη (πχ. κρυοσυντήρηση ορχικού ιστού) είναι σε πειραματικό στάδιο

Αυξημένος κίνδυνος γενετικών βλαβών στο σπέρμα, αν η συλλογή γίνει μετά την έναρξη της ΧΜΘ (CYC)

JAK αναστολείς και ανδρική γονιμότητα (για τον κο Ευαγγελάτο)

August 19, 2020 | 2 min read

SAVE 

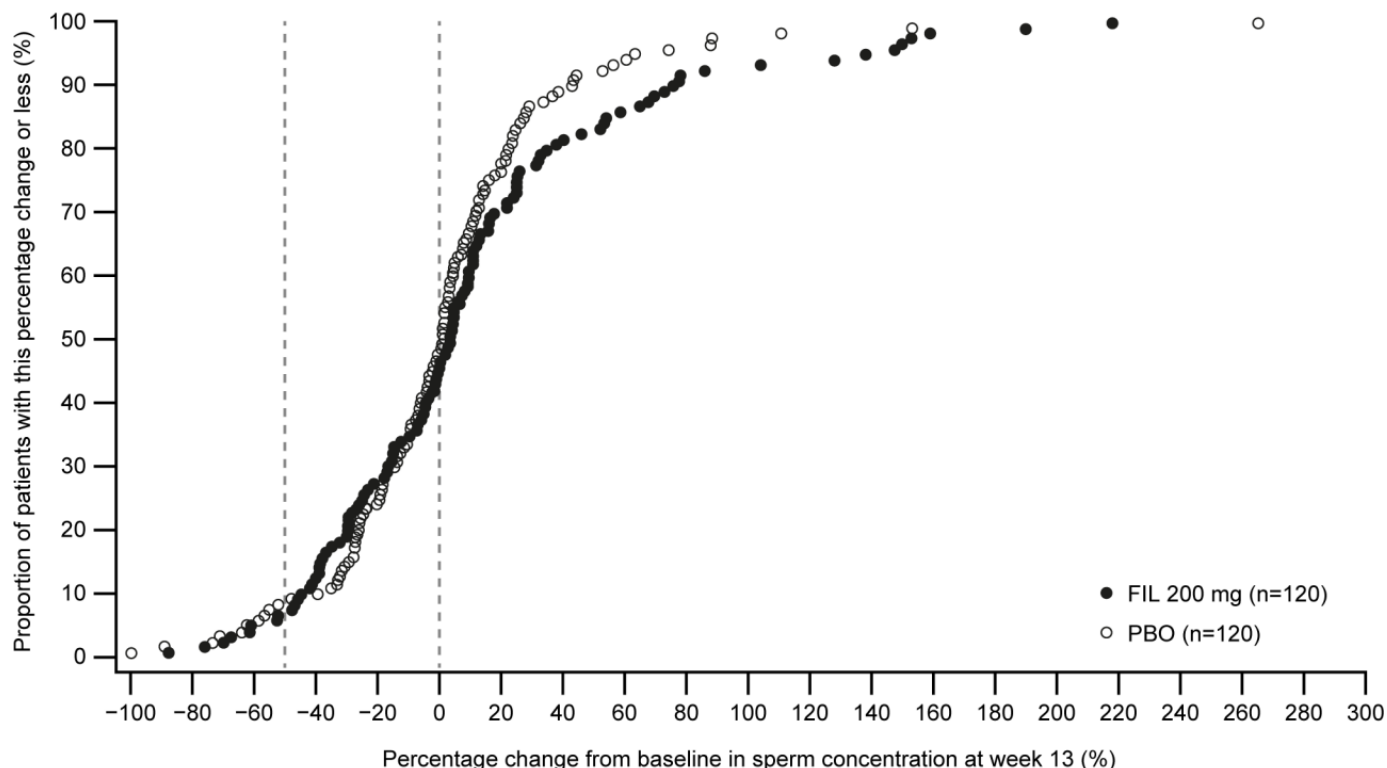
FDA rejects filgotinib for moderate to severe active RA due to testicular toxicity

“In routine animal studies of filgotinib, changes in semen parameters were observed in some animals receiving filgotinib at levels well above the highest intended clinical dose”

JAK αναστολείς και ανδρική γονιμότητα

Effects of filgotinib on semen parameters and sex hormones in male patients with inflammatory diseases: results from the phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled MANTA and MANTA-RAY studies

- Men (21–65 years) with active IBD and rheumatic diseases (RA, axSpA, PsA)
- 248 randomised
- **1ary endpoint: $\geq 50\%$ decrease from baseline in sperm concentration at wk 13**



Συμπέρασμα: Filgo 200mg/day for 13 wks has no measurable impact on semen parameters or sex hormones in men with active IBD or inflammatory rheumatic diseases

Πατρική έκθεση σε φάρμακα και πιθανοί κίνδυνοι για το έμβρυο



- **NOR-DMARD** registry
- Σύγκριση έκβασης κύησης
 - Ο πατέρας έλαβε DMARD ως και 12 wks πριν τη σύλληψη
 - Καμία έκθεση του πατέρα σε DMARD
- 110 κυήσεις υπό πατρική έκθεση σε DMARD (TNFi > MTX > SSZ)
- 230 κυήσεις χωρίς πατρική έκθεση
- Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά
 - (αν και 3.6 vs. 1.7% για μείζονες συγγενείς ανωμαλίες)

Μελέτη παρατήρησης

- 40 άνδρες υπό MTX
- 42 κυήσεις

Δόση MTX 7.5-30 mg

- 36 επιτυχημένες εκβάσεις
- 3 αυτόματες αποβολές
- 3 προκλητοί τερματισμοί κύησης
- Καμία συγγενής ανωμαλία

Έκθεση σε αντιρευματικά φάρμακα σε άνδρες που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί (ACR 2020)

Strongly recommend continuing	Conditionally recommend continuing	Strongly recommend discontinuing	Conditionally recommend discontinuing	Unable to make a recommendation due to limited data
<p>Azathioprine/ 6-mercaptopurine Colchicine Hydroxychloroquine Tumor necrosis factor inhibitors (all)</p>	<p>Anakinra Cyclooxygenase 2 inhibitors Cyclosporine Leflunomide Methotrexate Mycophenolate mofetil Mycophenolic acid Nonsteroidal anti-inflammatory drugs Rituximab Sulfasalazine <i>(semen analysis if delayed conception)</i> Tacrolimus</p>	<p>Cyclophosphamide <i>(discontinue 12 weeks prior to attempted conception)</i></p>	<p>Thalidomide <i>(discontinue 4 weeks prior to attempted conception)</i></p>	<p>Abatacept Apremilast Baricitinib Belimumab Secukinumab Tocilizumab Tofacitinib Ustekinumab</p>

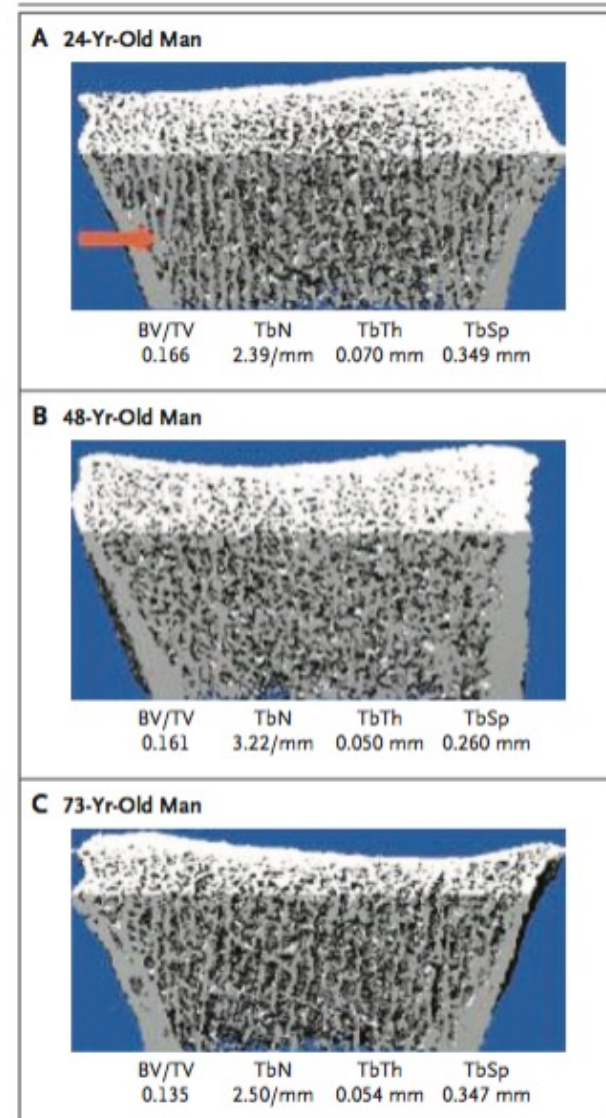
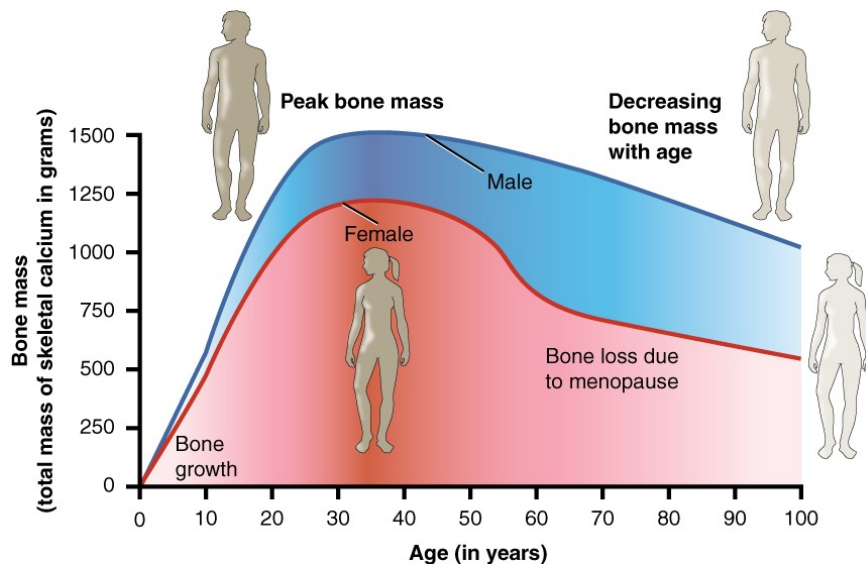
Έκθεση σε αντιρευματικά φάρμακα σε άνδρες που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί (BSR/BHPR 2023)

- i) Due to the adverse effect of CYC on male fertility, semen cryopreservation is recommended for men prior to paternal exposure (GRADE 1C, SOA 99.5%).
- ii) Men who take SSZ may have reduced fertility. There is little evidence to suggest that SSZ should be stopped preconception, unless conception is delayed by more than 12 months when stopping SSZ should be considered along with other causes of infertility (GRADE 1C, SOA 99.0%).
- iii) Paternal exposure to the following anti-rheumatic medication is compatible with pregnancy: prednisolone, low-dose (≤ 25 mg/week) MTX, AZA (GRADE 1B); TNFi, cyclosporin (GRADE 1C); HCQ, LEF, tacrolimus, MMF, IVIG, RTX, IL-6i, IL-1i, ABA, BEL, IL-17i, UST and JAKi (GRADE 2C, SOA 99.3%).

Ανδρική οστεοπόρωση

Οστεοπόρωση στους άνδρες

- Υπαρκτό πρόβλημα
- Οι άνδρες θα πάθουν ΟΠ κάταγμα ~ 10 έτη αργότερα από τις γυναίκες (ωστόσο ζουν όλο και περισσότερο, για να «προλάβουν» να πάθουν κάταγμα)
- Lifetime risk για ΟΠ κάταγμα 10-25% - > 30% των καταγμάτων συμβαίνουν σε άνδρες
- Διπλάσια θνητότητα από τις γυναίκες στο 1^ο έτος μετά από ΟΠ κάταγμα



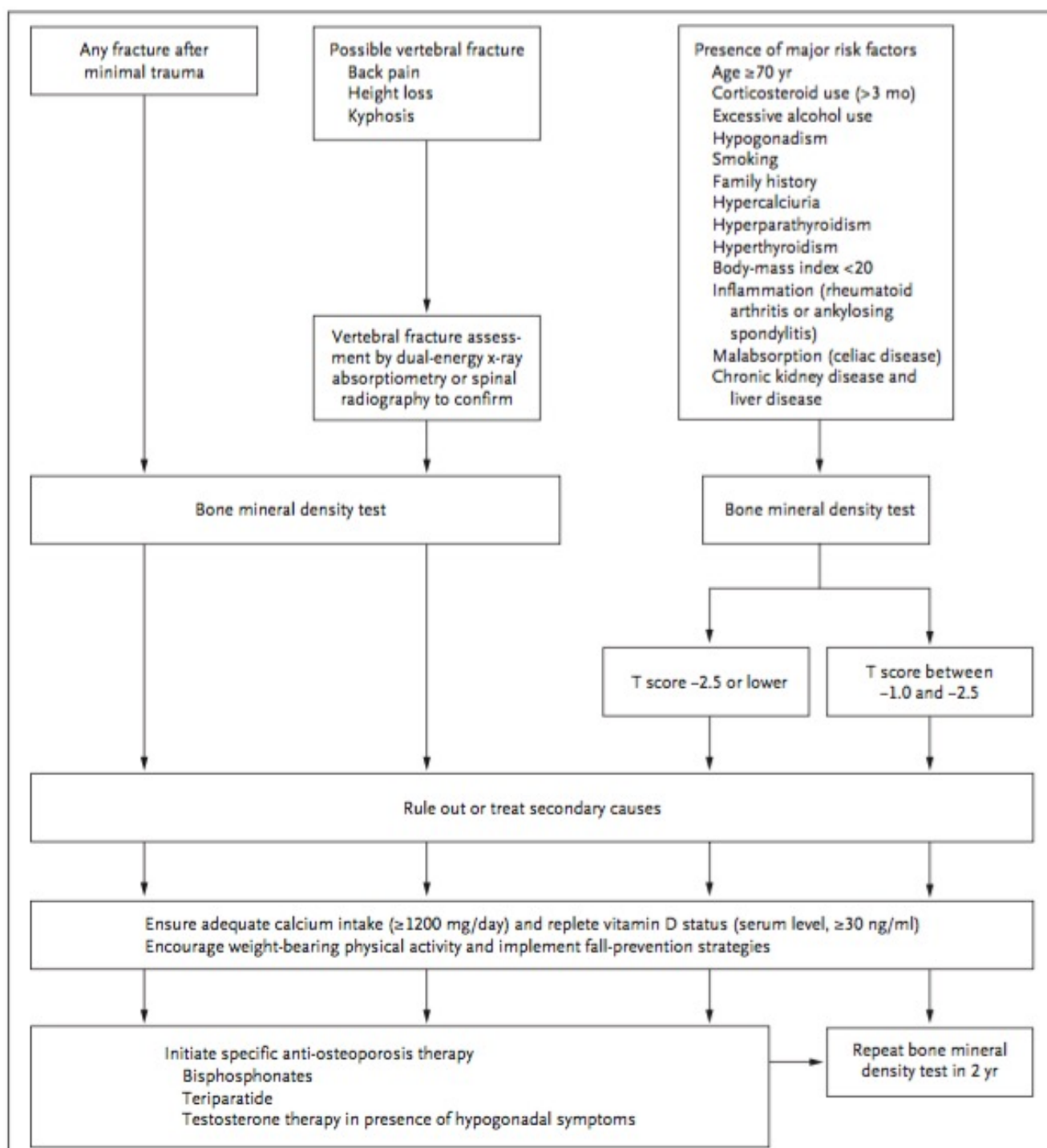
Αιτίες 2οπαθούς οστεοπόρωσης και παράγοντες κινδύνου

Συχνές	Λιγότερο συχνές
Cushing's syndrome or corticosteroid therapy (e.g., >5 mg/day for >3 months)	Low BMI (<20) and eating disorders associated with decreased BMI
Excessive alcohol use	Lack of exercise or excessive exercise
Primary or secondary hypogonadism (e.g., associated with medications, such as corticosteroids, opioids, and androgen-deprivation therapy for prostate cancer*)	Antiepileptic drugs (phenytoin, phenobarbitone, primidone, carbamazepine)
Low calcium intake and vitamin D deficiency or insufficiency (serum 25-hydroxyvitamin D <30 ng/m)	Thyrotoxicosis or thyroxine overreplacement
Smoking	Primary hyperparathyroidism
Family history of minimal-trauma fracture	Chronic liver or kidney disease
	Malabsorption, including celiac disease
	Hypercalciuria
* 20% κίνδυνος # στα πρώτα 5 έτη θεραπείας	Type 1 or type 2 diabetes mellitus
	Rheumatoid arthritis or ankylosing spondylitis

Πότε πρέπει να ελέγχονται οι άνδρες για οστεοπόρωση;

Simplified age recommendation for BMD screening in men of some select organizations. RF, risk factor for osteoporosis; USPSTF, US Preventive Services Task Force; ISCD, International Society for Clinical Densitometry.

	Endocrine Society (2012) [53]	National Osteoporosis Foundation (2014) [54]	USPSTF (2018) [55]	ISCD (2019)
Age for BMD screening	≥70 50-69 + RF	≥70 50-69 + RF	Insufficient evidence	≥70 50-69 + RF



Φάρμακα ενδεδειγμένα για ανδρική οστεοπόρωση

1. Ρισεδρονάτη
2. Αλενδρονάτη
3. Ζολενδρονικό οξύ
4. Denosumab
5. Τεριπαρατίδη

Γενικές αρχές – Μη φαρμακολογική θεραπεία

Table 4. General Preventive and Lifestyle Measures.*

Weight-bearing exercise, including resistance training to improve muscle mass, strength, and balance, performed at least 3 times per week

Adequate calcium intake (1200–1500 mg per day) through diet, supplements, or both

Adequate vitamin D intake (800–2000 IU of vitamin D per day, especially for men >65 years of age; target serum level of 25-hydroxyvitamin D, ≥ 30 ng/ml [75 nmol/liter])

Smoking cessation

Avoidance of excessive alcohol use[†]

Use of fall-prevention programs, including home-based interventions, visual assessment, balance exercises, and tai chi

Συμπεράσματα

- Τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα κατά κανόνα δε σχετίζονται με αρνητική επίδραση στην ανδρική γονιμότητα
- Η λήψη ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων (συνθετικών και βιολογικών) τη στιγμή της σύλληψης δε σχετίζεται με αυξημένη πιθανότητα ανεπιθύμητων μαιευτικών εκβάσεων
- Η κρυοσυντήρηση σπέρματος αποτελεί τη μέθοδο εκλογής διατήρησης της ανδρική γονιμότητας σε άνδρες που πρόκειται να λάβουν κυκλοφωσφαμίδη
- Σουλφασαλαζίνη: Αναστρέψιμες διαταραχές στη σπερματογένεση
 - δε χρειάζεται διακοπή, εκτός αν υπάρχουν δυσκολίες σύλληψης (διακοπή 3 μήνες και ανάλυση σπέρματος)
- Άνδρες: Αυξημένη θνητότητα μετά από οστεοπορωτικά κατάγματα – Ανάγκη για αυξημένη εγρήγορση

Επιλεγμένη βιβλιογραφία

- Kathrins M, Niederberger C. Diagnosis and treatment of infertility-related male hormonal dysfunction. *Nat Rev Urol* 2016;13(6):309-23
- Bermas BL. Paternal safety of anti-rheumatic medications. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020;64:77e84
- Sammaritano L, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis Rheumatol* 2020;72(4):529-556
- Russell MD, et al. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology (Oxford)* 2023;62(4):e48-e88.
- Björnsdóttir S, et al. Male osteoporosis-what are the causes, diagnostic challenges, and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2022;36(3):101766