

Fertilità maschile e terapie per la sclerosi multipla

Maurizio Maddestra

Centro Sclerosi Multipla, Ospedale di Lanciano (CH)

Introduzione

La gestione della sclerosi multipla (SM) attualmente mira a raggiungere uno stato di assenza o minima evidenza di attività di malattia. Il suo trattamento si è evoluto enormemente negli ultimi due decenni; mentre un paziente con diagnosi di SM, 30 anni fa, aveva pochissime speranze di un futuro senza gravi disabilità neurologiche, attualmente invece la maggior parte dei pazienti ha accesso a una varietà di trattamenti farmacologici e non farmacologici che possono modificare l'evoluzione della malattia.

Lo sviluppo e la commercializzazione di nuovi farmaci hanno portato così a un rinnovato interesse per la pianificazione familiare, dal momento che i pazienti possono affrontare un futuro migliore con una disabilità minima o ridotta ⁽¹⁾. Mentre in passato le persone con SM potevano non considerare la genitorialità, al giorno d'oggi sembrano avere un atteggiamento più disponibile all'avere figli. Nella pianifica-

zione familiare i pazienti richiedono il consiglio del neurologo per avere maggiore conoscenza sulla loro malattia e sugli effetti dei farmaci. L'uso di terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs, *Disease-Modifying Therapies*) durante il periodo del concepimento e la gravidanza suscita al neurologo importanti considerazioni sulla sicurezza: esse hanno potenziali effetti avversi sulla fertilità e sull'esito della gravidanza ma la loro sospensione potrebbe riattivare la malattia, con conseguenti gravi ricadute e accumulo di disabilità ⁽²⁾.

È parere diffuso che le donne con SM dovrebbero avere la malattia sotto controllo prima di concepire un bambino, ma questa raccomandazione è importante anche per gli uomini. Se il paziente ha una nuova diagnosi di SM, il consiglio è di attendere almeno un anno per tentare di controllarne l'attività prima di concepire.

Mentre negli ultimi decenni la ricerca sulle donne con SM in gravidanza è aumentata considerevolmente,

non altrettanto si può dire per gli uomini che vogliono avere figli.

È noto, comunque, che gli uomini con SM possono presentare problemi di fertilità e disfunzioni sessuali e la spermiogenesi può essere influenzata dai farmaci; rispetto ai soggetti di controllo, è stato riportato che essi presentano livelli basali inferiori di ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH) e testosterone. Il numero totale di spermatozoi, la motilità e la percentuale della morfologia normale degli stessi sono risultati inferiori nei pazienti rispetto ai controlli. I bassi livelli di testosterone potrebbero influenzare la produzione di sperma, libido e competenza sessuale. Tuttavia, una buona spermatogenesi può essere raggiunta anche con testosterone subnormale tanto che, nonostante queste alterazioni, i maschi con SM, nel complesso, non sembrano avere una fertilità compromessa ⁽³⁾. Inoltre, l'infertilità è relativamente frequente nelle persone sane e quindi l'associazione con la SM può non

riflettere necessariamente una relazione causa-effetto.

Oltre ai cambiamenti ormonali associati alla SM, è noto che il 50-90% degli uomini affetti può manifestare disfunzioni sessuali. Essi riferiscono più frequentemente ridotta libido (37-86%), disfunzione erettile (34-80%), riduzione della sensibilità tattile (21-72%), disfunzione eiaculatoria (34-61%) e ridotta capacità orgasmica (29-64%). Inoltre, i disturbi della vescica e dell'intestino possono contribuire ad influenzare l'attività sessuale, interferendo con le relazioni sociali e il comportamento intimo. Da considerare, inoltre, che i pazienti affetti da SM mostrano tassi più elevati di depressione e affaticamento ⁽⁴⁾.

L'assunzione di farmaci nel momento del concepimento potrebbe teoricamente causare tossicità riproduttiva dovuta a tre meccanismi principali: non genetico (dovuto alla presenza del farmaco nel liquido seminale), genetico (mutazione genica o anomalia cromosomica) ed epigenetico (effetto sull'espressione genica, impronta genomica o metilazione del DNA). Lo sviluppo degli spermatozoi dalle cellule germinali richiede circa 64 giorni e sono necessari altri 2-5 giorni affinché gli spermatozoi passino attraverso l'epididimo. Questo periodo di intensa trasformazione cellulare potrebbe essere considerato altamente suscettibile agli insulti ambientali, inclusa l'esposizione a farmaci.

Esistono pochi studi sul potenziale effetto delle DMTs sugli uomini che hanno procreato; nonostante anni di esperienza, esistono informazioni limitate sulla loro sicurezza sulla fertilità. Potenziali meccanismi avversi possono essere dovuti ad azioni mutagene dirette, compromissione del-

la spermatogenesi o trasferimento di sostanze chimiche attraverso lo sperma. Purtroppo, la maggior parte dei dati sulla sicurezza riproduttiva delle DMTs derivano prevalentemente da segnalazioni di *case-report*, *abstract*, studi di piccoli coorti e *database* di sicurezza gestiti dalle Aziende farmaceutiche produttrici, tanto che le conoscenze più significative sono quelle contenute nelle monografie dei singoli farmaci.

Terapie modificanti il decorso della malattia (DMTs)

Terapie iniettive

Interferone beta e glatiramer acetato
Pochi sono i casi segnalati di uomini sottoposti a trattamento con interferone beta o glatiramer acetato che hanno avuto figli; comunque, gli studi suggeriscono che a riguardo della paternità di pazienti in trattamento non sono stati segnalati eventi avversi maggiori. Nessuna differenza nel rischio di aborto spontaneo o anomalie congenite o lunghezza del parto è stata osservata tra le gravidanze esposte rispetto alla popolazione generale; la paternità di padri con SM ha portato a un peso alla nascita leggermente inferiore, ma questi risultati non sono stati confermati in studi su campioni più ampi ^(5, 6). L'interferone beta e il glatiramer acetato non sembrano alterare il numero di spermatozoi né esporre a chiari rischi ostetrici o neonatali, quindi di solito non ne viene consigliata la sospensione.

Terapie orali

Dimetilfumarato

Ci sono poche informazioni sulla sicurezza riproduttiva del dimetilfumarato nonostante una lunga

storia d'utilizzo; gli esteri dell'acido fumarico sono stati prescritti per il trattamento della psoriasi da più di 50 anni, principalmente in Germania. Gli studi sugli animali non suggeriscono che il farmaco riduca la fertilità; la somministrazione di dimetilfumarato a ratti maschi prima e durante l'accoppiamento non ha avuto effetti sulla fertilità anche ad alte dosi (almeno due volte quella raccomandata nell'uomo). Nei ratti è stata osservata un'iperplasia minima o lieve delle cellule interstiziali di Leydig del testicolo, ma senza alcun effetto sulla fertilità. Cambiamenti delle cellule di Leydig dovuti a farmaci sono molto comuni, ma hanno bassa rilevanza per l'uomo. In uno studio è stato dimostrato che il numero di spermatozoi non mobili era leggermente più alto nel gruppo trattato al dosaggio di 375 mg/kg rispetto al gruppo di controllo, ma questo dato risultava statisticamente non significativo tanto da essere considerato irrilevante ⁽⁷⁾. Nel *Periodic Safety Update* (PSUR) aggiornato a giugno 2017, relativo a 247.235 pazienti trattati con dimetilfumarato, corrispondenti a un'esposizione di 378.984 pazienti/anno, non sono risultate presenti segnalazioni in merito a disfunzioni sulla fertilità maschile.

Teriflunomide

La teriflunomide, originariamente etichettata come una sostanza con elevati effetti teratogeni, riporta in scheda tecnica che dovrebbe essere evitato l'uso negli uomini e nelle donne che intendono avere figli.

È stata rilevata a bassi livelli nel seme umano; tuttavia, studi sugli animali non mostrano prove che il farmaco influenzi negativamente la fertilità maschile o danneggi il DNA dello



sperma. Il rischio di tossicità embrio-fetale mediata dal trattamento con teriflunomide è considerato basso: infatti, si stima che con lo sperma possa essere trasferito nelle donne un quantitativo almeno 100 volte inferiore a quella di un'unica somministrazione orale di 14 mg. I risultati degli studi sugli animali, quindi, non hanno mostrato effetti sulla fertilità. Inoltre, dall'esperienza dei *trials* clinici registrativi emerge che gli esiti delle 22 gravidanze di *partner* di pazienti di sesso maschile erano coerenti con quelli della popolazione di controllo⁽⁸⁾. Tuttavia, per ridurre al minimo qualsiasi rischio potenziale, si raccomanda agli uomini che desiderano procreare di interrompere il trattamento e a sottoporsi alla procedura di eliminazione accelerata (colestiramina 8 g ogni 8 ore per 11 giorni o, in alternativa, 50 g di carbone attivo ogni 12 ore, per un periodo di 11 giorni).

Fingolimod

L'effetto di fingolimod sulla fertilità umana è sconosciuto. In studi su animali, il farmaco non ha avuto effetti sulla conta e la motilità degli sper-

matozoi o sulla fertilità in ratti maschi fino alla più alta dose testata (10 mg/kg). Negli studi autoradiografici, tuttavia, è stata osservata radioattività legata a fingolimod nelle ghiandole seminali del ratto, che indica un suo trasferimento nel liquido seminale. Pertanto, è ipotizzabile che un paziente di sesso maschile trattato, trasferisca fingolimod attraverso lo sperma ad una *partner* durante un rapporto sessuale. La quantità di fingolimod presente in 10 ml di eiaculato è stata stimata in 47,5 ng, cioè 10.000 volte inferiore alla dose orale quotidiana di 0,5 mg.

In conclusione, i risultati sperimentali hanno mostrato che le concentrazioni seminali di fingolimod che verrebbero trasferite a una donna durante un rapporto sessuale è talmente bassa che il conseguente rischio di danneggiare il feto attraverso questa via è considerato estremamente improbabile⁽⁹⁾.

Comunque, qualora si volesse sospendere il trattamento, va considerato che la terapia quando viene interrotta richiede circa due mesi per l'eliminazione completa, per cui i pazienti dovrebbero attendere al-

meno due mesi dopo la sospensione prima di tentare il concepimento.

Cladribina

La cladribina non ha influenzato la fertilità dei topi maschi, sebbene siano stati osservati effetti testicolari come riduzione di peso dei didimi e aumento del numero degli spermatozoi non mobili. La cladribina ha dimostrato di interferire con l'embriogenesi quando somministrata a topi gravidi e di essere teratogena nei topi e nei conigli, anche a seguito di trattamento riservato ai soli maschi. Gli effetti teratogeni osservati sono coerenti con i suoi meccanismi farmacologici. La cladribina causa la soppressione delle cellule che si dividono rapidamente, comprese le cellule testicolari, e interferisce con la sintesi del DNA e quindi potrebbero verificarsi effetti avversi sulla gametogenesi umana. Considerando la sua genotossicità, non possono essere esclusi effetti mediati dalla potenziale alterazione genetica delle cellule spermatiche⁽¹⁰⁾. Pertanto, i pazienti di sesso maschile devono prendere precauzioni per evitare una possibile gravidanza durante il trattamento e sono invitati a non concepire figli durante l'assunzione e per almeno 6 mesi dopo l'ultima dose.

Anticorpi monoclonali

Gli anticorpi monoclonali sono sempre più utilizzati nella terapia della SM. Tuttavia, l'esperienza e i dati sulla loro potenziale tossicità riproduttiva rimangono limitati. Una considerazione importante da fare è che i pazienti sottoposti a terapia con anticorpi monoclonali tendono ad essere gli stessi che presentano una malattia più aggressiva e quindi un'eventuale interruzione della terapia potrebbe portare a una grave

riattivazione. Pianificare il concepimento e la gravidanza in questi pazienti rappresenta una sfida in più.

Natalizumab

Natalizumab è un anticorpo monoclonale diretto contro il recettore per l'integrina $\alpha 4$ e poiché essa sembra essere potenzialmente coinvolta nella funzione riproduttiva, sono stati studiati gli effetti del farmaco sulla fertilità nei maschi di cavia. In questi animali il trattamento non ha avuto alcun effetto sugli spermatozoi, sul peso o sull'istologia del testicolo o dell'epididimo.

Natalizumab non ha influenzato la capacità dei maschi di cavia di fecondare le femmine. Sulla base di questi studi sugli animali, e del fatto che natalizumab è un anticorpo che difficilmente entra nei testicoli, non ci sono evidenti ragioni per raccomandare agli uomini di interrompere la terapia prima di procreare⁽¹¹⁾.

Alemtuzumab

L'alemtuzumab pone un rischio teorico per la fertilità maschile, dal momento che è un anticorpo monoclonale anti-CD52 espresso anche nel sistema riproduttivo maschile, compresi epididimo e vescicola seminale, sperma e liquido seminale. Negli studi sugli animali, però, il trattamento con alemtuzumab a dosi fino a 7 volte la dose giornaliera raccomandata per l'uomo non ha avuto alcun effetto sulla fertilità. Il numero di spermatozoi normali era ridotto del 10% rispetto ai controlli e la proporzione di sperma anormale era aumentata del 3%; tuttavia, questi cambiamenti sono risultati ininfluenti. Scarsi sono i dati clinici sull'uomo: in una piccola coorte di 13 pazienti è stato documentato che al basale e 1, 3 e

6 mesi dopo il trattamento non c'era evidenza di difetti nella motilità o morfologia dello sperma e nessun paziente aveva un numero di spermatozoi costantemente depresso^(12, 13). Anche se non ci sono dati sufficientemente adeguati sull'effetto di alemtuzumab sulla fertilità nell'uomo, si può ritenere che esso sia scarso; eventualmente può verificarsi una sub-infertilità reversibile.

Ocrelizumab

Ad oggi, nessuna informazione è stata pubblicata sulla sicurezza riproduttiva di ocrelizumab. Dati preclinici sulla fertilità maschile nelle scimmie *cynomolgus* non rivelano rischi particolari; gli indici di fertilità rilevati in questi animali, ai quali è stato somministrato a dosi corrispondenti ad una esposizione di almeno 150 volte quella prevista nei pazienti, non hanno evidenziato disfunzioni significative.

Rituximab

Il rituximab talvolta viene utilizzato come trattamento della SM. Negli studi sugli animali non sono state osservate infertilità e malformazioni congenite. In considerazione della lunga emivita, precauzionalmente viene eventualmente consigliata un'attesa di almeno 12 mesi dopo l'ultima assunzione prima del concepimento.

Immunosoppressori

Mitoxantrone e ciclofosfamide

Il mitoxantrone, talvolta usato nella SM, induce azoospermia correlata con la dose cumulativa e l'età all'esposizione e tende a migliorare spontaneamente dopo 3 o 5 mesi dall'interruzione.

Anche la ciclofosfamide induce nei pazienti di sesso maschile una di-

sfunzione gonadica con azoospermia, transitoria o permanente, nel 50-90% dei casi. Le cellule germinali sono vulnerabili a causa della loro alta attività mitotica.

Entrambi questi farmaci sono teratogeni negli animali e nell'uomo e pertanto sono controindicati in gravidanza; è necessario un periodo di 6 mesi dopo l'interruzione dei trattamenti prima del concepimento. La crioconservazione dello sperma è raccomandata prima di iniziare le terapie⁽¹⁴⁾.

Azatioprina

L'azatioprina è mutagena ma i rari studi andrologici non supportano alterazioni della fertilità. Sono stati pubblicati più di 1.000 casi di gravidanze da uomini trattati, ma non sono stati riportati effetti teratogeni. Tuttavia, anomalie cromosomiche sono state descritte su spermatozoi di soggetti di sesso maschile durante il trattamento e l'anno successivo alla sua interruzione⁽¹⁴⁾.

Metotrexate

I risultati degli studi differiscono per quanto riguarda l'effetto dannoso del metotrexate sulla spermatogenesi, comunque l'effetto sembra essere reversibile dopo 3 mesi di interruzione del trattamento. A causa del rischio mutageno, negli uomini è quindi consigliato di aspettare 3 mesi dopo aver interrotto il trattamento per concepire⁽¹⁴⁾.

Conclusioni

Negli ultimi decenni, i problemi legati alla gravidanza nella SM hanno avuto un interesse crescente. D'altra parte, le opzioni terapeutiche si sono ampliate e vengono iniziate sempre più precocemente per migliorarne l'efficacia.

Pertanto, la raccolta di informazioni sull'influenza delle terapie disponibili sulla fertilità anche maschile è importante per una corretta consulenza da fornire ai pazienti con SM. Per i "vecchi" farmaci immunomodulanti, interferone beta e glatiramer acetato, oramai ci sono dati crescenti sulla loro sicurezza.

Per gli altri farmaci le informazioni sono più limitate e per quanto riguarda dimetilfumarato, fingolimod, natalizumab e alemtuzumab non ci sono elementi che facciano pensare a ragionevoli effetti negati-

vi sulla fertilità maschile. Sebbene i nuovi dati siano favorevoli, si sconsiglia il concepimento in corso di terapia con teriflunomide che andrebbe sospesa provvedendo anche alla sua eliminazione accelerata. Per quanto attiene la cladribina si consiglia il concepimento almeno dopo sei mesi dalla sua ultima assunzione. Per l'ocrelizumab le informazioni sono ancora troppo limitate.

Gli immunosoppressori mitoxantrene e ciclofosfamide sono associati a ridotta fertilità, anche definitiva, tanto da consigliare la crioconserva-

zione dello sperma prima di iniziare tali trattamenti.

Inoltre, tutti gli immunosoppressori, compresi metotrexate e azatioprima, per una possibile tossicità riproduttiva, vanno sospesi precauzionalmente almeno 6 mesi prima del concepimento.

Va sempre ricordato che nella gestione della gravidanza bisogna propendere per una stabilizzazione della malattia, al fine di evitare che eventuali sospensioni terapeutiche comportino una riacutizzazione della patologia ⁽¹⁵⁾ ■

Bibliografia

1. Doshi A, Chataway J. "Multiple sclerosis, a treatable disease". *Clin Med*. 2017;17:530-6.
2. Vukusic S, Marignier R. "Multiple sclerosis and pregnancy in the treatment era". *Nat Rev Neurol*. 2015;11:280-9.
3. Safarinejad MR. "Evaluation of endocrine profile, hypothalamic-pituitary-testis axis and semen quality in multiple sclerosis". *J Neuroendocrinol*. 2008;20:1368-75.
4. Marck CH, Jelinek PL, Weiland TJ, et al. "Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic, disease and lifestyle characteristics: an international cross-sectional study". *BMC Neurol*. 2016;16:210.
5. Pecori C, Giannini M, Portaccio E, et al. "Paternal therapy with disease modifying drugs in multiple sclerosis and pregnancy outcomes: a prospective observational multicentric study". *BMC Neurol*. 2014;14:114.
6. Lu E, Zhu F, Zhao Y, et al. "Birth outcomes in newborns fathered by men with multiple sclerosis exposed to disease-modifying drugs". *CNS Drugs*. 2014;28:475-82.
7. Gold R, Philips JT, Havrdova E et al. "Delayed-release dimethylfumarate and pregnancy: preclinical studies and pregnancy outcomes from clinical trials and postmarketing experience". *Neurol Ther*. 2015;4:93-104
8. Kieseier BC, Benamor M. "Pregnancy outcomes following maternal and paternal exposure to teriflunomide during treatment for relapsing-remitting multiple sclerosis". *Neurol Ther*. 2014; 3(2):133-8.
9. David OJ, Berwick A, Pezous N et al. "Determination of seminal concentration of fingolimod and fingolimod-phosphate in multiple sclerosis patients receiving chronic treatment with fingolimod". *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2018;7:217-221
10. Cree BA. "Update on reproductive safety of current and emerging disease-modifying therapies for multiple sclerosis". *Mult Scler*. 2013;19:835-43
11. Wehner NG, Shopp G, Rocca MS et al. "Effects of natalizumab, an alpha-4 integrin inhibitor, on the development of Hartley guinea pigs". *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*. 2009;86:98-107.
12. Margolin D, Rizzo M, Smith G et al. "Alemtuzumab treatment has no adverse impact on sperm quality, quantity, or motility: A CARE-MS substudy". 2013 Presented at 21st World Congress of Neurology, September, Vienna, Austria.
13. Hale G. "CD52 (CAMPATH1)". *J Biol Regul Homeost Agents* 2001; 15: 386-391.
14. Leroy C, Rigot JM, Leroy M et al "Immunosuppressive drugs and fertility". *Orphanet J Rare Dis*. 2015;10:136
15. Fragoso YD, Adoni T, Brooks JFB et al. "Practical Evidence-Based Recommendations for Patients with Multiple Sclerosis Who Want to Have Children". *Neurol Ther*. 2018;7:207-232