

6. Fertilitet

Fertiliteten hos kvinner med inflammatorisk eller ikke inflammatorisk muskel eller leddsykdom er vist å ikke være signifikant forskjellig fra friske kvinner i en populasjonsbasert studie (1). En studie viste at kvinner med juvenil idiopatisk artritt (JIA) hadde normal fertilitet, men deres evne til å bli gravid i perioder var vesentlig redusert i forhold til friske kvinner (2). Dette hadde ingen klar sammenheng med seksualaktiviteten eller medisiner som pasientene hadde brukt eller brukte. Det var heller ingen forskjeller i gynekologiske problemer og sykehistorier. En god del kvinner med JIA hadde blitt frarådet å stifte familie på grunn av sykdommen. En studie har vist en redusert fekunditet (evne til konsepsjon) før debut av RA (3,4). Noen få studier (n=3) har vist redusert fertilitet hos kvinner med RA (5-7). Det er ikke funnet redusert fertilitet hos kvinner med Mb Bekhterev (8, 9). En nasjonal populasjonsbasert studie av kvinner med inflammatorisk revmatisk sykdom i Norge viste at de syke hadde færre barn enn kontrollene (10).

Hos kvinner med bindevevssykdommer er det funnet lett redusert fertilitet ved enkelte tilstander. SLE kvinner har en redusert fertilitet etter behandling med cytostatika og ved nyresvikt med høy kreatinin >300 (11,12). Redusert fertilitet har vært påvist hos kvinner med systemisk sklerose, også før diagnosen, i tidligere studier. Nyere studier viser tilnærmet normal fertilitet

En populasjonsbasert studie har vist at kvinner med bekkenløsning har hyppigere sekundær infertilitet (1). Fibromyalgi-kvinner hadde signifikant oftere tubeplastikk for å bli gravid. Tidligere studier har påpekt at det er en overrepresentasjon av forskjellige gynekologiske problemer hos kvinner med muskel og ledd sykdommer.

NSAID/COX-2 hemmere og reversibel infertilitet

Mange kvinner med revmatiske sykdommer bruker NSAID eller COX-2 hemmere. Beskjedne mengder kliniske data tilsier at NSAID- preparater inkludert COX-2 selektive preparater kan ha uheldige effekter på eggøsning og kvinnelig fertilitet (15). Behandling med NSAID preparater er forbundet med utvikling av luteinisert urupturert follikkel syndrom og sviktende befruktning. Dette kan diagnostiseres med gjentatte LH målinger og ultralyd. NSAID-indusert infertilitet er beskrevet flere ganger i litteraturen. Når medikamentet seponeres normaliseres ovulasjonen og ovulasjonsfrekvensen. Hos kvinner med revmatisk sykdom og fertilitetsproblemer må NSAID/COX-2 hemmere seponeres før videre utredning og behandling av infertiliteten (13,14,15).

Ovarieproteksjon ved cyklofosfamidebehandling

Cyklofosfamidbehandling kan føre til premature ovarian failure (POF). Den viktigste prediktive faktor for POF er alder ved diagnose og kummulativ dose med cyklofosfamide. Det er få studier som har sett på ovarieproteksjon ved cyklofosfamidebehandling. Disse viser kort oppsummert at man ikke har sett overieprotektiv effekt av p-piller, mens gonadotropin-releasing hormon agonist (GnRH-a) har vist positiv effekt i to studier. Teoretisk fundering for goserelins ovarieprotetive effekt er å skape pseudoprepubertal hormonstatus, og at gonadene da skal være mindre utsatt for alkylende cytostatika som cyklofosfamids toksiske effekter. Det er imidlertid ingen gode studier som har belyst hvilken effekt goserelinbehandlingen kan ha på SLE eller andre bindevevssykdommer. Det stilles spørsmålstegn ved om GnRH-a behandling kan medføre oppluss i sykdomsaktiviteten (11,12).

Menn, fertilitet og medikamenter

Menn med revmatisk sykdom som krever cytostatikabehandling bør seponere medikamentet minst 3 mnd. før konsepsjon. Dette gjelder metotrexate, cyclofosamid og chlorambucile. Menn som starter med behandling med cyclofosamid eller chlorambucile bør levere sæd til sædbanken før oppstart. Dette for å sikre senere reproduksjon ved en eventuell sterilitetsutvikling under behandling.

Det anbefales også å seponere salazopyrin og azathioprin før konsepsjon da disse preparatene kan nedsette spermieaktivitet og gi reversibel oligospermi.

Det foreligger ikke nok data til å konkludere med hvorvidt mykofenolatmofetil (CellCept) påvirker human mannlig fertilitet eller mannlig medierteratogen effekt. For å minimalisere en eventuell risiko ved planlagt farskap kan man seponere mykofenolatmofetil og vente til det er ute av kroppen og nye sædceller er ferdig modnet (inntil 9 måneder for mykofenolatmofetil). Halveringstiden kan forkortes med kolestyramininntak.

Rituximab eliminerer B-celler, men er ikke toksisk for andre celler. Menn kan derfor befrukte sine partnere også under behandlingen.

Det finnes lite dokumentasjon på effekt på mannlig fertilitet ved bruk av TNF-alfa-hemmere (20). Det er også dårlig dokumentert om mannens bruk av disse legemidlene før konsepsjon eller når kvinnen er gravid kan øke risikoen for skadelige effekter hos barnet. Generelt er det liten sannsynlighet for endret risiko for fosterskade ved paternal bruk av TNF-alfa-hemmere. En studie har undersøkt effekten av infliksimab på sædkvalitet (volum, motilitet, konsentrasjon, progresjon, antall bevegelige spermier og normale ovale former) hos ti pasienter med inflammatorisk tarmsykdom (IBD). Man fant at infliksimab muligens kunne redusere antall ovale former, men at det er uklart hvorvidt dette medfører redusert fertilitet (18,19). Andre teorier basert på at cytokiner i spermier har en ugunstig effekt på spermimotiliteten, har gått ut på at biologiske legemidler hvis de påvirker fertiliteten hos menn, vil ha en positiv effekt i stedet for en negativ.

Referanser :

1. Skomsvoll JF, Østensen M, Schei B. Reproduction in women reporting musculoskeletal disorders. *Scand J Rheumatol* 2000;29:103-7.
2. Østensen M, Almberg K, Koksvik HS. Sex, reproduction, and gynecological disease in young adults with a history of juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27:1783-7.
3. Nelson JL, Østensen M. Pregnancy and Rheumatoid arthritis. *Rheum Dis Clin North Am* 1997; 23:195-212.
4. Nelson JL, Koepsell TD, Dugowson CE, Voigt LF, Daling JR, Hansen JA. Fecundity before disease onset in women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993;36:7-14.
5. Del Junco DJ: The relationship between rheumatoid arthritis and reproductive function (thesis). University of Texas, Houston, 1988.
6. McHugh NJ, Reilly PA, McHugh LA. Pregnancy outcome and autoantibodies in connective tissue disease. *J Rheumatol* 1989; 16:42-6.
7. Kay A, Bach F. Subfertility before and after the development of rheumatoid arthritis in women. *Ann Rheum Dis* 1965; 24:169-73.
8. Østensen M, Romberg O, Husby G. Ankylosing spondylitis and motherhood. *Arthritis Rheum* 1982; 25:140-3.

9. Østensen M, Østensen H. Ankylosing spondylitis - the female aspect. *J Rheumatol* 1998; 25:120-4.
10. Skomsvoll JF, Østensen M, Baste V, Irgens LM. Number of births, interpregnancy interval and subsequent pregnancy rate after a diagnosis of inflammatory rheumatic disease in Norwegian women. *J Rheumatol* 2001;28:2310-4.
11. Slater CA, Liang MH, McCune JW. Preserving ovarian function in patients receiving cyclophosphamide. *Lupus* 1999; 8: 3-10.
12. Katsifis GE, Tzioufas AG. Ovarian failure in systemic lupus erythematosus patients treated with pulsed intravenous cyclophosphamide. *Lupus* 2004; 13: 673-8.
13. Østensen M, Østensen H. Safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs in pregnant patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 1996; 23:1045-9.
14. Østensen M, Skomsvoll JF. Anti-inflammatory pharmacotherapy during pregnancy. *Expert Opin Pharmacother*. 2004; 5(3):571-80.
15. Skomsvoll JF, Rødevand E, Koksvik HS, Salvesen KA, von Düring V, Rygnestad T, Østensen M. [Reversible infertility from nonsteroidal anti-inflammatory drugs]
16. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125(11):1476-8.
17. Skomsvoll JF, Wallenius M, Koksvik HS, Rødevand E, Salvesen KA, Spigset O, Kvien TK. Drug insight: Anti-tumor necrosis factor therapy for inflammatory arthropathies during reproduction, pregnancy and lactation. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(3):156-64.
18. NM Janssen, MS Genta. The effects of immunosuppressive and anti-inflammatory medications on fertility, pregnancy and lactation. *Arch intern med* 2000; 160, Mar 13: 610-19.
19. Mahadevan U, Terdiman JP et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11(4): 395-9.
20. Østensen M et al. Update on safety during pregnancy of biological agents and some immunosuppressive anti-rheumatic drugs. *Rheumatology* 2008; 47:28-31.