

## Risico's van geneesmiddelen bij mannen met kinderwens □

- Bepaalde geneesmiddelen, zoals finasteride en SSRI's, kunnen de spermakwaliteit beïnvloeden. Dit is meestal reversibel na stopzetting van de behandeling.
- Beperkt onderzoek wijst niet op een verhoogd teratogeen risico van geneesmiddelen gebruikt door de vader in de periode vlak voor de conceptie, behalve mogelijk bij valproaat. Recent onderzoek suggereert bij gebruik van valproaat een verhoogd risico op neurologische ontwikkelingsstoornissen.
- Er is bij geneesmiddelen die gebruikt worden door de man na de conceptie én gekend teratogeen zijn geen invloed te verwachten op de zwangerschap of het ongeboren kind omwille van de te verwaarlozen hoeveelheid medicatie in het semen.

Er is relatief veel onderzoek over het effect van geneesmiddelengebruik tijdens de zwangerschap op de moeder en het ongeboren kind. Maar er is veel minder informatie beschikbaar over medicatiegebruik bij de vruchtbare man. In dit artikel bekijken we de invloed van veelgebruikte medicatie (met uitzondering van cytotoxische geneesmiddelen) op de vruchtbaarheid van de man en op het teratogene risico bij inname vóór en na conceptie. Hiervoor baseren we ons op een overzichtspagina uit één van onze standaardbronnen voor zwangerschap: Lareb<sup>1</sup>.

### Invloed op de kwaliteit van het sperma

Het is vanuit onderzoek gebleken dat een beperkt aantal geneesmiddelen invloed zou hebben op de spermatogenese. In dit overzicht bespreken we enkel de specialiteiten die ook vermeld worden in de overzichtspagina op Lareb<sup>1</sup>.

### Finasteride en dutasteride

Langdurig gebruik van finasteride (ook in de lage doses als off-label bij alopecie) én dutasteride (SKP) is geassocieerd met verminderde sperma hoeveelheid en motiliteit. Bij mannen met een reeds verminderde zaadkwaliteit, is gebruik van finasteride en dutasteride dus mogelijk geassocieerd met een verminderde fertiliteit. Er zijn echter geen studies waarbij fertiliteit zelf als eindpunt onderzocht werd. Deze gevolgen zijn reversibel na stopzetten van de medicatie<sup>2</sup>.

### SSRI's

Gebruik van SSRI's is geassocieerd met negatieve invloed op de kwaliteit van sperma (spermaconcentratie, motiliteit en morfologie). Deze gevolgen zijn reversibel na het stopzetten van de medicatie. In sommige bronnen wordt aangeraden om bij fertiliteitsproblemen de spermakwaliteit te controleren en de inname van SSRI's te staken indien mogelijk<sup>3</sup>.

### Medicatie voor ADHD

Ondanks het feit dat er aanwijzingen zijn dat amfetamines geassocieerd zijn met een negatieve invloed op de spermakwaliteit, zijn er geen gegevens of dit ook geldt voor dexamfetamine. Voor methylfenidaat zijn de gegevens geruststellend<sup>4</sup>.

### TNF remmers

Infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, etanercept en golimumab zijn TNF-remmers. TNF-remmers reguleren verschillende processen die essentieel zijn tijdens de spermatogenese, waardoor er theoretisch een negatief effect op de spermatogenese kan vermoed worden. De klinische gegevens wijzen tot nu toe niet op een effect op de spermakwaliteit bij gebruik van TNF-remmers<sup>5</sup>.

### Sulfasalazine

Gebruik van sulfasalazine is geassocieerd met oligospermie en onvruchtbaarheid. Deze gevolgen zijn reversibel na het stopzetten van de medicatie en herstellen zich binnen 2 à 3 maanden na behandeling (SKP).

### **Sirolimus**

Gebruik van sirolimus is geassocieerd met een negatieve invloed op de kwaliteit van sperma. In de meeste gevallen zijn deze gevolgen reversibel na het stopzetten van de medicatie (SKP).

### **Teratogeen risico vóór conceptie**

Er is slechts beperkt onderzoek gedaan naar het teratogene risico van geneesmiddelen gebruikt door de vader in de periode vlak voor de conceptie. Hoewel de meeste studies geruststellende bevindingen presenteren met betrekking tot dit risico, wijst een recente studie op een potentieel teratogeen effect bij het gebruik van valproaat (zie verder).

De beperkte invloed van sperma op het teratogene risico kan worden verklaard doordat alleen onbeschadigde zaadcellen in staat zijn om een zwangerschap tot stand te brengen. In het geval van bevruchting met een beschadigde zaadcel, leidt dit waarschijnlijk tot een vroegtijdige miskraam. Bovendien is het essentieel op te merken dat de ontwikkeling van een zaadcel tot ejaculatie een cyclus van minder dan 3 maanden beslaat, wat concreet betekent dat blootstelling aan schadelijke stoffen meer dan 3 maanden geleden minder significant is. Toch vermeldt Lareb enkele signalen die opvolging verdienen<sup>1</sup>.

### **Methotrexaat**

Uit dieronderzoek blijkt methotrexaat genotoxisch te zijn, maar studies bij de mens tonen geen verhoogd risico op nadelige effecten op de zwangerschap en het ongeboren kind waarbij de vader drie maanden voor conceptie methotrexaat gebruikte. Desondanks worden in de bijsluiter én SKP voorzorgsmaatregelen genoemd, zoals anticonceptiegebruik tijdens en tot 3 maanden na de behandeling<sup>6</sup>.

### **Azathioprine en purine-analogen**

Verschillende onderzoeken tonen geen verhoogd risico op nadelige effecten op de zwangerschap en het ongeboren kind wanneer de vader drie maanden voor conceptie azathioprine of mercaptopurine gebruikte. In de bijsluiter én de SKP staat desondanks het advies om tijdens en tot 3 maanden na de behandeling anticonceptie te gebruiken uit voorzorg<sup>7</sup>.

### **Valproaat**

In een studie van de fabrikant werd een mogelijk verhoogd risico gezien op ontwikkelingsstoornissen bij kinderen van vaders die valproaat 3 maanden voor de conceptie gebruikt hadden. Dit risico zou 5% zijn, ten opzichte van 3% bij kinderen waarvan de vader lamotrigine of levetiracetam had gebruikt. Op basis van deze studie kan er niet bepaald worden of dat er een causaal verband is. Het Europees geneesmiddelbewakingscomité (PRAC) heeft op basis van deze gegevens toch enkele risico-beperkende maatregelen geformuleerd (Folia mei 2024).

### **Mycofenolzuur**

Uit dieronderzoek blijkt mycofenolaat genotoxisch te zijn. In de SKP adviseert men bijgevolg tijdens de behandeling het gebruik van voorzorgsmaatregelen: seksueel actieve mannelijke patiënten of hun vrouwelijke partners moeten anticonceptie gebruiken tijdens behandeling van de mannelijke patiënt en gedurende ten minste 90 dagen na beëindiging van de behandeling met mycofenolaatmofetil.

### **Invloed op het risico op aangeboren afwijkingen na conceptie**

De hoeveelheid geneesmiddel, met bewezen teratogeen effect bij de vrouw, dat in sperma wordt teruggevonden, is zeer laag. De concentratie die door de coïtus bij het kind zou kunnen komen is

daardoor zo laag, dat er geen teratogene of toxische effecten te verwachten zijn. Voor de meeste geneesmiddelen is het niet noodzakelijk om een condoom te gebruiken nadat de conceptie heeft plaatsgevonden. Echter, bij 5-alfa-reductaseremmers (finasteride en dutasteride) wordt in de SKP aanbevolen om voorzorgsmaatregelen te nemen en blootstelling aan de zwangere vrouw zoveel mogelijk beperken door het gebruik van een condoom. Ook voor deze middelen is de concentratie in het sperma zo laag dat er geen teratogene of toxische effecten worden verwacht<sup>1,2</sup>.

## Bronnen

- 1 Lareb. Achtergrond informatie over geneesmiddelgebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.
- 2 Lareb. Finasteride gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.
- 3 Lareb. SSRI gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.
- 4 Lareb. Methylfenidaat en dexamfetamine gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.
- 5 Lareb. TNF alfablokker gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.
- 6 Lareb. Methotrexaat gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.
- 7 Lareb. Thiopurine gebruik door de man met kinderwens. Laatst geraadpleegd op 12/03/2024.

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.