

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Klinikum Großhadern
Direktor: Prof. Dr. med. Christian Stief

Der Einfluss von Arzneimitteln auf die männliche Fertilität

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sina Vanessa Pompe
geb. Heintz

aus
Freudenstadt

2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Armin Becker

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Christoph Auernhammer
Prof. Dr. med. Christian Dannecker

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Matthias Trottmann
Dr. rer. biol. hum. Dorothea Strobach

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 13. März 2017

„In der Wissenschaft gibt es nie ein Erreichen des Ziels.

In der Wissenschaft gibt es nur Etappenziele.“

~ Henning M. Beier ~

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Infertilität	1
1.1.1 Definition	1
1.1.2 Infertilität in Deutschland	1
1.1.3 Bedeutung der Subfertilität in der Beratung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch	2
1.2 Das Spermogramm als Hinweis auf eine eingeschränkte Fertilität	3
1.3 Ätiologie der männlichen Infertilität	5
1.3.1 Männliche Infertilität als multifaktorielles Geschehen	5
1.3.1.1 Andrologische Krankheitsbilder	6
1.3.1.2 Beeinflussung der männlichen Fertilität durch Lebensstil und Umwelt	8
1.3.1.3 Systemische Erkrankungen und Infertilität	8
1.3.2 Arzneimittel als Ursache für männliche Infertilität	10
1.4 Arzneimittelkonsum von Männern mit Kinderwunsch	14
1.4.1 Problematik zeugungsfähiges Alter	14
1.4.2 Nationale Daten zum Arzneimittelkonsum	14
1.4.3 Internationale Daten zum Arzneimittelkonsum	16
2 Fragestellung	18
3 Methoden	19
3.1 Setting	19
3.2 Retrospektive Analyse des Arzneimittelkonsums von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch	19
3.2.1 Patientenkollektiv	19
3.2.2 Datenerfassung	20
3.2.3 Einteilung der eingenommenen Arzneimittel nach ATC-Code	21
3.2.4 Angaben zur Beeinflussung der Fertilität und der Sexualfunktion des Mannes durch Arzneimittel in Standardquellen	22
3.2.5 Auswahl der Standardquellen	23
3.2.5.1 Nationale Quelle – Fachinformation	23
3.2.5.2 Internationale Quelle – Online-Datenbank Facts & Comparisons	24
3.2.6 Übersicht „Beeinflussung der Fertilität und der Sexualfunktion des Mannes durch Arzneimittel“	25

3.3 Retrospektive Analyse der Spermioogramme von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch	26
3.3.1 Assoziation von Spermioogrammparametern und spezifischen Patientencharakteristika	26
3.3.1.1 Allergische Erkrankungen	26
3.3.1.2 Schilddrüsenfunktion	27
3.3.2 Retrospektive Analyse von Spermioogrammparametern und Risikofaktoren inklusive der Arzneimitteltherapie	27
3.3.2.1 Patientenkollektiv	27
3.3.2.2 Datenerfassung	28
3.3.2.3 Statistische Auswertung	29
3.4 Prospektive Studie: Optimierung der männlichen Fertilität durch Medikationsanalyse	30
3.4.1 Definition Medikationsanalyse	30
3.4.2 Studienpopulation	30
3.4.3 Studienablauf	31
3.4.3.1 Patientenbefragung	31
3.4.3.2 Datenerfassung	31
3.4.3.3 Bewertung des potenziellen Risikos durch Arzneimittel	31
3.4.3.4 Information des Patienten und des überweisenden Arztes	32
3.4.3.5 Erneute Befragung des Patienten	32
4 Ergebnisse	33
4.1 Retrospektive Analyse der Arzneimittelaufnahme von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch	33
4.1.1 Patientencharakteristika	33
4.1.1.1 Arzneimittelaufnahme nach Alter	34
4.1.1.2 Hypogonadismus/Testosteronsubstitution	35
4.1.1.3 Allergiker/Antiallergische Arzneimitteltherapie	35
4.1.2 Klassifikation der eingenommenen Arzneimittel nach ihrem ATC-Code	36
4.1.3 Beeinflussung der männlichen Sexualfunktion durch Arzneimittel	37
4.1.4 Beeinträchtigung der männlichen Fertilität durch Arzneimittel	42
4.2 Retrospektive Analyse der Spermioogramme von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch	46
4.2.1 Assoziation von Spermioogrammparametern und spezifischen Patientencharakteristika	46
4.2.1.1 Assoziation Spermienqualität – allergische Erkrankungen/Antiallergika	46
4.2.1.2 Assoziation Spermienqualität – Schilddrüsenfunktion	47

4.2.2 Retrospektive Analyse von Spermogrammen und Risikofaktoren inklusive der Arzneimitteltherapie	49
4.2.2.1 Patientencharakteristika	49
4.2.2.2 Spermogrammparameter nach Risikofaktoren	50
4.2.2.3 Quantifizierung der Risikofaktoren über die Odds Ratio	54
4.2.2.3.1 Risikofaktoren für eine nach WHO 5 th edition eingeschränkte Spermienqualität	54
4.2.2.3.2 Risikofaktoren für eine Azoospermie nach WHO 5 th edition	56
4.2.2.4 Zusammenhang Spermogrammparameter/Arzneimittleinnahme	58
4.2.2.5 Verbesserung von Spermogrammparametern	61
4.3 Prospektive Studie: Optimierung der männlichen Fertilität durch Medikationsanalyse	62
4.3.1 Patientencharakteristika	62
4.3.2 Studienablauf	72
4.3.3 Pharmazeutischen Beratung: Information von Patient und Arzt	73
4.3.4 Pharmazeutische Intervention – Umstellungs- und Absetzempfehlungen	74
4.3.5 Follow-Up	79
5 Diskussion	81
5.1 Arzneimittelkonsum als modifizierbarer Risikofaktor bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch	81
5.1.1 Arzneimittelkonsum in der Studienpopulation	81
5.1.2 Alter und Kinderwunsch	82
5.1.3 Beeinträchtigung von männlicher Fertilität und Sexualfunktion durch Arzneimittel	83
5.1.4 Qualität von Daten zur Reproduktionstoxikologie	85
5.1.5 Diskussion spezifischer Arzneimittelgruppen	87
5.1.5.1 Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem (ATC N)	87
5.1.5.2 Nicht-steroidale Antirheumatika (ATC M01/N02)	88
5.1.5.3 Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (ATC L)	89
5.1.5.4 Arzneimittel mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System (ATC C)	90
5.1.5.5 Antihistaminika (ATC R06)	91
5.1.5.6 Schilddrüsentherapeutika (ATC H03)	92
5.1.5.7 Antibiotika (ATC J01)	93
5.1.5.8 Androgene (ATC G03B)	94
5.1.5.9 Vitaminpräparate (ATC V)	95
5.1.6 Detaillierte Arzneimittelanamnese in der andrologischen Untersuchung	96

5.2 Der Arzneimittelkonsum als Risikofaktor für Spermiogrammveränderungen	97
5.2.1 Beurteilung von Spermiogrammen in der Praxis	97
5.2.2 Andrologische Risikofaktoren	98
5.2.3 Arzneimittelleinnahme als Risikofaktor	100
5.2.4 Normozoospermie unter Arzneimitteltherapie	101
5.2.5 Angaben zur Beeinträchtigung der Spermienqualität durch Arzneimittel	102
5.3 Prospektive Optimierung der männlichen Fertilität durch Medikationsanalyse	103
5.3.1 Der Arzneimittelkonsum in der multifaktoriellen Ätiologie der männlichen Infertilität	103
5.3.2 Mutagenität von Arzneimitteln	104
5.3.3 Klinische Bedeutung der Medikationsanalyse in der Beratung von Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch	106
6 Zusammenfassung	108
7 Referenzen	110
8 Anhang	125
8.1 Klassifikation der eingenommenen Arzneimittel nach ihrem ATC-Code	126
8.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die männliche Fertilität und Sexualfunktion	129
8.3 Spermiogrammparameter bei Arzneimittelleinnahme	145
8.4 Arzneimittelerfassungsbogen	148
8.5 Veröffentlichungen zur Dissertation	150
8.5.1 Poster und Kurzvorträge	150
8.5.2 Publikation im Journal Pharmacoepidemiology & Drug Safety	151
8.5.3 Publikation im European Journal of Hospital Pharmacy	152
Tabellen- und Abbildungsverzeichnis	153
Abkürzungsverzeichnis	155
Eidesstattliche Versicherung	157
Danksagung	158

1 Einleitung

1.1 Infertilität

1.1.1 Definition

Nach der klinischen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) spricht man von Infertilität, Unfruchtbarkeit oder auch Sterilität, wenn bei regelmäßigem, ungeschütztem Geschlechtsverkehr über ein Jahr keine Schwangerschaft eintritt [1,2]. In Deutschland hat sich der Gebrauch des Begriffes Infertilität zunehmend durchgesetzt [3].

Die demographische Definition der Infertilität unterscheidet sich von der klinischen Definition hinsichtlich der zugrunde gelegten Zeitdauer: Tritt innerhalb von fünf Jahren trotz der Möglichkeit schwanger zu werden (d.h. regelmäßiger, ungeschützter Geschlechtsverkehr) keine Schwangerschaft ein oder kommt es zu einer Fehlgeburt, spricht man nach demographischer Definition von Infertilität [4].

Die epidemiologische Definition der Infertilität bezieht sich auf Frauen im Alter von 15 bis 49 Jahren, die trotz des Risikos schwanger zu werden (d.h. nicht schwanger, sexuell aktiv, nicht verhütend oder stillend) innerhalb von zwei Jahren nicht über eine erfolgreich eingetretene Schwangerschaft berichten können [4].

Sowohl von Fachgesellschaften wie der European Association of Urology (EAU) [5] als auch in Standardwerken der Andrologie [3] wird die klinische Definition der Infertilität zugrunde gelegt.

1.1.2 Infertilität in Deutschland

Eine Studie des Allensbach-Instituts aus dem Jahr 2006 zeigt, dass ca. 6,1 Millionen Menschen in Deutschland im Alter zwischen 25 und 59 Jahren (17% dieser Altersgruppe) ungewollt kinderlos sind, obwohl sie einen Partner bzw. eine Partnerin haben um eine Familie zu gründen und dies seit mindestens einem Jahr versuchen (primäre Infertilität). Weitere 19% hätten sich weitere Kinder gewünscht (sekundäre Infertilität). Dies entspricht insgesamt 36%, also ca. einem Drittel der 25- bis 59-jährigen Männer und Frauen in Deutschland [6].

Nach Angaben der Kölner Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung ist jede siebte Partnerschaft davon betroffen, dass trotz ungeschützten, konzeptionsoptimierten Geschlechtsverkehrs keine Schwangerschaft eintritt [6]. Andere Paare verschieben ihren Kinderwunsch zeitlich so

weit nach hinten, dass sich aus einer zunächst gewollten eine ungewollte Kinderlosigkeit entwickelt. Die zugrundeliegenden medizinischen und biologischen Störungen verteilen sich mit jeweils 30-35% etwa zu gleichen Teilen auf Männer wie auf Frauen. Je nach Quelle variieren die genauen Zahlen [3,6-8]. In etwa 20% der Fälle liegen fertilitätseinschränkende Faktoren bei beiden Partnern vor [7]. Bei ca. 15% der Paare lässt sich keine Ursache für die Infertilität feststellen [3,7]. Dies zeigt, dass bei bis zur Hälfte der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch auch beim Mann Störungen vermutet werden müssen [3].

1.1.3 Bedeutung der Subfertilität in der Beratung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch

Bei der Klassifikation der Infertilität ist ebenfalls die Möglichkeit der Subfertilität zu beachten. Subfertilität bedeutet, dass grundsätzlich die Fähigkeit erhalten sein kann, ein Kind zu zeugen/bekommen, jedoch zum Beispiel mit einem anderen Partner. Störungen der Fortpflanzungsfähigkeit können jahrelang latent bestehen und erst evident werden, wenn ein Paar einen konkreten Kinderwunsch hat. Die möglicherweise eingeschränkten reproduktiven Funktionen des einen Partners können dann durch entsprechende Störungen des anderen Partners zu Tage treten [3].

Daraus lassen sich Interdependenzen männlicher und weiblicher reproduktiver Funktionen ableiten, die in **Abbildung 1** schematisch dargestellt sind.

Abbildung 1: Interdependenzen männlicher und weiblicher reproduktiver Funktionen (modifiziert nach Nieschlag et al. (2009) [3])

Männliche reproduktive Funktionen	optimal	3	2	1
	eingeschränkt	5	4	2
	fehlend	5	5	3
		fehlend	eingeschränkt	optimal
		Weibliche reproduktive Funktionen		

Paare der *Gruppe 1* (beide Partner mit optimalen Funktionen) werden keinen unerfüllten Kinderwunsch haben. Bei den Paaren der *Gruppe 2* werden die suboptimalen Funktionen des einen Partners wahrscheinlich in vielen Fällen durch die optimalen Funktionen des anderen kompensiert. In *Gruppe 3* konzentriert sich die Behandlung auf einen der beiden Partner. In den *Gruppen 4 und 5* sollten beide Partner behandelt werden.

Vom Vorschlag, ganz auf den Begriff Infertilität zu verzichten und ihn durch fünf Fertilitätsgrade von 0 bis 4 zu ersetzen, wurde bisher abgesehen. Dabei würde 0 eine normale Fertilität und 4 absolute Infertilität bedeuten. Diese Klassifikation hat sich nicht durchgesetzt, da es kaum klare Kriterien gibt, zugrunde liegende Fertilitätschancen exakt in Prozent auszudrücken [9].

Zur Beurteilung der Auswirkungen eingeschränkter reproduktiver Funktionen ist zu beachten, dass bei einem normal fertilen jungen Paar der *Gruppe 1* (s. **Abbildung 1**), das eine Schwangerschaft plant, diese bei etwa 75% der Paare innerhalb von drei Monaten eintritt [10]. Bei unselektierten Paaren, bei denen es zu einer Schwangerschaft kommt, entstehen 70% innerhalb der ersten sechs und 90% innerhalb der ersten 12 Monate ungeschützten, konzeptionsoptimierten Geschlechtsverkehrs [11]. Die Anzahl der Paare, die auf Grund eines unerfüllten Kinderwunsches Beratung suchten, stieg in den letzten Jahrzehnten stetig und betrifft in etwa 10-15% der sexuell aktiven Bevölkerung [12].

Da bei ca. der Hälfte der Paare mit ungewollter Kinderlosigkeit auch Ursachen auf Seiten des Mannes gefunden werden, muss davon ausgegangen werden, dass etwa acht bis neun Prozent aller Männer in Deutschland im Laufe ihres Lebens mit dem Problem der Störung ihrer Zeugungsfähigkeit konfrontiert werden [6]. Addiert man die Männer mit erneutem Kinderwunsch, liegt man bei fast 20%. Damit liegt die Prävalenz der Infertilität des Mannes deutlich über der des Diabetes mellitus (Typ 1 und 2: 8,2% in Deutschland (2009) [13]), der oft als Volkskrankheit beschrieben wird.

1.2 Das Spermogramm als Hinweis auf eine eingeschränkte Fertilität

Der Prozess der Spermatogenese beginnt mit der Teilung von Stammzellen und endet in der Bildung von Spermien. Die Dauer des spermatogenetischen Zyklus schwankt bei Säugetieren je nach Spezies. Beim Menschen beträgt die Gesamtdauer der Spermatogenese mindestens 64 Tage [3]. Neuere Untersuchungen postulieren einen Zeitraum von 74 Tagen [14,15].

Das Spermogramm ist das Ergebnis einer Ejakulatanalyse und dient als Basisdiagnostik zur Beurteilung der männlichen Fertilität [5,16].

Viele Faktoren beeinflussen die intraindividuelle Variabilität des Ejakulats. Deswegen ist es nicht ratsam, eine auffällige Ejakulatqualität nur anhand einer Probe zu charakterisieren. Auf der Grundlage von zwei bis drei Proben lassen sich aussagekräftige Durchschnittsdaten erheben. Diese Proben werden nach mindestens zwei und maximal sieben Tagen sexueller Abstinenz durch

1 Einleitung

Masturbation gewonnen und nach dem Laborhandbuch der WHO analysiert [2]. **Tabelle 1** zeigt, welche Parameter gemäß WHO ermittelt werden.

Tabelle 1: Referenzwerte der 5. Perzentile der Parameter der Spermogramm-Diagnostik gem. WHO 2010, 5th edition [2]

Parameter	Untere Referenzwerte (95% CI)
Ejakulatvolumen	1,5 ml (1,4-1,7)
Spermienkonzentration	15 Mio./ml (12-16)
Spermiengesamtzahl	39 Mio./Ejakulat (33-46)
Spermienmotilität <ul style="list-style-type: none">gesamt (progressive + nicht-progressive Motilität)progressive Motilität	<ul style="list-style-type: none">40% (38-42)32% (31-34)
Spermienmorphologie	4% normale Formen (3,0–4,0)

CI: Konfidenzintervall

Zur Beurteilung des Spermogramms hat die WHO die in **Tabelle 2** aufgeführte Nomenklatur festgelegt.

Tabelle 2: WHO-Nomenklatur zur Spermogramm-Beurteilung [2]

Klassifikation	Parameter
Normozoospermie	den Referenzwerten entsprechende („normale“) Ejakulatparameter
Oligozoospermie	< 15 Mio. Spermien/ml
Asthenozoospermie	< 32% progressiv bewegliche Spermien
Teratozoospermie	< 4% morphologisch normale Spermien
Oligoasthenoteratozoospermie (OAT-Syndrom)	Kombination aus zu niedriger Konzentration, unzureichender Beweglichkeit und vermindertem Anteil normaler Morphologie der Spermien
Azoospermie	Keine Spermien im Ejakulat
Aspermie	kein Ejakulat

Folgende kritische Punkte sind bei der Beurteilung des SpermioGRAMMS zu beachten [17]:

- Schwankungen der Ejakulatqualität sind über die Zeit normal und unter Umständen sehr ausgeprägt. Bei einem auffälligen SpermioGRAMM ist mindestens eine zweite Ejakulatuntersuchung nötig.
- Eine Prognose bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist mittels SpermioGRAMM – mit der Ausnahme der Azoospermie – nicht möglich.
- Altersabhängige Referenzwerte gibt es nicht.

Eine eingeschränkte Spermienqualität kann Ursache eines unerfüllten Kinderwunsches sein und einen Hinweis auf eine Störung der Spermatogenese oder des Spermientransports geben.

1.3 Ätiologie der männlichen Infertilität

1.3.1 Männliche Infertilität als multifaktorielles Geschehen

Die Ätiologie der männlichen Infertilität ist komplex. Sie ist schwer zu definieren, da die männliche Infertilität eine polygene multifaktorielle Krankheit mit einem heterogenen Phänotyp darstellt [18].

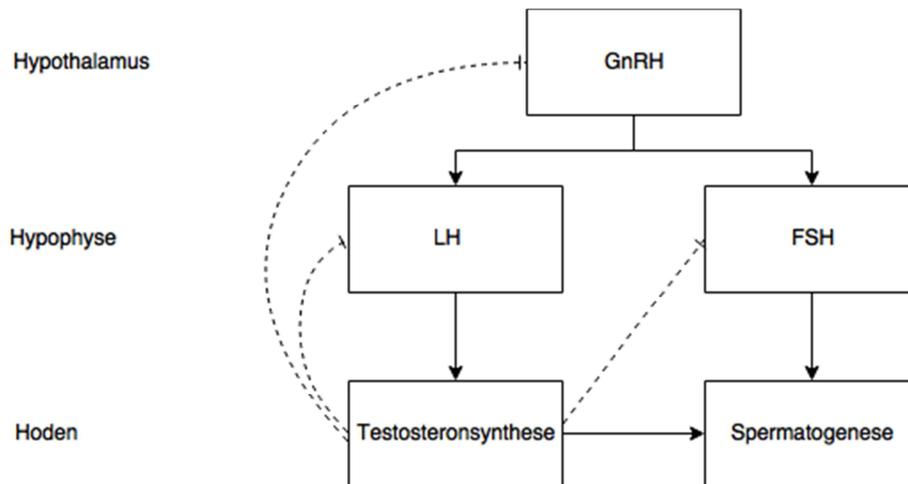
Die Ursachen für männliche Infertilität können auf verschiedenen Ebenen lokalisiert sein [3]:

- Hoden,
- ableitende Samenwegen oder akzessorische Geschlechtsdrüsen,
- Störungen der Samendeposition,
- Hypothalamus oder Hypophyse,
- Zielorgane der Androgene.

Abbildung 2 zeigt die Freisetzung der Sexualhormone über die Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse.

Die Sexualhormone spielen eine entscheidende Rolle bei der endokrinen Funktion des Hodens und der Spermatogenese. Allgemeine oder systemische Erkrankungen können sich auf allen Ebenen auf Gonadenfunktion und Fertilität auswirken. Toxine und Umweltfaktoren sind in ihrer Bedeutung für die Fertilität noch kaum definitiv erfasst und bedürfen weitergehender Forschung. Der Lebensstil und psychische Faktoren spielen ebenfalls eine große Rolle, wenn sie nicht sogar selbst Ursache der Fertilitätsstörung sind [3].

Abbildung 2: Hormonelle Steuerung der Hodenfunktion (modifiziert nach Nieschlag et al. (2009) [3])



Das hypothalamische gonadotropinfreisetzende Hormon (GnRH) steuert die Synthese und Sekretion der beiden hypophysären Hormone, dem luteinisierenden Hormon (LH) und dem follikelstimulierenden Hormon (FSH). Zwischen den Samenkanälchen (Tubuli seminiferi) des Hodens liegen die Leydig-Zellen, die unter dem Einfluss von LH das Testosteron synthetisieren und sezernieren. Testosteron wirkt stimulierend auf die Keimzellreifung in den Tubuli seminiferi. FSH wirkt direkt auf die Tubuli seminiferi und steuert zusammen mit Testosteron die Spermato-genese über die somatischen Sertoli-Zellen. Testosteron wirkt in einem negativen Feed-Back-Mechanismus hemmend auf die Ausschüttung von GnRH, LH und FSH [3].

1.3.1.1 Andrologische Krankheitsbilder

Tabelle 3 zeigt die prozentuale Verteilung der Diagnosen von Patienten eines reproduktionsmedizinischen Instituts auf Basis der klinischen Datenbank Androbase [3,5]. Bei Vorliegen von mehreren Erkrankungen wurde hier jeweils nur die führende Diagnose erfasst.

Bis heute wird bei bis zu jedem dritten Mann eine idiopathische Infertilität beschrieben [3,5]. Bei dieser Patientengruppe kann keine klare Ursache für deren Fertilitätsstörung identifiziert werden. Aller Wahrscheinlichkeit nach stellen diese Patienten eine sehr heterogene Gruppe dar.

Teilt man die männlichen Fertilitätsstörungen nach therapeutischen Möglichkeiten ein, wird deutlich, dass bei vielen Krankheitsbildern eine rationale bzw. präventive Therapie möglich ist. Eine kausale Therapie ist nicht möglich, wenn der Infertilität beispielsweise ein Sertoli-Cell-Only-Syndrom (SCO-Syndrom) zu Grunde liegt. Die Tubuli seminiferi weisen dann außer Sertoli-Zellen keine (totales SCO-Syndrom) bzw. nur eine verminderte Anzahl an Keimzellen (fokales SCO-Syndrom) auf. Diese

Diagnose wird bei Azoospermiepatienten nach Hodenbiopsie gestellt. In diesen Fällen ist eine testikuläre Spermienextraktion (TESE) der fokalen Areale mit einer zumindest qualitativ intakten Spermatogenese die einzige rationale Therapie [19,20].

Tabelle 3: Prozentuale Verteilung der Diagnosen von 12945 Patienten auf Basis der Klinischen Datenbank Androbase

Diagnosen		Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch (n= 12.945)
Alle		100%
Infertilität bekannter (möglicher) Ursache		42,6
	Lageanomalie der Testes (früher/aktuell)	8,4
	Varikozele	14,8
	Infektion	9,3
	Autoantikörpersyndrom gegen Spermien	3,9
	Hodentumor	1,2
	Andere (Trauma, Torsion, etc.)	5,0
Idiopathische Infertilität		30,0
Hypogonadismus		10,1
	Klinefelter-Syndrom (47, XXY)	2,6
	Primärer Hypogonadismus unbekannter Ursache	2,3
	Sekundärer (hypogonadotroper) Hypogonadismus	1,6
	Andere	3,6
Allgemeine Erkrankung		2,2
Kryokonservierung bei maligner Erkrankung		7,8
	Hodentumor	5,0
	Lymphom	1,5
	Leukämie	0,7
	Sarkom	0,6
Erektions-/Ejakulationsstörung		2,4
Obstruktion		2,2
	Vasektomie	0,9
	Zystische Fibrose, CBAVD	0,5

Diagnosen	Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch (n= 12.945)
Andere (z.B. Obstruktion nach Infektion)	0,8
Gynäkomastie	1,5
Y-chromosomale Deletion	0,3
Andere	0,9

Modifiziert nach *Nieschlag et al. (2009)* [3] und der European Association of Urology (EAU) [5]. Bei mehreren Erkrankungen wurde nur die führende Diagnose erfasst.

1.3.1.2 Beeinflussung der männlichen Fertilität durch Lebensstil und Umwelt

Die andrologischen Ursachen der männlichen Infertilität sind weithin bekannt und beschrieben [3]. Hierbei wird dem Lebensstil und der Umwelt eine wichtige Rolle in der Entstehung der männlichen Infertilität zugesprochen. In der Literatur finden sich umfassende Untersuchungen und Übersichtsarbeiten zur negativen Beeinflussung der männlichen Fertilität z.B. durch Rauchen [21,22], Alkohol [22,23], Adipositas [24,25], Hitze [26], Stress [27], elektronische Geräte [28], Pestizide [29], Alter [3,30], ionisierende Strahlung [31], sexuell übertragbare Krankheiten [32], hormonaktive Stoffe (sog. endocrine disruptors) [22,33] und illegale Drogen [34]. Ebenso finden sich positive Ergebnisse hinsichtlich der Verwendung von fertilitätsfördernden Vitaminen und Nahrungsergänzungsmitteln [25,35-37]. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind häufig unzureichend und auch nicht einheitlich. Jedoch sollten die angesprochenen Risikofaktoren für den jeweiligen Patienten berücksichtigt werden, wenn eine eingeschränkte Fertilität vorliegt.

1.3.1.3 Systemische Erkrankungen und Infertilität

Systemische nicht-testikuläre Erkrankungen können einen großen Einfluss auf die Hodenfunktion haben. Dies kann sowohl Effekte auf die männliche Fertilität, als auch die Beeinflussung des Androgenhaushalts und der männlichen Sexualfunktion einschließen [3].

Tabelle 4 zeigt eine Auswahl spezifischer Erkrankungen und Störungen sowie ihre Auswirkungen auf die reproduktive Gesundheit des Mannes.

Tabelle 4: Spezifische systemische Erkrankungen und Störungen und ihre Auswirkungen auf die reproduktive Gesundheit des Mannes (modifiziert nach *Nieschlag et al. (2009) [3]*)

Erkrankung/Störung	Effekte auf die männliche Fertilität und Sexualfunktion
Gestörte Nierenfunktion	Testosteron ↓, Hodenatrophie, Spermatogenese ↓, Infertilität, erektile Dysfunktion, Gynäkomastie
Lebererkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Akut (inkl. Hepatitis): SHBG-Spiegel ↑ (reflektorisch LH, FSH, E und T ↑) • Chronisch: Hypogonadismus mit Infertilität, Spermatogenese ↓, testikuläre Atrophie, Gynäkomastie, Körperbehaarung ↓ und sexuelle Dysfunktion
Chronische Infektionen der Atemwege	<ul style="list-style-type: none"> • Young-Syndrom, Zystische Fibrose: obstruktive Azoospermie → Infertilität • Syndrom der dyskinetischen Zilien: immotile Spermien → Infertilität
Temporallappenepilepsie	Hypogonadismus, sexuelle Dysfunktion
Rückenmarksverletzungen	Testikuläre Dysfunktion (abhängig von Schwere und Ausdehnung)
Zöliakie	Fertilität ↓, Testosteron-, SHBG- und Gonadotropinspiegel ↑, OAT-Syndrom
Entzündliche Darmerkrankungen	Spermatogenese ↓, häufig: Antispermienantikörper
Schilddrüsenerkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyreose: SHBG-Spiegel ↑, Spermienmotilität ↓ • Hypothyreose: SHBG-Spiegel ↓, Spermatogenese ↓
Diabetes mellitus	Erektile Dysfunktion, Ejakulationsstörung Typ-2-Diabetes mellitus: Testosteron leicht ↓
Übergewicht	Testikuläre endokrine Funktion ↓, Spermatogenese ↓, Fertilität ↓
Systemische Infektionen (auch ohne Orchitis)	Schwere, Dauer und Organ der Infektion beeinflussen das Ausmaß der testikulären Störung
Sexuell übertragbare Erkrankungen	Spermatogenese ↓ (Ureaplasma urealyticum), Fertilität ↓ (Gonorrhoe, Chlamydien)
Hypertonie	Testosteronspiegel ↓, erektile Dysfunktion
Psoriasis	Spermatogenese ↓
Familiäres Mittelmeerfieber	Keimzell-Arrest, Oligo-/Azoospermie

↑: erhöht, ↓: erniedrigt, E: Östrogen, SHBG: Sexualhormonbindendes Globulin, OAT: Oligoasthenoteratozoospermie

1.3.2 Arzneimittel als Ursache für männliche Infertilität

Nicht nur die systemische Krankheit selbst sondern auch ihre Therapie kann die reproduktive Gesundheit des Mannes beeinträchtigen. Das Wissen um die Effekte der Arzneimitteltherapie auf die Fortpflanzungsfähigkeit ist maßgeblich bei der Beratung von Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch. Es ermöglicht die Identifizierung modifizierbarer Risikofaktoren und die Auswahl von Wirkstoffen, die die männliche Fertilität weniger negativ beeinträchtigen. Jedoch ist der Einfluss von Arzneimitteln auf die Hodenfunktion noch weitestgehend unbekannt [3]. Studien zu einzelnen Arzneimittelgruppen sind selten und häufig veraltet.

Auf Grund des multifaktoriellen Krankheitsbildes muss jeder Risikofaktor bedacht und sofern möglich eliminiert werden. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die die männliche Fertilität und Sexualfunktion beeinträchtigen, können einen möglicherweise modifizierbaren Risikofaktor darstellen.

Ein Arzneimittel kann die Fertilität des Mannes auf Grund folgender grundlegender Mechanismen beeinträchtigen [38]:

- direkte gonadotoxische Effekte,
- Veränderung der Hypothalamus-Hypophysen-Achse,
- direkte Wirkungen auf die Ejakulation und/oder erektile Funktion,
- direkte Auswirkungen auf die Libido,
- Reduktion des Fertilisierungspotenzials.

UAW auf die männliche Sexualfunktion sind für gewöhnlich leicht bis moderat. Sie führen selten zu Krankenhauseinweisungen und werden deswegen nicht als schwerwiegend betrachtet. Obwohl diese UAW zweifellos zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen können, wurde in einer Befragung zur Lebensqualität in Deutschland mit Hilfe eines von der WHO entwickelten Fragebogens (WHOQOL-BREF) von allen Befragten, unabhängig von Alter und Geschlecht, der Bereich Sexualleben als der am wenigsten wichtige Lebensbereich (Platz 25 von 25) genannt [39].

Ist der Patient jedoch persönlich betroffen oder liegt durch die UAW eine Beeinträchtigung der Fertilität vor, suchen die betroffenen Patienten Hilfe [3,6].

Für einige Arzneimittel(-gruppen) finden sich in der Literatur wiederholt Hinweise auf eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität und Sexualfunktion. **Tabelle 5** zeigt eine Zusammenfassung der am häufigsten aufgeführten Arzneimittel(-gruppen) aus fünf Übersichts-

arbeiten von Amory (2007) [40], Barazani und Sabanegh (2014) [18], Brezina et al. (2012) [12], Sigman (2007) [38] und Samplaski und Nangia (2015) [41]. Eine umfassende Übersicht zu der Mehrzahl der Arzneistoffe, wie sie z.B. für Arzneistoffe in der Schwangerschaft existiert [42-44], liegt bisher nicht vor. Insgesamt ist die Datenlage oft unzureichend.

Tabelle 5: Arzneimittel(-gruppen), für die eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität bzw. der männlichen Sexualfunktion in der Literatur beschrieben ist (modifiziert nach Amory (2007) (Am) [40], Barazani und Sabanegh (2014) (Ba) [18], Brezina et al. (2012) (Br) [12], Sigman (2007) (Si) [38] und Samplaski und Nangia (2015) (Sa) [41])

Antihypertensiva	
Thiazid-Diuretika	Erektile Dysfunktion [Sa, Si], Libido ↓ [Sa]
Spirolonacton	HHG-Achse [Am, Si], Libido ↓ [Si], erektile Dysfunktion [Si], Testosteronmangel [Am], Spermatogenese ↓ [Am], Gynäkomastie [Am]
Betablocker	Libido ↓, erektile Dysfunktion [Sa, Si], sexuelle Dysfunktion [Sa], beeinträchtigte Spermienmotilität möglich [Sa]
Calciumkanalblocker	Fertilisierungspotenzial ↓ [Am, Si], Spermindichte ↓, Spermienmotilität ↓, Akrosom-Reaktion ↓ [Sa]
Alphablocker	Erektile Dysfunktion [Si, Sa: 1-3%], ejakulatorische Dysfunktion/Anejakulation (20-89%) [Sa], 1-3% Libido ↓ [Sa], Spermienzahl/-motilität ↓ [Sa]
Psychopharmaka	
SSRIs	Sexuelle Dysfunktion [Si], Libido ↓, Anejakulation [Am], Spermien-DNA-Fragmentation ↑ [Br, Sa], Prolaktin ↑ → erektile Dysfunktion, ejakulatorische Dysfunktion [Sa], <i>in vitro</i> spermizid [Sa]
Trizyklische Antidepressiva	HHG-Achse, Libido ↓, erektile Dysfunktion [Si], Ejakulatvolumen ↓, Spermienmotilität ↓ [Sa]
MAO-Inhibitoren	Erektile Dysfunktion [Sa, Si], Libido ↓ [Sa]
Phenothiazine	HHG-Achse
Lithium	Libido ↓, erektile Dysfunktion [Si], Prolaktin ↑, Testosteronmangel, Spermatogenese ↓ [Am], Spermienviabilität ↓ [Sa]

Chemotherapeutika	
Alkylanzien Antimetabolite Vinca-Alkaloide	Gonadotoxisch [Sa, Si], Azoospermie oder Oligozoospermie [Am]
Imatinib	Leydigzell-Dysfunktion → Testosteronspiegel ↓ [Sa]
Hormone	
Anabole Steroide	HHG-Achse, erektile Dysfunktion [Si]
Testosteron	HHG-Achse [Sa, Si], erektile Dysfunktion [Si], Azoospermie oder Oligozoospermie [Am, Sa]
Antiandrogene	HHG-Achse, Libido ↓ [Si], Spermatogenese ↓, Testosteronmangel, Gynäkomastie [Am]
Progesteronderivate	HHG-Achse, Libido ↓, erektile Dysfunktion [Si]
Östrogene	HHG-Achse, Libido ↓, erektile Dysfunktion [Si]
Antibiotika	
Nitrofurantoin	Gonadotoxisch [Sa, Si], HHG-Achse [Si, Sa: bei Hochdosis-Therapie]
Makrolide	Gonadotoxisch [Sa, Si] (Sa: bei Hochdosis-Therapie)
Tetrazykline	Fertilisierungspotenzial ↓ [Si]
Aminoglykoside	Gonadotoxisch [Sa, Si]
Therapie der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen	
Sulfasalazin	Gonadotoxisch, HHG-Achse [Ba, Si], Spermatogenese ↓ [Am]
Methotrexat	Gonadotoxisch [Ba]
Infliximab	Gonadotoxisch [Ba]
Diverse	
Cimetidin	HHG-Achse [Am, Si], Spermatogenese ↓ [Am], Gynäkomastie [Am], Testosteronmangel [Am]
Ciclosporin	HHG-Achse [Si]
Colchicin	Fertilisierungspotenzial ↓ [Si], Spermatogenese ↓ [Am]
Allopurinol	Fertilisierungspotenzial ↓ [Si]
5α-Reduktase-Inhibitoren	ca. 5%: Spermatogenese ↓ [Am, Sa] ca. 15%: erektile Dysfunktion, Libido ↓, ejakulatorische Dysfunktion [Sa]
Ketoconazol	Testosteronproduktion ↓ [Am, Sa]
Valproat	Spermienqualität ↓ [Br]
HAART	Spermienqualität ↓ [Br]

Opiate	HHG-Achse [Am, Si], Libido ↓ [Si], Azoospermie, Impotenz, erektile Dysfunktion [Am]
--------	---

↑: erhöht, ↓: erniedrigt, HHG-Achse: Beeinträchtigung der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse, SSRIs: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, MAO: Monoaminoxidase, HAART: hochaktive antiretrovirale Therapie

Eine Arzneimittelgruppe, für die eine Beeinträchtigung von Spermatogenese und Fertilität umfassend belegt ist, sind zytotoxische Chemotherapeutika [45,46]. Die Behandlung mit einer Chemotherapie (und/oder Strahlentherapie) führt fast immer zu Azoospermie und Infertilität [3,38,40,41], weniger häufig zum Androgenmangel [47]. Die Dauer der Azoospermie, sowie das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Erholung, hängen vom jeweils angewendeten Therapieschema ab [41,45]. Die Familienplanung ist bei krebserkrankten Männern im reproduktiven Alter selten abgeschlossen, über die mögliche Unfruchtbarkeit als Nebenwirkung werden die Patienten häufig nur ungenügend informiert [3]. Eine US-amerikanische Umfrage unter krebserkrankten Männern im Alter zwischen 14 und 40 Jahren zeigte, dass sich 51% der Männer nach einer Chemotherapie noch Kindern wünschten. Nur 60% konnten sich daran erinnern, dass sie über Infertilität als mögliche Folge der Therapie informiert worden waren [48]. Eine Kryokonservierung von Spermien vor der Therapie ist zu empfehlen [41,45].

Neben der möglicherweise reduzierten Fertilität nach Chemotherapie sorgen sich die Überlebenden einer Krebserkrankung um ein mögliches Risiko für Fehlbildungen oder genetische Veränderungen bei den eigenen Nachkommen. Dass diesbezüglich kein erhöhtes Risiko besteht, zeigt die Übersichtsarbeit von *Arnon et al. (2001)* [49].

In zwei deutschen Studien an Patienten nach Chemotherapie aus den Jahren 2001 und 2006 betrug die Fehlbildungsrate 3-7% [50,51]. Fehlbildungen können durch Mutagene hervorgerufen werden, die das Potenzial haben, permanente vererbare Veränderungen des genetischen Materials von Zellen zu induzieren [52]. Die Problematik der Mutagenität besteht für Chemotherapeutika, aber auch für andere Arzneimittel [53]. Die Datenlage dazu ist schlecht, die Angaben aus der Fachinformation zugelassener Arzneimittel zu Mutagenitätstests können nur als Hinweis betrachtet werden und nicht uneingeschränkt auf den Menschen übertragen werden. Dennoch sollte neben der möglichen Beeinträchtigung der Fertilität durch ein Arzneimittel auch dessen mutagene Eigenschaften analysiert werden.

1.4 Arzneimittelkonsum von Männern mit Kinderwunsch

1.4.1 Problematik zeugungsfähiges Alter

Die Zeugungsfähigkeit nimmt zwar mit zunehmendem paternalen Alter leicht ab, grundsätzlich aber können Männer bis ins hohe Alter Kinder zeugen. Wie bereits erwähnt, gibt es keine altersspezifischen Referenzwerte zur Beurteilung des SpermioGRAMMS. Die Tatsache einer relativ seltenen Vaterschaft bei Männern über 60 Jahren findet hauptsächlich Begründung in der reduzierten oder erloschenen Konzeptionsfähigkeit der Partnerin bzw. dem bewussten Verzicht auf Kinder [3].

In einer 2014 vom Statistischen Landesamt Baden-Württemberg veröffentlichten Studie ist ein Trend hin zur späten Vaterschaft zu erkennen: So gab es im Jahr 2012 bereits mehr Väter, die bei der Geburt ihrer Kinder mindestens 45 Jahre alt waren, als Männer, die im Alter von höchstens 25 Jahren Vater geworden sind. Am häufigsten sind Männer im Alter von 30 bis 34 Jahren (teilweise nochmals) Vater geworden. Auch Vaterschaften von über 70-jährigen Männern wurden dokumentiert [54].

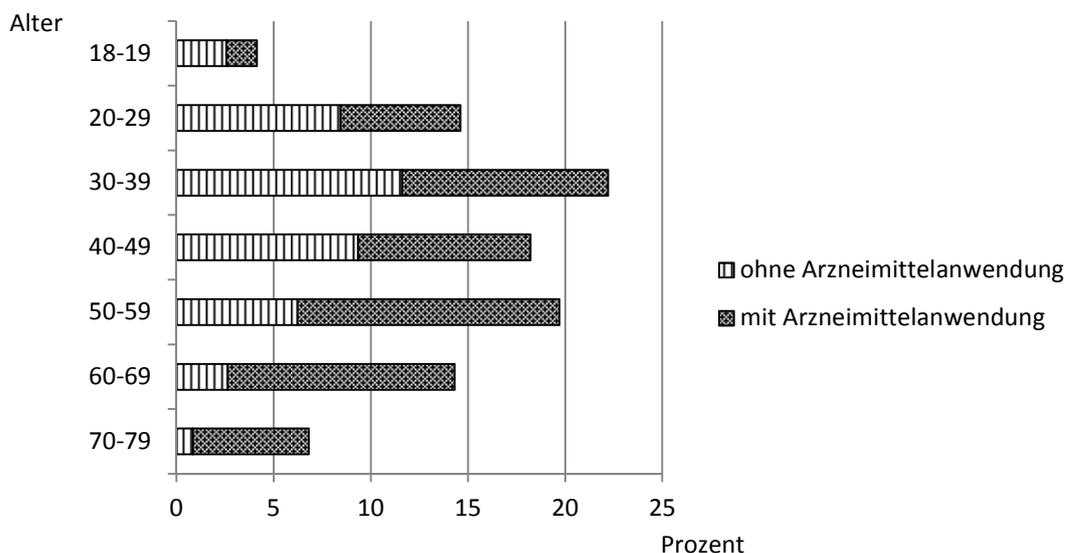
Mit zunehmendem Alter steigt der Anteil der Bevölkerung, der regelmäßig oder gelegentlich Arzneimittel einnimmt [55]. Da der Kinderwunsch in Deutschland mittlerweile später einsetzt als noch vor einigen Jahrzehnten [6,54], steigt der Anteil an Männern mit unerfülltem Kinderwunsch, die chronisch oder gelegentlich Arzneimittel einnehmen. Zudem ist zu bedenken, dass auch chronische und teils schwerwiegende Erkrankungen immer besser therapiert werden können. Dadurch möchten auch mehr Männer nach oder unter Arzneimitteltherapie ein Kind zeugen. Ein Einfluss dieser Langzeittherapie auf die Fertilität ist nur selten bekannt [56].

1.4.2 Nationale Daten zum Arzneimittelkonsum

Im Rahmen des Bundesgesundheits-surveys 1998 gaben 59,2% aller befragten männlichen Teilnehmer von 18 bis 79 Jahren eine Arzneimitteleinnahme in den letzten sieben Tagen an. Bezogen auf die letzten 12 Monate sind es sogar 87%, die mehr oder weniger regelmäßig Arzneimittel einnehmen [55]. **Abbildung 3** zeigt die männliche Stichprobenpopulation des Bundesgesundheits-surveys (Anzahl männlicher Teilnehmer: 3453) nach Alter und Arzneimittelanwendung in den letzten sieben Tagen [55].

Abbildung 3: Stichprobenpopulation und Arzneimittelanwender in den letzten sieben Tagen nach Alter

(modifiziert nach Bundes-Gesundheitssurvey: Arzneimittelgebrauch (2003) [55])



Mit 23% stellte die Gruppe der 30- bis 39-jährigen die größte Altersgruppe dar. Fast die Hälfte aller Befragten dieser Altersgruppe wendeten in den letzten sieben Tagen Arzneimittel an.

Ab einem Alter von 50 Jahren nimmt die Prävalenz der Arzneimittelanwendung in den letzten sieben Tagen deutlich zu. Ergänzend zur graphischen Darstellung in **Abbildung 3** gibt **Tabelle 6** den Anteil der Arzneimittelanwender in allen Altersgruppen prozentual wieder.

Tabelle 6: Prävalenz der Arzneimittelanwendung in den letzten sieben Tagen

(modifiziert nach Bundes-Gesundheitssurvey: Arzneimittelgebrauch (2003) [55])

Alter	Arzneimittelanwender [%]
18-19	38,0
20-29	42,2
30-39	47,8
40-49	48,8
50-59	68,5
60-69	81,7
70-79	87,6

Im Vergleich zu vorherigen Arzneimittelsurveys aus dem Jahr 1990 zeigt sich eine deutliche Zunahme der Anwenderprävalenz, weshalb von einer weiteren Zunahme bis zum heutigen Zeitpunkt ausgegangen werden kann.

Die von Männern am häufigsten eingenommenen Arzneimittelgruppen der letzten 12 Monate, ohne Unterteilung nach Alter, waren:

- bei täglicher Einnahme:
 - Blutdrucksenkende Mittel: 13,6%
 - Durchblutungsfördernde Mittel: 7,7%
 - Herzmittel: 7,6%
- bei einer Einnahme < 1x/Woche:
 - Schmerzmittel (inkl. Antirheumatika): 50,8%
 - Erkältungs-/Grippemittel: 42,4%
 - Vitaminpräparate: 19,3%

Nur 13% der Teilnehmer nahmen in den 12 Monaten vor der Befragung kein Arzneimittel ein.

Der Aspekt „Kinderwunsch von Männern“ wurde im Bundesgesundheitsurvey nicht beleuchtet. Daten zum Arzneimittelkonsum von Männern mit Kinderwunsch bzw. Vergleichsdaten von Männern, die unter Arzneimitteltherapie Kinder gezeugt haben, gibt es für Deutschland bisher nicht.

1.4.3 Internationale Daten zum Arzneimittelkonsum

Mit Hilfe von nationalen Gesundheitsregistern ist es in einigen Ländern möglich, den Arzneimittelkonsum von Vätern zum Zeitpunkt der Konzeption zurückzuverfolgen. Groß angelegte Kohortenstudien, die in Norwegen, Dänemark und den Niederlanden mit Hilfe von Gesundheitsregisterdaten durchgeführt wurden [57-59], zeigten, dass in etwa ein Viertel aller späteren Väter in den drei Monaten vor der Zeugung mindestens ein Arzneimittel verordnet bekommen hat. Obwohl es in Deutschland bisher keine entsprechend angelegten Studien gibt, kann davon ausgegangen werden, dass deutschen Vätern in ähnlich hoher Menge Arzneimittel verordnet wurden.

Anzumerken ist, dass die vorliegenden Zahlen nichts darüber aussagen, ob diese Männer die verordneten Arzneimittel wirklich angewendet haben, oder welche Arzneimittel im Rahmen der Selbstmedikation zusätzlich konsumiert wurden.

Darüber hinaus gibt bis es zum jetzigen Zeitpunkt keine epidemiologischen Studien, die sich mit dem Arzneimittelkonsum von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch befassen. Es ist nicht bekannt, wie viele Männer, die keine Kinder zeugen können, Arzneimittel einnehmen, welche Arzneimittel sie einnehmen und ob diese Arzneimittel möglicherweise die Zeugungsfähigkeit beeinträchtigen und so einen zusätzlichen Faktor im multifaktoriellen Krankheitsbild „männliche Infertilität“ darstellen können. Ebenfalls gibt es bisher kaum valide Daten darüber, inwiefern eine gezielte Analyse der eingenommenen Arzneimittel prospektiv die Fertilität des Mannes verbessern kann.

2 Fragestellung

Ausgangspunkt dieser Arbeit ist die ungenügende Datenlage zum Arzneimittelkonsum von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch und dem möglichen Einfluss dieser Arzneimittel auf die männliche Fertilität.

Zuerst sollte deshalb in einer ersten retrospektiven Studie untersucht werden:

- Wie viele Männer mit unerfülltem Kinderwunsch nehmen Arzneimittel ein?
- Welche Arzneimittel werden von diesen Männern eingenommen?
- Haben diese Arzneimittel potenziell einen Einfluss auf die männliche Fertilität oder Sexualfunktion des Mannes? Welche Funktionen sind betroffen?

Die Spermienqualität ist ein wichtiger Parameter zur Beurteilung der männlichen Fertilität. Im Rahmen dieser Dissertation sollte deshalb in einem weiteren Schritt retrospektiv untersucht werden, ob sich ein Zusammenhang zwischen veränderten Spermioogrammen und der Einnahme von Arzneimitteln ablesen lässt.

Die Beeinträchtigung der männlichen Fertilität und der Sexualfunktion ist für einige Arzneimittel belegt. Arzneimittel könnten also einen modifizierbaren Risikofaktor für die männliche Fertilität darstellen. Im dritten Teil der Arbeit sollte deshalb prospektiv in einem Studienkollektiv von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch eine Medikationsanalyse durchgeführt werden. Aufbauend auf diese Medikationsanalyse sollte untersucht werden:

- Ist durch die eingenommenen Arzneimittel eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität zu erwarten?
- Gibt es die Möglichkeit zur pharmazeutischen Intervention?
- Wurden vorgeschlagene Umstellungen realisiert?
- Sind klinische Auswirkungen feststellbar?

3 Methoden

3.1 Setting

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden zwei retrospektive Datenauswertungen und eine prospektive Studie durchgeführt. Retrospektiv wurde zum einen der Arzneimittelkonsum von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch im Hinblick auf einen möglichen Effekt auf die Fertilität und unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die männlichen Sexualfunktionen ausgewertet (siehe Kap. 4.1). Ebenfalls retrospektiv wurden Spermioogramme von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch in Hinblick auf verschiedene Risikofaktoren, darunter dem Arzneimittelkonsum, untersucht (siehe Kap. 4.2). In der prospektiven Studie wurden Arzneimittel, die von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch eingenommen wurden, hinsichtlich potenzieller fertilitätsbeeinflussender Effekte analysiert und mögliche Empfehlungen zur weiteren Arzneimitteltherapie erarbeitet (siehe Kap. 4.3).

Die Studien wurden in der andrologischen Ambulanz der Urologischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München durchgeführt.

Der Studienzeitraum für die retrospektiven Studien umfasste Januar 2011 bis Dezember 2014. Die prospektive Studie wurde von Januar 2015 bis Juni 2015 durchgeführt.

Für die Durchführung der retrospektiven Studien liegt eine Unbedenklichkeitserklärung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München vor (UE N° 157-13). Für die Durchführung der prospektiven Studie liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München vor (N° 566-13).

3.2 Retrospektive Analyse des Arzneimittelkonsums von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch

3.2.1 Patientenkollektiv

Retrospektiv wurden alle Patienten erfasst, die auf Grund eines unerfüllten Kinderwunsches die andrologische Ambulanz im Studienzeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2014 aufsuchten. Einschlusskriterien für diese retrospektive Studie waren:

- eine Einnahme von Arzneimitteln aktuell oder in den letzten 12 Monaten,
- ein seit mindestens 12 Monaten bestehender unerfüllter Kinderwunsch (bei regelmäßigem und ungeschütztem Geschlechtsverkehr) und

- die erstmalige Vorstellung in der andrologischen Ambulanz während des Studienzeitraums. Patienten, die im Studienzeitraum wiederholt vorstellig wurden, wurden nur zum Zeitpunkt der ersten Aufnahme erfasst.

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, bildeten die Beobachtungsgruppe.

Als Ausschlusskriterien wurden definiert:

- die Nichterfüllung der oben genannten Einschlusskriterien und
- eine aktuell laufende Chemotherapie.

Diese Patienten bildeten die Kontrollgruppe.

Patienten nach durchlaufener Chemotherapie wurden entsprechend den oben genannten Einschlusskriterien in zwei Gruppen eingeteilt: Patienten, für die aktuell oder in den letzten 12 Monaten keine Arzneimitteleinnahme unabhängig von der onkologischen Erkrankung dokumentiert war, wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen (Kontrollgruppe). Patienten nach Chemotherapie, für die aktuell oder in den letzten 12 Monaten eine Arzneimitteleinnahme unabhängig von ihrer Chemotherapie dokumentiert war, wurden in die Studie eingeschlossen (Beobachtungsgruppe).

3.2.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe der Patientenakte (elektronisch über das MedPortal der LMU München (SAP) bzw. in Papierform) und den Informationen aus den Briefen an den Patienten bzw. überweisenden Arzt (ebenfalls elektronisch über das MedPortal der LMU München (SAP)).

Folgende patientenbezogenen Daten wurden erfasst:

- Arzneimitteleinnahme
Wenn ja, welche Arzneimittel/Nahrungsergänzungsmittel/Phytopharmaka etc. wurden eingenommen?
- Alter zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Chemotherapie in der Vergangenheit
- Diagnosen bei Testosteronsubstitutionstherapie
- Hypogonadismus
- Vorliegen allergischer Erkrankungen

3.2.3 Einteilung der eingenommenen Arzneimittel nach ATC-Code

Die pharmakologisch aktive Substanz in einem Arzneimittel wird als Wirkstoff bezeichnet. Nach Arzneimittelgesetz ist der Unterschied zwischen einem Wirkstoff und einem Arzneimittel seine "Zweckbestimmung". Das heißt, dass ein Wirkstoff erst durch das Inverkehrbringen mit einem zielgerichteten diagnostischen oder therapeutischen Einsatz zum Arzneimittel wird [60]. Sowohl in der breiten Öffentlichkeit als auch im Rahmen dieser Arbeit werden die Begriffe Arzneistoff, Wirkstoff und Arzneimittel äquivalent verwendet.

Die anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation (ATC-Klassifikation) der WHO ist eine amtliche Klassifikation für pharmakologische Wirkstoffe [61]. Die Wirkstoffe werden nach dem Organ oder Organsystem, auf das sie einwirken, und nach ihren chemischen, pharmakologischen und therapeutischen Eigenschaften in verschiedene Gruppen eingeteilt [62].

Die Einteilung erfolgt auf fünf verschiedenen Ebenen (Levels) und der entstehende Code setzt sich, je detaillierter die Angabe, aus den entsprechenden Levels zusammen:

- Level 1: Anatomische Gruppe (ein Buchstabe)
- Level 2: Therapeutische Hauptgruppe (2 Ziffern)
- Level 3: Therapeutische/pharmakologische Untergruppe (ein Buchstabe)
- Level 4: Chemisch/therapeutisch/pharmakologische Untergruppe (ein Buchstabe)
- Level 5: Untergruppe der chemischen Substanz (2 Ziffern)

Der ATC-Code eines Arzneimittels ist in dessen jeweiliger Fachinformation in Abschnitt „5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften“ angegeben [63]. Je nach Indikation des Arzneimittels können einem Wirkstoff demnach verschiedene ATC-Codes zugeordnet werden (z.B. Acetylsalicylsäure: 3 ATC-Codes (A01AD05: Mittel zur oralen Lokalbehandlung, B01AC06: Thrombozytenaggregationshemmer, N02BA02: Analgetikum)) [62].

Für diese retrospektive Untersuchung wurden die Wirkstoffe aller von den Patienten angegebenen Arzneimitteln nach deren therapeutischen Hauptgruppen (Level 2, z.B. C07 – Calciumkanalblocker) klassifiziert. War dies auf Grund einer zu ungenauen Angabe (z.B. „Patient nahm Antihypertensiva ein“) nicht möglich, wurde nur die anatomische Gruppe angegeben (Level 1, z.B. C – Kardiovaskuläres System). Unterschieden sich die Wirkstoffe innerhalb einer therapeutischen Hauptgruppe auf Grund ihres therapeutischen Einsatzes oder ihrer pharmakologischen Wirkung zu sehr (z.B. G03 – Sexualhormone und andere Modulatoren des Genitalsystems mit Testosteron und humanem

Choriongonadotropin), wurde für diese Wirkstoffe das 3. (G03B – Androgene) bzw. 4. Level (G03GA – Gonadotropine) angegeben.

3.2.4 Angaben zur Beeinflussung der Fertilität und der Sexualfunktion des Mannes durch Arzneimittel in Standardquellen

Für alle identifizierten Arzneimittel wurden wirkstoffbezogene Daten zu folgenden Aspekten aus zwei unabhängigen Standardquellen der Arzneimittelinformation entnommen:

- Beeinflussung der Fertilität
 - Daten aus Tierstudien
 - Geschlecht der Studientiere nicht angegeben
 - männliche Tiere
 - Daten zur Anwendung am Menschen
 - (keine) Fertilitätsbeeinträchtigung, nicht nach Geschlecht differenziert
 - Beobachtungen nach Anwendung am Mann
- Unerwünschte Wirkungen auf die männliche Sexualfunktion:
 - Beeinträchtigung der Spermatogenese
 - Spermienproduktion
 - Spermienqualität
 - Beeinträchtigung der Ejakulation
 - Beeinträchtigung der Ejakulatqualität
 - Erektile Dysfunktion
 - Impotenz
 - Priapismus
 - Beeinträchtigung der Libido
 - Beeinträchtigung der an der Reproduktion/Sexualfunktion beteiligten Hormone
 - Beeinträchtigung der Funktion von Hoden/Gonaden
 - Gynäkomastie
 - Sexuelle Dysfunktion (genauer definiert, falls weiter ausgeführt)

Für die Arzneimittel wurden die unerwünschten Wirkungen analog der Nennung in den entsprechenden Quellen dokumentiert. Dies begründet die Trennung zwischen Spermienproduktion und Spermienqualität.

3.2.5 Auswahl der Standardquellen

Anerkannter Standard der Arzneimittelinformation ist die Recherche in zwei unabhängigen Quellen. Die deutsche Fachinformation ist als Mindeststand des Wissens aus rechtlicher Sicht zu berücksichtigen [64]. Da Zulassungsbehörden außerhalb Europas zum Teil andere Richtlinien an die in den Zulassungsunterlagen von Arzneimitteln enthaltenen Daten vorgeben [65], wurde zusätzlich eine amerikanische Datenbank gewählt, die unter anderem offizielle Zulassungsunterlagen der auf dem amerikanischen Arzneimittelmarkt zugelassenen Arzneimittel als Quelle verwendet.

3.2.5.1 Nationale Quelle – Fachinformation

Im Arzneimittelgesetz (AMG) ist die Pflicht zur Erstellung einer Gebrauchsinformation für Fachkreise (Fachinformation) in §11a gesetzlich festgeschrieben [60]. Der pharmazeutische Unternehmer muss für in Deutschland zugelassene Arzneimittel auf Anforderung die Fachinformation zur Verfügung stellen und ist verpflichtet, die Fachinformation auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand zu halten. Geänderte Fassungen sind der zuständigen Bundesoberbehörde (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, BfArM) unverzüglich zu übersenden. Auf eine große Anzahl an Fachinformationen kann man direkt online über das kostenfreie Portal www.fachinfo.de (passwortgeschützt) oder in der Regel über die Homepage des Herstellers zugreifen.

Der Aufbau der deutschen Fachinformationen ist ebenfalls im Arzneimittelgesetz in §11a geregelt [60]. Er entspricht dem Aufbau für europaweit zugelassene Arzneimittel der europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA). In der „Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)“ gibt die EMA vor, welche Angaben eine Fachinformation enthalten muss [66]. Dies schließt mit ein:

- Daten zu potenziellen Effekten des Wirkstoffs auf die Fertilität (Tier- und Humanstudien) in den Abschnitten „4.6 Fertilität“ und „5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit“
- Informationen hinsichtlich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in Abschnitt „4.8 Nebenwirkungen“

Die Hauptinformationen zur möglichen Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fertilität sollte in Abschnitt „4.6 Fertilität“ angegeben werden [66]. Dieser Abschnitt sollte, wenn vorhanden, folgende Informationen enthalten:

- Klinische Daten

- Relevante Schlussfolgerungen der präklinischen Toxizitätsstudien. Weitere Details sollen in Abschnitt „5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit“ aufgeführt werden.
- Empfehlungen für die Anwendung des Arzneimittels, wenn eine Schwangerschaft geplant ist, die Fertilität durch die Arzneimitteltherapie aber beeinträchtigt sein könnte.

Liegen überhaupt keine Daten zur Fertilität vor, sollte dies eindeutig dargelegt werden.

In Abschnitt „5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit“ sollten die Aspekte aus präklinischen Studien aufgeführt werden [66]. Sie sollen weitere klinisch relevante Informationen bezüglich des Sicherheitsprofils des Arzneimittels liefern, falls sie bisher nicht an anderer Stelle in der Fachinformation aufgeführt wurden. Wenn die Studienergebnisse keine weiteren Informationen liefern, müssen sie nicht weiter erwähnt werden. In diesem Fall sollte folgender Standardsatz verwendet werden: „Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.“ Traten Effekte nur bei Dosierungen, die deutlich über der maximalen am Menschen verwendeten Dosis lagen, auf bzw. klinisch relevante Nebenwirkungen nur in präklinischen nicht aber in klinischen Studien, muss dies ebenfalls aufgeführt werden.

Für die Recherche wurde, soweit möglich, die Fachinformation des Originalherstellers eines Arzneimittels herangezogen. Lagen ausschließlich generische Fachinformationen vor, wurde die zum Zeitpunkt der Recherche aktuellste Fachinformation ausgewählt.

3.2.5.2 Internationale Quelle – Online-Datenbank Facts & Comparisons

Als internationale Quellen wurden drei international anerkannte Datenbanken der Arzneimittelinformation (Drugdex [67], AHFS Drug Information® online [68], Facts & Comparisons [69]) getestet. Die Überprüfung an einer Auswahl von zehn gängigen Arzneistoffen erbrachte mit der Online-Datenbank Facts & Comparisons die umfangreichsten Ergebnisse hinsichtlich der Beeinflussung der Fertilität und den unerwünschten Wirkungen auf die männliche Sexualfunktion. Die Datenbank beinhaltet mehr als 22.000 verschreibungspflichtige und fast 6.000 nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel, Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drugs) und Arzneimittel in der Entwicklung. Sie enthält aktuelle Informationen aus verschiedenen Quellen wie publizierten Berichten, Herstellerdaten und unpublizierten Informationen [69].

Angaben zur Fertilitätsbeeinflussung der Arzneimittel finden sich im Abschnitt „Warnings/Precautions – Fertility impairment“, unerwünschte Arzneimittelwirkungen in Abschnitt „Adverse reactions“.

3.2.6 Übersicht „Beeinflussung der Fertilität und der Sexualfunktion des Mannes durch Arzneimittel“

Die Angaben aus den Fachinformationen und der Datenbank Facts & Comparisons zur Beeinflussung der männlichen Fertilität und den unerwünschte Wirkungen auf die männliche Sexualfunktion wurden erfasst und in eine Übersicht aufgenommen, sobald eine der beiden Quellen eine Beeinträchtigung/unerwünschte Wirkung aufführte (siehe Kap. 8.2, **Tabelle 23**).

Auf Grund der unterschiedlichen Aussagekraft der Daten wurde bei der Beeinflussung der Fertilität sowohl zwischen Daten aus Tierstudien (Fachinformation, Abschnitt „5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit“) bzw. Humandaten (Fachinformation, Abschnitt „4.6 Fertilität“) unterschieden, als auch zwischen Angaben zu männlicher Fertilität und Fertilität im Allgemeinen, ohne genauere Geschlechterzuordnung. Waren die Angaben eindeutig dem weiblichen Geschlecht zuzuordnen, wurden diese nicht aufgenommen.

Auch bei den unerwünschten Wirkungen auf die männliche Sexualfunktion wurde zwischen Daten aus Tierstudien und Humandaten unterschieden und diese entsprechend gekennzeichnet. Gab es bei einem Wirkstoff zum gleichen Untersuchungsmerkmal sowohl Tier- als auch Humandaten, wurden nur die aussagekräftigeren Humandaten aufgeführt [65].

Die Bezeichnung der unerwünschten Wirkungen auf die männliche Sexualfunktion entspricht der der Fachinformation. Die Terminologie der Fachinformation orientiert sich an der MedDRA-Terminologie (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) [70]. Die im Rahmen des medizinischen Wörterbuchs für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung verwendete Terminologie ist die unter der Schirmherrschaft der „International Conference on Harmonisation (ICH) of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use“ entwickelte internationale medizinische Terminologie. Die Hauptversion ist in englischer Sprache, diese wird unter anderem in die deutsche Sprache übersetzt und in dieser gewartet. Dies ermöglicht den einfachen Datenaustausch auf internationaler Ebene und die Vergleichbarkeit von unerwünschten Arzneimittelwirkungen [71].

Um ein möglichst vollständiges Bild eines Wirkstoffs zu bekommen, wurden zur Bewertung alle Informationen mit Bezug zur männlichen Fertilität und Sexualfunktion herangezogen, die sich in der Fachinformation bzw. der Datenbank Facts & Comparisons zu diesem Wirkstoff finden ließen, auch wenn diese an einem anderen als den zu erwartenden Abschnitten aufgeführt wurden. Enthielten die Fachinformationen Hinweise zur Empfängnisverhütung unter der Arzneimitteltherapie, wurde dies ebenfalls in die Übersicht integriert.

3.3 Retrospektive Analyse der Spermioграмme von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch

Die retrospektive Analyse der Spermioграмme von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch gliedert sich in zwei Teile. Im ersten Teil wurden Spermioграмmparameter mit spezifischen Patientencharakteristika, die sich im Rahmen der ersten retrospektiven Auswertung herauskristallisiert haben, assoziiert. Im zweiten, größeren Teil wurden die Spermioграмme hinsichtlich einer Beeinträchtigung durch diverse Risikofaktoren inklusive der Arzneimitteltherapie analysiert.

Als „eingeschränkte Spermienqualität“ wurden für diese retrospektive Analyse Spermioграмme mit Oligo-, Astheno- und Teratozoospermie bzw. deren Unterformen und Kombinationen zusammengefasst.

3.3.1 Assoziation von Spermioграмmparametern und spezifischen Patientencharakteristika

3.3.1.1 Allergische Erkrankungen

Retrospektiv wurden alle Patienten erfasst, die auf Grund eines unerfüllten Kinderwunsches die andrologische Ambulanz im Studienzeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2014 erstmalig aufsuchten. In diese retrospektive Studie wurden alle Patienten eingeschlossen,

- für die ein zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuelles Spermioграмm vorlag, und
- die eine allergische Erkrankung im Rahmen der Anamnese angaben.

Das Ergebnis des Spermioграмms (Normozoospermie, eingeschränkte Spermienqualität oder Azoospermie [2]) wurde der allergischen Erkrankung bzw., wenn dokumentiert, der Antihistaminikaeinnahme gegenübergestellt.

3.3.1.2 Schilddrüsenfunktion

Retrospektiv wurden die Patienten erfasst,

- die auf Grund eines unerfüllten Kinderwunsches die andrologische Ambulanz im Jahr 2014 erstmalig aufsuchten
- bei denen im Rahmen der andrologischen Untersuchung ein TSH-Wert (TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon) bestimmt wurde und
- für die ein zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuelles Spermogramm vorlag.

Der TSH-Wert gibt Auskunft über die Funktion der Schilddrüse. Abweichungen des TSH-Wertes vom Normwert können auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung hinweisen. Als Referenzwerte wurden die Angaben des ausführenden Labors, der Klinischen Chemie des Klinikums der LMU München, verwendet. Danach waren Patienten mit einem TSH-Wert von 0,44-3,80 μ U/ml euthyreot. Patienten mit einem TSH-Wert <0,44 μ U/ml wurden als hyperthyreot, Patienten mit einem TSH-Wert >3,80 μ U/ml als hypothyreot eingestuft. Auf Grund der geringen Patientenzahlen wurde nicht weiter zwischen Hypo- und Hyperthyreose unterschieden. Die Therapie mit Schilddrüsenhormonen, v.a. Levothyroxin, wurde für diese Auswertung nicht berücksichtigt, da der Fokus alleinig auf dem vorhandenen TSH-Wert lag.

Das Ergebnis des Spermogramms (Normozoospermie, eingeschränkte Spermienqualität oder Azoospermie [2]) wurde der Schilddrüsenfunktion gegenübergestellt.

3.3.2 Retrospektive Analyse von Spermogrammparametern und Risikofaktoren inklusive der Arzneimitteltherapie

3.3.2.1 Patientenkollektiv

Retrospektiv wurden alle Patienten erfasst, die auf Grund eines unerfüllten Kinderwunsches die andrologische Ambulanz im Studienzeitraum von Januar 2011 bis Dezember 2014 erstmalig aufsuchten. In diese retrospektive Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, für die mindestens ein Spermogramm vorlag.

Laut Laborhandbuch der WHO [2] ist eine mindestens zweimalige Ejakulatanalyse sinnvoll, um die intraindividuellen Unterschiede der Proben zu berücksichtigen und aussagekräftige Durchschnittswerte zu erheben. In der Regel lagen von allen eingeschlossenen Patienten mehrere Spermogramme, die intern in der Klinik oder extern beim niedergelassenen Urologen erstellt

wurden, vor. Patienten, für die nur ein Spermogramm dokumentiert war, wurden dennoch mit diesem Spermogramm in die Auswertung aufgenommen.

Pro Patient ging nur das Ergebnis eines Spermogramms in die Auswertung ein. Lagen weitere Spermogramme zu früheren Zeitpunkten vor, wurde das zum Zeitpunkt der Untersuchung aktuellste Spermogramm für die Auswertung verwendet. Sofern sich die Spermogramme unterschieden, wurden diese Patienten in einer weiteren Auswertung (siehe Kap. 4.2.2.5) erfasst. Patienten mit Aspermie gingen nicht in die Auswertung ein.

3.3.2.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte mit Hilfe der Patientenakte (elektronisch über das MedPortal der LMU München (SAP) bzw. in Papierform) und den Informationen aus den Briefen an den Patienten bzw. überweisenden Arzt (ebenfalls elektronisch über das MedPortal der LMU München (SAP)).

Folgende patientenbezogenen Daten wurden dokumentiert (siehe Kap. 1.3):

- Ergebnis des Spermogramms [2]:
 - Normozoospermie
 - Eingeschränkte Spermienqualität
 - Azoospermie
- Alter \geq 40 Jahre zum Zeitpunkt der Untersuchung
- Lageanomalie der Hoden aktuell oder in der Vergangenheit
- Varikozele aktuell
- Spermatozele
- Infektion von Hoden und/oder Ejakulat aktuell oder in den letzten drei Monaten
- Sertoli-Cell-Only-Syndrom (SCO-Syndrom)
- AZFc-Mikrodeletion (Mikrodeletion des Azoospermie Faktor c auf dem Y-Chromosom)
- Hodentumor in der Vergangenheit
- andere Krebserkrankungen/Knochenmarkstransplantation in der Vergangenheit
- Hypogonadismus
 - Morbus Klinefelter
- Hyperprolaktinämie aktuell
- Eingriff am Hoden (außer Orchidopexie/-ektomie, TESE) in der Vergangenheit
- Orchiektomie/Semikastratio in der Vergangenheit

-
- Hodenhypotrophie/-torsion/-trauma, testikuläre Funktionsstörung
 - inguinale Operation in der Vergangenheit
 - Allgemeine Erkrankung mit Wirkung auf Spermienfunktion [3]
 - Obstruktion
 - nach Vasektomie
 - Zystische Fibrose/ kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (CBAVD)
 - Rauchen
 - früher
 - heute
 - Übergewicht (BMI \geq 30,0) aktuell
 - Chemotherapie oder Strahlentherapie (Radiatio) in der Vergangenheit
 - Arzneimittel aktuell und/oder in den vorangegangenen drei Monaten
 - chronisch
 - gelegentlich (akut/saisonal/bei Bedarf)
 - mit bekannter Wirkung auf die Spermienproduktion/-qualität [63,69] (siehe **Tabelle 11**)

Zusätzlich wurden mögliche Faktoren zur Verbesserung der Spermienqualität erfasst:

- Einnahme von Medikamenten zur Fertilitätsbehandlung
- Einnahme von speziellen Vitaminpräparate zur Verbesserung der Fertilität

3.3.2.3 Statistische Auswertung

Die statistischen Analysen erfolgten mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics Version 23 für Microsoft Windows.

Mit Hilfe von Kreuztabellen wurde die Odds Ratio [72] der möglichen Einflussfaktoren auf das Spermogramm bivariat ermittelt. Auf Grund der kleinen Patientenzahlen wurde das Ergebnis mittels exakten Tests nach Fisher auf Unabhängigkeit überprüft. Eine statistische Signifikanz wird für einen p-Wert $<0,05$ angenommen.

Die multivariate Modellierung der Effekte potenzieller Einflussfaktoren auf das Vorliegen eines Spermogramms eingeschränkter Qualität bzw. einer Azoospermie erfolgte anhand binär-logistischer Regressionsmodelle. Hierbei erfolgte eine Auswahl der Einflussfaktoren in Form einer

Vorwärtsselektion auf der Basis von Likelihood-Ratio-Tests. Das Alpha-Niveau für den Einschluss einer Variablen betrug 0,05.

3.4 Prospektive Studie: Optimierung der männlichen Fertilität durch Medikationsanalyse

3.4.1 Definition Medikationsanalyse

Eine Medikationsanalyse ist eine strukturierte Analyse der aktuellen Gesamtmedikation eines Patienten. Sie umfasst die vier Hauptschritte:

1. Identifikation von Datenquellen und Zusammentragen der Informationen,
2. Evaluation und Dokumentation von arzneimittelbezogenen Problemen,
3. Erarbeitung möglicher Lösungen, sowie
4. Vereinbarung von Maßnahmen gemeinsam mit dem Patienten.

Ziele sind die Erhöhung der Effektivität der Arzneimitteltherapie und die Minimierung von Arzneimittelrisiken [73].

3.4.2 Studienpopulation

In diese prospektive Studie wurden alle Patienten eingeschlossen, die

- von 01.01.2015 bis 30.06.2015 erstmalig auf Grund eines unerfüllten Kinderwunsches in der andrologischen Ambulanz vorstellig wurden,
- zum Zeitpunkt der Untersuchung über 18 Jahre alt und zustimmungsfähig waren,
- chronisch oder gelegentlich Arzneimittel, Phytopharmaka, Homöopathie, traditionelle chinesische Medizin, Nahrungsergänzungsmittel u. a. m. einnahmen/anwendeten und
- der Teilnahme nach Aufklärung zustimmten.

Die Teilnahme an der offenen Studie erfolgte freiwillig und unverblindet. Die Patientendaten wurden mit Hilfe einer Konkordanzliste pseudonymisiert.

Bei Nicht-Teilnahme entstand den Patienten kein Nachteil, sie wurden in der gleichen Weise medizinisch und pharmazeutisch betreut wie die Studienpatienten. Die Patienten, die initial einer Studienteilnahme zugestimmt haben, konnten jederzeit ohne Angabe von Gründen ihr Einverständnis widerrufen.

3.4.3 Studienablauf

3.4.3.1 Patientenbefragung

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte von 01.01.2015 bis 30.06.2015 in der Kinderwunschsprechstunde der andrologischen Ambulanz der Urologischen Klinik und Poliklinik durch den behandelnden Arzt. Nach Aufklärung des Patienten über die Studie durch den Arzt und Zustimmung durch den Patienten füllten die Patienten selbstständig einen Fragebogen zur Erfassung ihrer Medikation aus. Der Arzneimittelerfassungsbogen (siehe Kap. 8.4) wurde in Anlehnung an Projekte zur pharmazeutischen Arzneimittelanamnese erstellt [74]. Anschließend wurden die Patienten in der Sprechstunde untersucht und ergänzend zum Fragebogen befragt.

3.4.3.2 Datenerfassung

Die Datenerfassung erfolgte direkt durch Patientenangaben und über die elektronische Patientenakte über das MedPortal der LMU München (SAP). Auf Grundlage des Arzneimittelerfassungsbogens und der nachfolgenden Befragung wurden die eingenommenen Arzneimittel dokumentiert. Ergänzend zur Medikation wurden folgende Daten aus der Patientenakte erfasst:

- Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung,
- detailliertes Ergebnis des aktuellen SpermioGRAMMS, soweit vorliegend, und
- Diagnosen bzw. Risikofaktoren, die das SpermioGRAMMS bzw. die Fertilität beeinträchtigen könnten (siehe Kap. 4.2.2)

3.4.3.3 Bewertung des potenziellen Risikos durch Arzneimittel

Die Überprüfung der ermittelten Arzneimittel hinsichtlich ihres potenziell kritischen Einflusses auf die männliche Fertilität erfolgte auf Basis der Fachinformation und unter Zuhilfenahme nationaler und internationaler Datenbanken der Arzneimittelinformation (Facts & Comparisons, Drugdex, u.a.m.) bis hin zur ausführlichen Literaturrecherche (Pubmed, google scholar). Die Bearbeitung der Fragestellung erfolgte entsprechend dem Qualitätsstandard der Arzneimittelinformation der Apotheke des Klinikums der Universität München. Dieser schließt u.a. ein 4-Augen-Prinzip und ein qualitätsgeprüftes Arbeiten in der Arzneimittelinformation ein und folgt der Leitlinie des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. [64].

Das Risiko der Fertilitätsbeeinflussung durch die eingenommenen Medikamente wurde im Kontext aller möglichen Risikofaktoren (siehe Kap. 4.2.2) betrachtet und patientenindividuell bewertet. Neben einer möglichen Fertilitätsbeeinträchtigung durch das Arzneimittel wurden auch UAW auf die männliche Sexualfunktion und mutagene Eigenschaften des Arzneimittels mit in die Bewertung einbezogen, um eine möglichst umfassende Beratung jedes Patienten zu ermöglichen.

3.4.3.4 Information des Patienten und des überweisenden Arztes

In den abschließenden Briefen an den überweisenden Arzt und/oder den Patienten wurde die oben genannte Bewertung hinsichtlich der möglichen Fertilitätsbeeinträchtigung durch die Arzneimitteltherapie des Patienten gegeben. Ergaben sich im Rahmen der Recherche Alternativen zur aktuellen Arzneimitteltherapie, wurde eine Umstellungsempfehlung auf weniger kritische Arzneimittel vorgeschlagen oder auch eine Absetzeempfehlung ausgesprochen.

3.4.3.5 Erneute Befragung des Patienten

Drei Monate nach Information des Patienten und des überweisenden Arztes wurden die Patienten erneut kontaktiert. Erfragt wurde:

- ob ein Absetzen/eine Umstellung von Arzneimitteln mit möglicherweise negativem Einfluss auf die männliche Fertilität stattgefunden hat, und wenn ja,
- ob ein Kontrollspermiogramm vorliegt, dieses sich verbessert hat und eventuell eine Schwangerschaft eingetreten ist.

4 Ergebnisse

4.1 Retrospektive Analyse der Arzneimittelaufnahme von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch

4.1.1 Patientencharakteristika

Während der vierjährigen Studiendauer stellten sich 522 Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch erstmalig in der andrologischen Ambulanz zur Fertilitätsabklärung vor. Von diesen Patienten nahmen 244 (46,7%) aktuell, d.h. zum Zeitpunkt des Besuchs bzw. in den vorangegangenen 12 Monaten, Arzneimittel ein (Beobachtungsgruppe). 278 Patienten (53,2%) nahmen aktuell oder in den letzten 12 Monaten keine Arzneimittel ein und bildeten die Kontrollgruppe. Insgesamt 42 der 522 Patienten (8,0%) hatten eine Chemotherapie in der Vorgeschichte, 14 davon nahmen aktuell Arzneimittel unabhängig von ihrer onkologischen Erkrankung ein und sind damit Teil der Beobachtungsgruppe von 244 Patienten. 28 Patienten nach Chemotherapie erhielten keine Arzneimittel unabhängig von der onkologischen Erkrankung und zählen zu den 278 Patienten der Kontrollgruppe. Während einer laufenden Chemotherapie wurde kein Patient vorstellig. Detaillierte Charakteristika von Beobachtungs- und Kontrollgruppe sind in **Tabelle 7** aufgeführt. Patienten der Beobachtungsgruppe waren durchschnittlich etwas mehr als ein Jahr älter als die Patienten der Kontrollgruppe und litten doppelt so häufig unter einem Hypogonadismus.

Tabelle 7: Patientencharakteristika von Beobachtungs- und Kontrollgruppe

	Beobachtungsgruppe: Patienten mit aktueller Arzmittelaufnahme	Kontrollgruppe: Patienten ohne aktuelle Arzmittelaufnahme
N°_{Ges} (%)	244 (46,7)	278 (53,2)
Durchschnittsalter ± SD [Jahre]	37,7 ± 8,7	36,4 ± 8,0
N° nach Chemotherapie (%^a)	14 (5,7)	28 (10,1)
N° mit Hypogonadismus (%^a)	24 (9,8)	11 (4,0)
N° Allergiker (%^a)	30 (12,3)	25 (9,0)

N°: Anzahl, Ges: Gesamt, SD: Standardabweichung, %^a: prozentualer Anteil an N°_{Ges}

4.1.1.1 Arzneimittel-einnahme nach Alter

Das durchschnittliche Alter der Patienten mit aktueller Arzneimittel-einnahme (Beobachtungsgruppe) betrug $37,7 \pm 8,7$ Jahre, das der Patienten ohne aktuelle Arzneimittel-einnahme (Kontrollgruppe) $36,4 \pm 8,0$ Jahre. **Tabelle 8** zeigt alle 522 Patienten, die Anzahl der Patienten pro Altersgruppe und die korrespondierende Anzahl der eingenommenen Arzneimittel in der Beobachtungsgruppe.

Für die 244 Patienten der Beobachtungsgruppe war insgesamt die Einnahme von 554 Arzneimitteln dokumentiert. Die durchschnittliche Anzahl der eingenommenen Arzneimittel betrug $2,3 \pm 1,9$, mit einer Spanne von einem bis 14 Arzneimitteln pro Patient. Patienten von 20 bis 29 Jahren und älter als 40 Jahre nahmen durchschnittlich mehr Medikamente ein als die vier Patienten unter 20 Jahren oder die 123 Patienten zwischen 31 und 40 Jahren.

Tabelle 8: Anzahl der Patienten pro Altersgruppe und korrespondierende Anzahl der eingenommenen Arzneimittel

Alter [Jahren]	N° Patienten insgesamt	N° Patienten mit Arzneimittel-einnahme (%)	Σ Arzneimittel	Ø Anzahl der Arzneimittel pro Patient der Beobachtungsgruppe (± SD)
≤ 20	7	4 (57,1)	7	1,8 (± 1,0)
21-25	29	11 (37,9)	24	2,2 (± 2,3)
26-30	68	30 (44,1)	72	2,4 (± 1,6)
31-35	138	62 (44,9)	112	1,8 (± 1,1)
36-40	131	61 (46,6)	116	1,9 (± 1,3)
41-45	73	31 (42,5)	81	2,6 (± 2,1)
46-50	43	27 (62,8)	89	3,3 (± 2,7)
> 50	33	18 (54,5)	53	2,9 (± 3,1)
Total	522	244 (46,7)	554	2,3 (± 1,9)

N°: Anzahl, Σ: Summe, Ø: Durchschnitt, SD: Standardabweichung

4.1.1.2 Hypogonadismus/Testosteronsubstitution

Bei 35 der insgesamt 522 Patienten (6,7%) wurde ein Hypogonadismus diagnostiziert. Betroffen davon waren 24 der 244 Patienten der Beobachtungsgruppe (9,8%) und 11 der 278 Patienten (4,0%) der Kontrollgruppe. Ob die Patienten der Kontrollgruppe nicht therapiert wurden oder sie eine medikamentöse Therapie nicht angegeben ist nicht bekannt. Zehn Patienten der Beobachtungsgruppe hatten einen primären Hypogonadismus, davon wiederum sieben einen Morbus Klinefelter (sub-/infertil unabhängig der Testosteronsubstitution). Bei 12 weiteren Patienten der Beobachtungsgruppe, die unter sekundärem Hypogonadismus litten, ist bei Kinderwunsch des Patienten der Wechsel von der Testosteronsubstitutionstherapie auf Gonadotropine indiziert. Für zwei Patienten unter Testosteronsubstitution war keine exakte Diagnose nachvollziehbar. Zwei weitere Patienten gaben die Verwendung von Anabolika an (1x Metandienon, 1x nicht spezifiziert).

4.1.1.3 Allergiker/Antiallergische Arzneimitteltherapie

Bei 55 der insgesamt 522 Patienten (10,5%) war eine allergische Erkrankung dokumentiert (z.B. Hausstauballergie, Heuschnupfen, etc.). Angaben zu einer antiallergischen Arzneimitteltherapie machten nur 30 dieser Patienten, dies entspricht 12,3% der 244 Patienten der Beobachtungsgruppe. Systemische Antihistaminika nahmen 19 dieser Patienten ein. Informationen zu Einnahmedauer und Einnahmehäufigkeit (chronisch, saisonal oder bedarfsmäßig) fehlten überwiegend. In der Kontrollgruppe gaben 25 der 278 Patienten (9,0%) eine allergische Erkrankung (ohne Therapie) an.

Tabelle 9 zeigt die Anzahl der Allergiepazienten insgesamt pro Jahr, den Anteil der Allergiker an der Gesamtpatientenzahl und die Anzahl der Allergiker in der Beobachtungs- und Kontrollgruppe.

Tabelle 9: Anzahl der Allergiker pro Jahr und die Verwendung antiallergischer Arzneimittel

	N° Pat _{Ges}	N° Allergiker _{Ges} (%)	N° Allergiker mit AM (Beobachtungsgruppe)	N° Allergiker ohne AM (Kontrollgruppe)
2011	83	3 (3,6)	2	1
2012	126	8 (6,4)	3	5
2013	144	16 (11,1)	6	10
2014	169	28 (16,6)	19	9
Total	522	55 (10,5)	30	25

N°: Anzahl, Pat: Patient, Ges: Gesamt, AM: Arzneimittel

4.1.2 Klassifikation der eingenommenen Arzneimittel nach ihrem ATC-Code

Die 554 Arzneimittelaufnahmen der Beobachtungsgruppe wurden nach ihrem ATC-Code klassifiziert.

Tabelle 10 führt – alphabetisch nach anatomischer Gruppe (ATC-Code Level 1) – sowohl die Anzahl der verschiedenen Wirkstoffe pro anatomischer Gruppe, als auch die Anzahl der Patienten, die Arzneimittel aus dieser Gruppe einnahmen und die Anzahl der Arzneimittelaufnahmen dieser Patienten, auf.

Von den 554 Arzneimittelaufnahmen konnten 501 Aufnahmen 201 verschiedenen Wirkstoffen zugeordnet werden. In 53 Fällen war keine Wirkstoffzuordnung möglich, da die Patienten nicht die Einnahme eines bestimmten Arzneimittels sondern nur allgemein ihre Arzneimitteltherapie nannten (z.B. Einnahme von Antihypertensiva oder Antibiotikatherapie).

Die Anzahl der Arzneimittelaufnahmen und die Anzahl der Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen kann sich deswegen unterscheiden, da ein Patient mehr als ein Arzneimittel aus einer ATC-Gruppe einnehmen kann bzw. mehrere Patienten das gleiche Arzneimittel einnehmen können.

Tabelle 10: Klassifikation der Arzneimittel nach ihrer anatomischen Gruppe (ATC-Code, Level 1)

Anatomische Gruppe (Level 1)		N° Wirkstoffe (%) ^{a,b}	N° Patienten (%) ^b	N° Einnahmen (%) ^b
A	Alimentäres System und Stoffwechsel	27 (13,4)	46 (18,8)	69 (12,5)
B	Blut und blutbildende Organe	9 (4,5)	19 (7,8)	21 (3,8)
C	Kardiovaskuläres System	22 (10,9)	45 (18,4)	68 (12,3)
D	Dermatika	9 (4,5)	14 (5,7)	17 (3,1)
G	Urogenitalsystem und Sexualhormone	12 (6,0)	46 (18,9)	62 (11,2)
H	Systemische Hormonpräparate (exkl. Sexualhormone und Insuline)	10 (5,0)	54 (22,1)	61 (11,0)
J	Antiinfektiva zur systemischen Anwendung	17 (8,5)	45 (18,4)	54 (9,7)

Anatomische Gruppe (Level 1)		N° Wirkstoffe (%) ^{a,b}	N° Patienten (%) ^b	N° Einnahmen (%) ^b
L	Antineoplastische und immunmodulierende Mittel	12 (6,0)	16 (6,6)	20 (3,6)
M	Muskel- und Skelettsystem	4 (2,0)	22 (9,0)	24 (4,3)
N	Nervensystem	46 (22,9)	43 (17,6)	72 (13,0)
P	Antiparasitäre Mittel, Insektizide und Repellenzien	n.a. ^a	1 (0,4)	1 (0,2)
R	Respirationstrakt	27 (13,4)	41 (16,8)	68 (12,3)
S	Sinnesorgane	4(2,0)	5 (2,0)	6 (1,1)
V	Varia	2 (1,0)	10 (4,1)	11 (2,0)
	Total	201(100,0)	244(100,0)	554 (100,0)

N°: Anzahl, n.a.: nicht verfügbar

^a in 53 Fällen konnte die Arzneimitteleinnahme nicht einem spezifischen Wirkstoff sondern nur der zugehörigen anatomischen Gruppe zugeordnet werden (z.B. Einnahme von Antihypertensiva)

^b Die Anzahl der Arzneimitteleinnahme und die Anzahl der Patienten, die diese Arzneimittel einnehmen kann sich dahingehend unterscheiden, dass ein Patient mehr als ein Arzneimittel aus einer ATC-Gruppe einnehmen kann bzw. mehrere Patienten das gleiche Arzneimittel einnehmen können.

Tabelle 22 im Anhang zeigt eine detailliertere Auflistung nach ATC-Code. Die 554 Arzneimitteleinnahmen konnten 54 therapeutischen Hauptgruppen zugeordnet werden (ATC-Code Level 2). In den Fällen, in denen die Angabe der therapeutischen Untergruppe auf Grund der zu unterschiedlichen Wirkung der einzelnen Wirkstoffe auf die männliche Sexualfunktion zu allgemein war, wurde zusätzlich auch nach Level 3 oder auch 4 unterteilt.

4.1.3 Beeinflussung der männlichen Sexualfunktion durch Arzneimittel

Ein großes Spektrum an potenziell negativen Effekten auf die männliche Sexualfunktion konnte für 103 der 201 klassifizierten Wirkstoffe (51,2%) in der deutschen Fachinformation und der Datenbank Facts & Comparisons gefunden werden. Dies entsprach 326 Arzneimitteleinnahmen (65,1% aller Einnahmen mit spezifischer Wirkstoffzuordnung). In **Tabelle 11** sind die Wirkstoffe aufgeführt, die diese potenziell negativen Effekte hervorrufen können (alphabetische Listung). Die häufigsten

unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind eine reduzierte Libido (45 Wirkstoffe, 28,7% aller Einnahmen), Impotenz (44 Wirkstoffe, 28,1%) und Hormonveränderungen (36 Wirkstoffe, 26,7%). Eine detaillierte Übersicht über alle untersuchten Wirkstoffe und ihre unerwünschten Arzneimittelwirkungen, aufgelistet nach ihrem ATC-Code, zeigt **Tabelle 23** im Anhang.

Tabelle 11: Wirkstoffe, die von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch eingenommen wurden und die unerwünschte Wirkungen auf die männliche Sexualfunktion hervorrufen können

UAW	N° Wirkstoffe (%)	Wirkstoff ^a	N° Patienten (%)	N° Einnahmen (%) ^b
Spermienproduktion	22 (10,9)	Aciclovir syst. (d,r) ^{c,d} , Amlodipin (r), Aripiprazol (r) ^c , Azathioprin (r) ^c , Carbamazepin, CBD+THC (a), Colchicin, Cotrimoxazol ^e , Desloratadin (r) ^c , Fluoxetin (r), Hydrocortison, Mercaptopurin, Mesalazin ^d , Prednisolon ^{c,d} , Pregabalin (r) ^{c,d} , Pyridoxin (r) ^c , Sulfasalazin ^d , Tacrolimus (r), Tadalafil, Tamoxifen (r), Testosteron, Valproat	63 (25,8)	84 (16,8)
Spermienqualität	17 (8,5)	Amlodipin, Azathioprin (r) ^c , Carbamazepin, CBD+THC (a), Citalopram ^d , Colchicin, Desloratadin (r) ^c , Escitalopram ^d , Finasterid ^d , Fluoxetin ^d , Hydrocortison, Paroxetin ^d , Ribavirin (m) ^d , Sertralin ^d , Tacrolimus (r), Triamcinolon, Valproat	33 (13,5)	33 (6,6)
Ejakulation	21 (10,4)	Alprostadil, Citalopram, Clonazepam, Doxazosin, Duloxetine, Escitalopram, Finasterid, Fluoxetin ^f , Gabapentin, Lamotrigin, Paroxetin, Perazin, Pregabalin, Quetiapin, Reboxetin, Sertralin, Sildenafil, Tamsulosin, Topiramamat, Trimipramin, Vardenafil	43 (17,6)	55 (11,0)
Ejakulatqualität	1 (0,5)	Tadalafil	6 (2,5)	6 (1,2)

UAW	N° Wirkstoffe (%)	Wirkstoff ^a	N° Patienten (%)	N° Einnahmen (%) ^b
Erektile Dysfunktion	19 (9,5)	Alprostadil, Aripiprazol, Brinzolamid, Carbamazepin, Clonazepam, Duloxetin, Finasterid, Fluoxetin, Hydrochlorothiazid, Nebivolol, Olanzapin, Perazin, Pregabalin, Ramipril, Reboxetin, Sertralin, Simvastatin, Testosteron, Topiramat	59 (24,2)	74 (14,8)
Impotenz	44 (21,9)	Allopurinol, Amilorid, Amitriptylin, Amlodipin, Bisoprolol, Budesonid rekt., Bupropion, Carbamazepin, Citalopram, Clonazepam, Codein, Diltiazem, Doxazosin, Enalapril, Escitalopram, Finasterid, Fluoxetin, Gabapentin, Hydrochlorothiazid, Hydrocortison, Imipramin, Interferon beta, Lisinopril, Lithium, Loratadin, Lorazepam, Metoprolol, Mycophenolat, Nebivolol, Paroxetin, Peginterferon alfa-2a, Prednisolon, Pregabalin, Propranolol, Quetiapin, Ramipril, Ribavirin, Sertralin, Tamoxifen, Testosterone, Topiramat, Triamcinolon, Trimipramin, Verapamil	94 (38,5)	141 (28,1)
Priapismus	19 (9,5)	Alprostadil, Aripiprazol, Citalopram, Clozapin, Doxazosin, Escitalopram, Fluoxetin, Heparin, Melatonin, Olanzapin, Paroxetin, Quetiapin, Sertralin, Sildenafil, Tadalafil, Tamsulosin, Testosteron, Urapidil, Vardenafil	48 (19,7)	62 (12,4)

4 Ergebnisse

UAW	N° Wirkstoffe (%)	Wirkstoff ^a	N° Patienten (%)	N° Einnahmen (%) ^b
Libido	45 (22,4)	Allopurinol, Amilorid, Amitriptylin, Aripiprazol, Bisoprolol, Brinzolamid, Bupropion, Cabergolin, Calcitriol ^f , Carbamazepin, Cetirizin, Cholecalciferol ^f , Ciclosporin, Citalopram, Clonazepam, Codein, Doxazosin, Duloxetine, Escitalopram, Finasterid, Fluoxetin, Gabapentin, Imipramin, Lamotrigin, Lisinopril, Loratadin, Lorazepam, Melatonin, Mesalazin, Metoprolol, Metronidazol, Olanzapin, Paroxetin, Peginterferon alfa-2a, Pregabalin, Propranolol, Quetiapin, Ramipril, Ribavirin, Sertralin, Tamoxifen, Tamsulosin, Testosteron, Topiramat, Trimipramin	103 (42,2)	144 (28,7)
Hormonveränderungen ^g	36 (17,9)	Amlodipin (r) [FSH, T], Anastrozol [LH, FSH, T, E], Budesonid inhal. [HHG-Achse], Budesonid rekt. [Sexualhormone], Cabergolin [Prolaktin], Carbimazol [TSH, HHG-Achse], humanes Choriongonadotropin ^h , Cinacalcet ⁱ [T], Citalopram [Prolaktin], Clomifen [GnRH, FSH, LH], Clozapin [Prolaktin], Duloxetine [Prolaktin], Escitalopram [Prolaktin], Fluoxetin [Prolaktin], Follitropin alfa/beta ^h , Hydrocortison [Sexualhormone], Letrozol [LH, FSH, T, E], Levothyroxin [TSH, HHG-Achse], Liothyronin [TSH, HHG-Achse], Melatonin, Menotropin ^h , Olanzapin [Prolaktin], Paroxetin [Prolaktin], Perazin [Prolaktin], Prednisolon [Sexualhormone], Quetiapin [Prolaktin], Sertralin [Prolaktin], Natriumperchlorat [TSH, HHG-Achse], Tamoxifen [LH, FSH, T, E], Testosteron [T, DHT, E, SHBG, LH, FSH], Triamcinolon [Sexualhormone], Trimipramin [Prolaktin], Urapidil (m,r) [Prolaktin], Valproat [T], Verapamil [Prolaktin]	100 (41,0)	134 (26,7)

UAW	N° Wirkstoffe (%)	Wirkstoff ^a	N° Patienten (%)	N° Einnahmen (%) ^b
Hoden / Gonaden	30 (14,9)	Agalsidase beta, Alprostadil, Amitriptylin, Amlodipin (r), CBD+THC (a), Coffein (r), Colchicine (ra), Desloratadin (r) ^c , Dimethylfumarat (d,r), Duloxetin, Entecavir (d,ro) ^c , Escitalopram (a) ^c , Finasterid, Fluoxetin (r), Gabapentin, Imipramin, Lamotrigin, Mesalazin, Metronidazol (r) ^c , Pregabalin, Quetiapin, Reboxetin, Ribavirin (m), Rosuvastatin (d,mo), Sulfasalazin (d,r), Tadalafil (d), Tamoxifen (r) ^d , Testosteron, Trimipramin, Valproat (d,r)	67 (27,5)	82 (16,4)
Gynäkologie	35 (17,4)	Allopurinol, Amilorid, Amitriptylin, Amlodipin, Aripiprazol, Atorvastatin, Bupropion, Carbamazepin, humanes Choriongonadotropin, Ciclosporin, Ciprofloxacin, Citalopram, Diltiazem, Doxazosin, Enalapril, Finasterid, Fluoxetin, Follitropin alfa/beta, Gabapentin, Ibuprofen, Imipramin, Lisinopril, Melatonin, Olanzapin, Omeprazol, Pantoprazol, Pregabalin, Quetiapin, Ramipril, Rosuvastatin, Sertralin, Testosteron, Trimipramin, Verapamil	98 (40,2)	136 (27,1)
Sexuelle Dysfunktion ^k	24 (11,9)	Alprostadil [Peyronie-Krankheit], Amlodipin, Aripiprazol [Anorgasmie], Bupropion [schmerzhafte Erektion], Cabergolin [Hypersexualität], Carbamazepin, Citalopram, Diltiazem [sexuelle Schwierigkeiten], Doxazosin, Duloxetin [+ abnormaler Orgasmus, sexuelle Störung], Escitalopram, Fluoxetin [+ Anorgasmie], Imipramin, Lithium, Lorazepam [verminderter Orgasmus], Metoprolol [Peyronie-Krankheit], Olanzapin [sexuelle Störung], Paroxetin [+ Erkrankung des männlichen Genitale, Orgasmusstörung], Perazin, Pregabalin [+ Anorgasmie], Quetiapin, Sertralin, Topiramat, Trimipramin	34 (13,9)	46 (9,2)

4 Ergebnisse

UAW	N° Wirkstoffe (%)	Wirkstoff ^a	N° Patienten (%)	N° Einnahmen (%) ^b
Total	103 (51,2)		179 (73,4)	326 (65,1)

N°: Anzahl, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung

^a wenn die unerwünschte Arzneimittelwirkung nur in Tierstudien festgestellt wurde, wurde das Studientier – wenn in der Quelle genannt – in Klammern angegeben

a: animal (nicht weiter definiert)

d: dog (Hund)

m: mouse (Maus)

mo: monkey (Affe)

r: rat (Ratte)

ro: rodent (Nager)

^b kalkuliert anhand der Wirkstoffeinnahmen mit exakt bekannten Wirkstoffen (201 Wirkstoffe mit 501 Einnahmen insgesamt)

^c dosisabhängig

^d (meist) reversibel

^e zeitabhängig

^f Spätsymptom einer Überdosierung

^g [betroffene Hormone]

^h Fertilitätsbehandlung

ⁱ bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz

^k wird häufig als Sammelbegriff genutzt; nur Wirkstoff: UAW sexuelle Dysfunktion, Wirkstoff + [...]: UAW in der Klammer, Wirkstoff + [+ ...]: UAW sexuelle Dysfunktion + weitere UAW in der Klammer

4.1.4 Beeinträchtigung der männlichen Fertilität durch Arzneimittel

Für 32 (15,9%) der 201 identifizierten Wirkstoffe wird in den beschriebenen Literaturquellen direkt eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität genannt. Diese 32 Wirkstoffe stehen für 118 Einnahmen (23,6% aller Arzneimittelleinnahmen) bei den 244 Patienten der Beobachtungsgruppe.

Tabelle 12 zeigt, ob die Angaben zu den negativen Effekten auf die Fertilität auf Tierstudien oder humanen Daten beruhen und ob diese Information spezifisch für das männliche Geschlecht gegeben wurde oder ob keine Unterscheidung nach Geschlecht vorlag.

Tabelle 12: Wirkstoffe, die von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch eingenommen wurden und die in der Literatur eine Fertilitätsbeeinträchtigung aufführen

Quelle	Differenzierung der Daten nach Geschlecht	N° Wirkstoffe (%)	Wirkstoff	N° Einnahmen	Σ Einnahmen (%)	N° Patienten (%)
Tierstudien ^a	nicht nach Geschlecht differenziert	10 (5,0)	Acetylcystein (r) ^b Citalopram Diltiazem (r) Escitalopram Follitropin alfa (r) ^c Infliximab (r) Metamizol ^b Paroxetin (r) Troxerutin (r) ^b Verapamil	1 2 2 1 2 3 1 2 1 2	17 (3,4)	17 (7,0)
	männliche Fertilität	15 (7,5)	Amlodipin (r) ^b Anastrozol (r) ^c Azathioprin (r) ^b Clomifen (r) ^{b,c} Coffein (r) ^b Colchicin Desloratadin (r) ^b Finasterid (r) ^{d,e} Loperamid (r) ^b Loratadin (r) ^{b,e} Olanzapin (r) ^b Pregabalin (r) ^b Quetiapin (r) Sulfasalazin (r) ^e Tacrolimus (r)	4 1 4 1 1 1 1 4 2 3 1 4 2 1 2	32 (6,4)	29 (11,9)

4 Ergebnisse

Quelle	Differenzierung der Daten nach Geschlecht	N° Wirkstoffe (%)	Wirkstoff	N° Einnahmen	Σ Einnahmen (%)	N° Patienten (%)
Human- daten	nicht nach Geschlecht differenziert	4 (2,0)	Allopurinol CBD+THC ^f Interferon beta ^g Levothyroxin ^b	4 2 1 32	39 (7,8)	39 (16,0)
	männliche Fertilität	7 (3,5)	Carbamazepin Colchicin Diltiazem Finasterid Sulfasalazin ^e Testosteron Valproat	1 1 2 4 1 26 3	38 (7,6)	37 (15,2)
Total		32 (15,9)			118 (23,6)	100 (41,0)

N°: Anzahl, Σ: Summe

^a Studientier in Klammern angegeben, wenn es in der Quelle genannt wurde (r: rat (Ratte))

^b dosisabhängig

^c Fertilitätsbehandlung

^d zeitabhängig

^e (meist) reversibel

^f Störung des Endocannabinoidsystems → negative Effekte auf die Reproduktion möglich

^g Erfahrungswerte durch andere Interferone suggerieren eine mögliche Fertilitätsbeeinträchtigung

Für 78 Wirkstoffe (38,8%) wurden in keiner der beiden Literaturquellen Angaben zur Fertilität aufgeführt (**Tabelle 13**).

Tabelle 23 im Anhang bietet eine detaillierte Übersicht über die untersuchten Wirkstoffe und die Angaben zur Beeinträchtigung der männlichen Fertilität.

In Kapitel 8.5.2 im Anhang ist die Publikation zu dieser retrospektiven Analyse „*Drug use among men with unfulfilled wish to father children - a retrospective analysis and discussion of specific drug classes*“ [75] abgedruckt. Die Studie konnte im Journal Pharmacoeconomics & Drug Safety (PDS) publiziert werden.

Tabelle 13: Wirkstoffe, die von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch eingenommen wurden und über die keine Fertilitätsdaten vorliegen

N° Einnahmen	Σ Einnahmen (%)	Wirkstoff	N° Wirkstoffe (%)
1	58 (11,6)	Acetylsalicylsäure 500 mg, Aciclovir top., Adapalen, Agalsidase beta, Amilorid, Ascorbinsäure, Azelastin intranasal, Baldrian, Benzoylperoxid, Bethanecholchlorid, Budesonid intranasal, Candesartan, Carbimazol, Clarithromycin, Clonazepam, Clozapin, Codein, Cordyceps, Cyanocobalamin, Escherichia Coli, Fludrocortison, Folsäure, Heparin, Hydrocortison, Imipramin, Kalium, L-Arginin, Letrozol, Liothyronin, Lisinopril, Mebeverin, Mercaptopurin, Metronidazol, Minocyclin, Natriumhydrogencarbonat, Natriumperchlorat, Nebivolol, Oxymetazolin, Pankreatin, Peginterferon alfa-2a, Penicillin V, Perazin, Phenytoin, Propranolol, Propyphenazon, Pseudoephedrin, Pyridoxin, Reproterol, Ribavirin, Rituximab, Rosuvastatin, Saccharomyces Boulardii, Simeticon, Tamoxifen, Travoprost, Triamcinolon, Urapidil, Xylometazolin	58 (28,9)
2	16 (3,2)	Amitriptylin, Budesonid rekt., Eisen, Isotretinoin, Lithium, Metoprolol, Omeprazol, Trimipramin	8 (4,0)
3	9 (1,8)	Beclomethason, Calcium, Magnesium	3 (1,5)
4	8 (1,6)	Cabergolin, Paracetamol	2 (1,0)
5	20 (4,0)	Diclofenac, Iodid, Phenprocoumon, Tamsulosin	4 (2,0)
7	7 (1,4)	Acetylsalicylsäure (50/100 mg)	1 (0,5)
8	8 (1,6)	Doxycyclin	1 (0,5)
13	13 (2,6)	Ibuprofen	1 (0,5)
Summe	139 (27,7)		78 (38,8)

N°: Anzahl, Σ: Summe

4.2 Retrospektive Analyse der SpermioGramme von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch

Die retrospektive Analyse der SpermioGramme von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch gliedert sich in zwei Teile. Initial wurde für zwei in der ersten retrospektiven Analyse beobachtete Patientencharakteristika eine Gegenüberstellung zu vorliegenden SpermioGrammen erstellt (Kap. 4.2.1). Im zweiten Schritt wurden für alle Patienten, von denen ein SpermioGramm vorlag, der Arzneimittelkonsum und weitere bekannte Risikofaktoren (siehe Kap. 1.3.1.1) in Zusammenhang mit dem vorliegenden SpermioGramm ausgewertet (Kap. 4.2.2).

4.2.1 Assoziation von SpermioGrammparametern und spezifischen Patientencharakteristika

Im Rahmen der ersten retrospektiven Auswertung zum Arzneimittelkonsum wurden zwei Merkmale häufig dokumentiert: Patienten mit allergischen Erkrankungen mit und ohne Arzneimitteltherapie und Patienten mit der Einnahme von Schilddrüsen therapeutika. Für beide Patientengruppen wurden, soweit verfügbar, SpermioGramme retrospektiv ermittelt und der Einnahme von Antiallergika bzw. einer Schilddrüsenfunktionsstörung gegenübergestellt. Weitere mögliche das SpermioGramm beeinflussende Risikofaktoren wurden in dieser initialen Analyse nicht berücksichtigt.

4.2.1.1 Assoziation Spermienqualität – allergische Erkrankungen/Antiallergika

Von den 522 Patienten, die sich von Januar 2011 bis Dezember 2014 erstmalig in der andrologischen Ambulanz auf Grund eines unerfüllten Kinderwunsches vorstellten, gaben 55 Patienten (10,5%) eine allergische Erkrankung an (siehe Kap. 4.1.1.3). Von 47 dieser 55 Patienten lag zum Zeitpunkt der Untersuchung mindestens ein SpermioGramm vor.

Angaben zu einer antiallergischen Arzneimitteltherapie machten 26 der 522 Patienten (5,0%), 18 davon nahmen systemische Antihistaminika ein. 21 Patienten (4,0%) nannten eine allergische Erkrankung ohne Angabe einer Arzneimitteltherapie.

Tabelle 14 stellt die SpermioGramme der Allergiker mit und ohne Arzneimitteltherapie gegenüber. Patienten, die eine antiallergische Arzneimitteltherapie angaben, wiesen im Vergleich zu Patienten ohne Antihistaminikaeinnahme doppelt so häufig eine Normozoospermie auf (38,5% gg. 19,0%). Auch die Einnahme von systemischen Antihistaminika wie Cetirizin oder Loratadin verschlechtert das SpermioGramm nicht (Normozoospermie bei 38,9%). Der Anteil der Patienten mit Azoospermie

(47,6%) ist in der Gruppe der Patienten ohne antiallergische Arzneimitteltherapie höher als in der mit systemischer Antihistaminikatherapie (38,9%) oder allen Patienten mit antiallergischer Arzneimitteltherapie (30,8%). Die Anteile der Patienten mit einer eingeschränkten Spermienqualität (Oligo-, Astheno- und/oder Teratozoospermie) sind mit annähernd einem Drittel in allen drei Gruppen vergleichbar.

Tabelle 14: Spermioogramme von Allergikern mit und ohne antiallergische Arzneimitteltherapie

	N° _{Ges}	N° Patienten <u>mit</u> antiallergischer Arzneimitteltherapie	davon: N° Patienten <u>mit</u> systemischen Antihistaminika	N° Patienten <u>ohne</u> antiallergische Arzneimitteltherapie
Normozoospermie	14	10	7	4
eingeschränkte Qualität	15	8	4	7
Azoospermie	18	8	7	10
Total	47	26	18	21

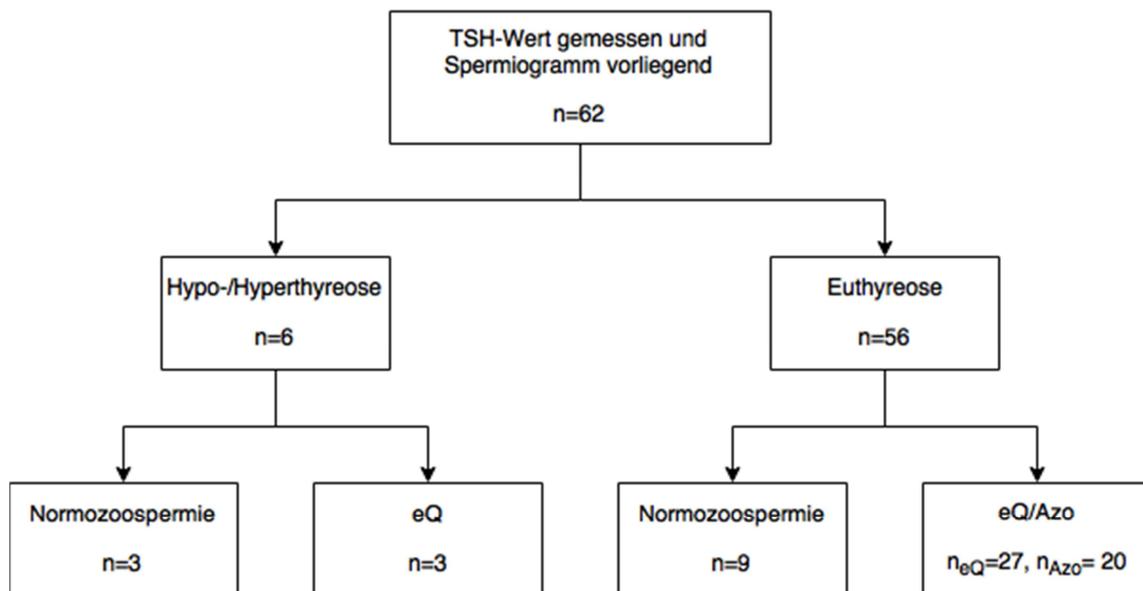
N°: Anzahl, Ges: Gesamt

4.2.1.2 Assoziation Spermienqualität – Schilddrüsenfunktion

In der vierjährigen Studiendauer wurden 36 von 522 Patienten erfasst, die insgesamt 40 Arzneimittel mit fünf verschiedenen Wirkstoffen zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen einnahmen. Zur Untersuchung des Zusammenhangs einer Hypo- bzw. Hyperthyreose (idiopathisch oder iatrogen) auf die Spermienqualität, wurden für das Jahr 2014 stichprobenartig die TSH-Werte (TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon) der Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch retrospektiv ermittelt und mit den aktuellen Spermioogrammen assoziiert. Der TSH-Wert kann einen Hinweis auf eine Fehlfunktion der Schilddrüse geben, wobei ein erhöhter TSH-Wert auf eine Hypothyreose und ein erniedrigter TSH-Wert auf eine Hyperthyreose hindeuten (siehe Kap. 3.3.1.2). Von 156 Patienten insgesamt im Jahr 2014 liegen von 62 Patienten (39,7%) sowohl der TSH-Wert als auch ein Spermioogramm vor. **Abbildung 4** zeigt die Assoziation zwischen der Schilddrüsenfunktion – ermittelt über die TSH-Werte – mit den erhaltenen Spermioogrammen. Von den 62 untersuchten Patienten wiesen sechs Patienten (9,7%) einen von der Norm abweichenden TSH-Wert auf. Die erhaltenen Spermioogramme zeigen zu

gleichen Teilen eine Normozoospermie bzw. eine eingeschränkte Spermienqualität (je 3 Patienten). Mit 56 Patienten (90,3%) war der Großteil der untersuchten Patienten euthyreot (TSH 0,44-3,80 μ U/ml). Von diesen euthyreoten Patienten wiesen neun Patienten (16,1%) eine Normozoospermie, 27 Patienten (48,2%) eine eingeschränkte Spermienqualität und 20 Patienten (35,7%) eine Azoospermie auf. Nur sechs der 86 Patienten mit Arzneimitteleinnahme im Jahr 2014 (7,0%) nahmen Schilddrüsen therapeutika ein. Von zwei dieser Patienten liegen sowohl Spermogramm als auch TSH-Wert vor. Beide Patienten sind laut Anamnese hypothyreot und nehmen einmal täglich 100 μ g Levothyroxin ein. Laut Labor liegt bei beiden Patienten ein zu niedriger TSH-Wert (0,27 bzw. 0,16 μ U/ml) vor. Dies deutet eher auf eine Hyperthyreose bzw. eine Überdosierung des Levothyroxins hin. Dennoch sind beide Patienten normozoosperm.

Abbildung 4: Assoziation zwischen der über die TSH-Werte ermittelte Schilddrüsenfunktion und dem Spermogramm



TSH: Thyreoidea-stimulierendes Hormon, eQ: eingeschränkte Spermienqualität, Azo: Azoospermie, n: Anzahl Patienten

4.2.2 Retrospektive Analyse von Spermogrammen und Risikofaktoren inklusive der Arzneimitteltherapie

4.2.2.1 Patientencharakteristika

Das Patientenkollektiv dieser retrospektiven Auswertung entspricht grundsätzlich dem der ersten Auswertung (siehe Kap. 4.1.1). Von den 522 Patienten, die die andrologische Ambulanz auf Grund eines unerfüllten Kinderwunsches von Januar 2011 bis Dezember 2014 erstmalig besucht haben, liegt von 422 Patienten (80,8%) mindestens ein Spermogramm vor. Diese Patienten gehen mit dem zum Zeitpunkt dieses Besuchs in der Ambulanz aktuellsten Spermogramm in die Auswertung ein. Bei sechs Patienten (1,1%) wurde im Zuge der Fertilitätsbeurteilung eine Aspermie festgestellt, weshalb diese Patienten von der weiteren Auswertung ausgeschlossen wurden. Von 94 weiteren Patienten (18,0%) konnte trotz bestehenden Kinderwunsches zum Zeitpunkt der Untersuchung kein Spermogramm ermittelt werden.

Von den 422 Patienten mit mindestens einem vorliegenden Spermogramm hatten 87 Patienten (20,6%) eine Normozoospermie. Bei 198 Patienten (46,9%) lag nach aktueller WHO-Klassifikation ein Spermogramm mit eingeschränkter Spermienqualität (eQ) vor (Oligo-, Astheno- oder Teratozoospermie mit Unterformen oder Kombinationen). 50 dieser Patienten (11,8%) wiesen ein OAT-Syndrom auf. Bei 137 Patienten (32,5%) lag eine Azoospermie vor.

Für 176 der 422 Patienten (41,7%), die in die retrospektive Analyse eingeschlossen wurden, war eine Arzneimitteleinnahme bzw. -anwendung dokumentiert. Diese 176 Patienten gaben insgesamt 326 Arzneimitteleinnahmen an, dies entspricht durchschnittlich 1,85 Arzneimitteln pro Patient. Die Einnahmen verteilten sich auf 152 verschiedene Wirkstoffe.

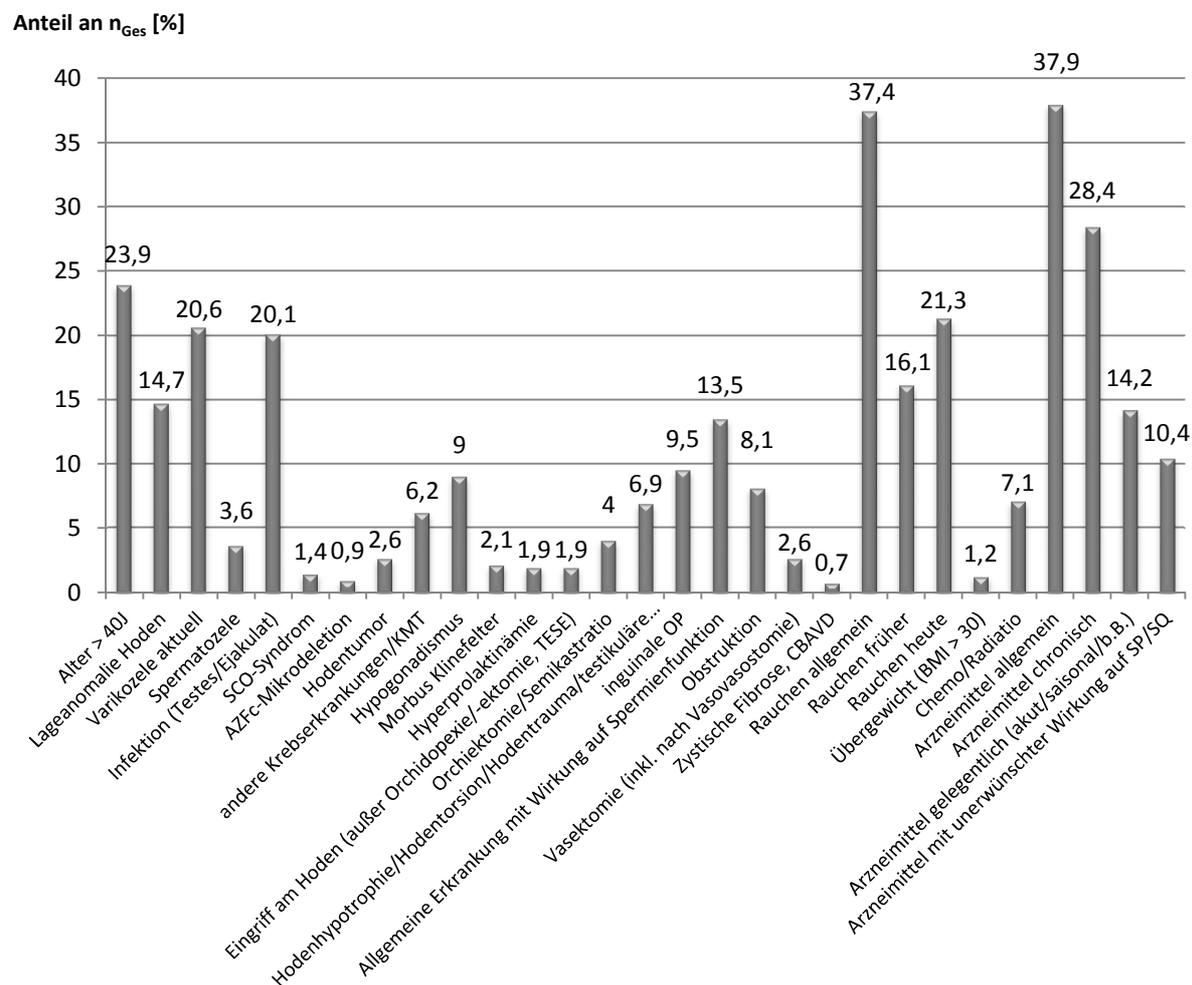
Die Anwendung von Präparaten zur Fertilitätsbehandlung (7 Patienten, 1,7% der eingeschlossenen 422 Patienten) und die Einnahme von Vitaminpräparaten zur Verbesserung der Fertilität (7 Patienten, 1,7%) wurden nicht zur Arzneimitteleinnahme gerechnet. Die Spermogramme dieser Patienten sind in **Tabelle 15** mit aufgeführt. Ausgeschlossen wurden Dermatika (sofern sie nicht glandulär oder rektal angewandt wurden), Inhalativa sowie Augentropfen und Nasensprays, bei denen auf Grund der geringen systemischen Exposition kein Einfluss auf die Spermienproduktion/-qualität zu erwarten ist. Weiterhin wurden Mineralstoffe (Mg, Ca, K, Fe), Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel ausgeschlossen. Daraus ergaben sich 160 Patienten (37,9%) mit Arzneimitteleinnahme, die in die statistische Auswertung eingingen (siehe Kap. 4.2.2.4).

4.2.2.2 Spermogrammparameter nach Risikofaktoren

Der Anteil der Patienten mit möglichen Spermogramm beeinträchtigenden Faktoren (im weiteren Risikofaktoren genannt) im Verhältnis zur Zahl der untersuchten Patienten ($n_{\text{Ges}} = 422$ Patienten) ist graphisch in **Abbildung 5** dargestellt. Insgesamt wurde für 160 der 422 Patienten (37,9%) die Einnahme von Arzneimitteln dokumentiert (Arzneimittel allgemein). Bei 120 Patienten (28,4%) lag eine chronische Arzneimittelaufnahme, bei 60 Patienten (14,2%) eine gelegentliche, d.h. akute oder saisonale Einnahme oder Einnahme bei Bedarf (b.B.), vor. Demnach gaben 20 Patienten sowohl eine chronische als auch eine gelegentliche Arzneimittelaufnahme an. Die Einnahme von Arzneimitteln, die nach Angabe der Fachinformation und/oder der Datenbank Facts & Comparisons die Spermienproduktion und/oder Spermienqualität (SP/SQ) beeinträchtigen (siehe Kap. 4.1.3, **Tabelle 11**), wurde bei 44 der 422 Patienten (10,4%) dokumentiert.

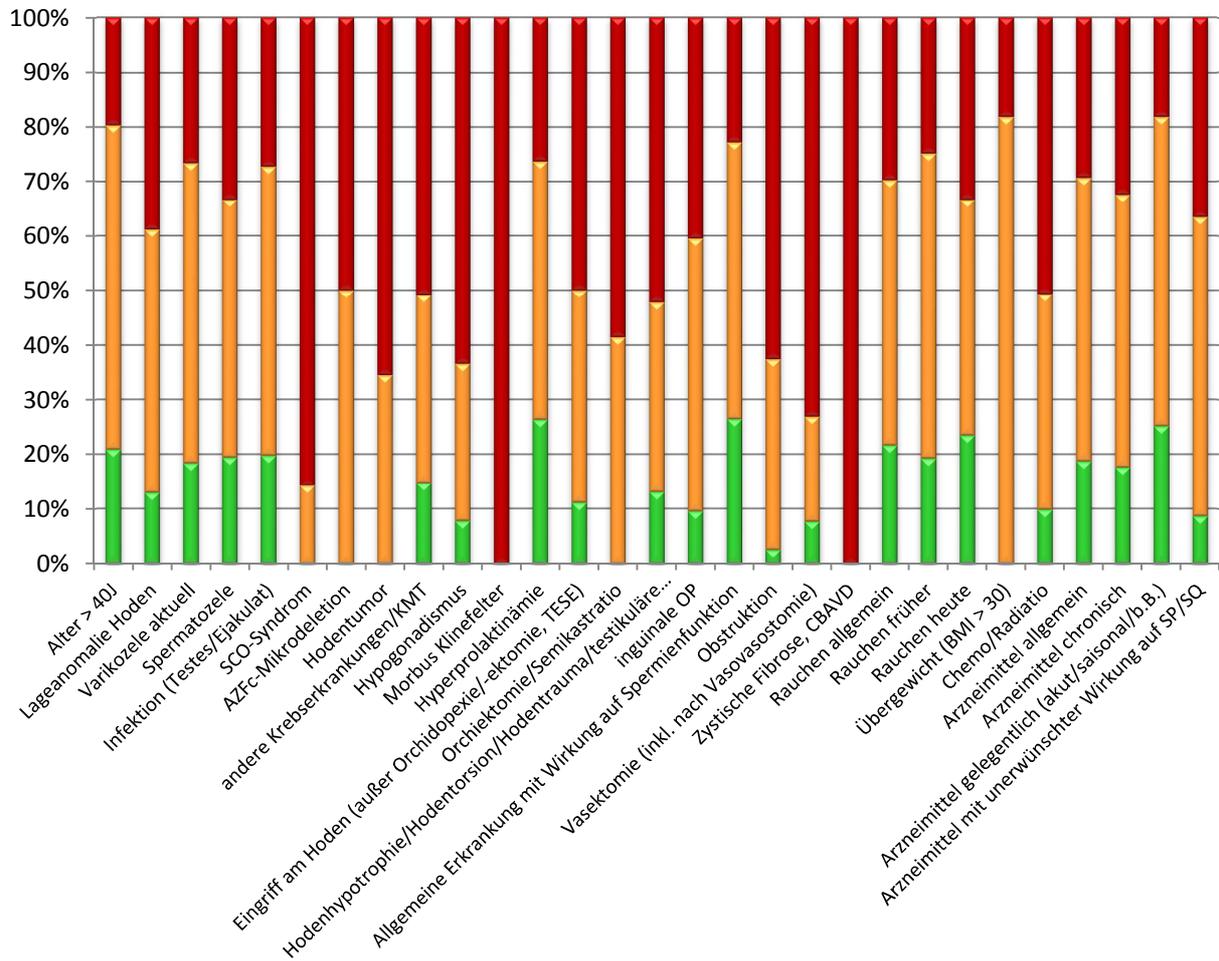
Abbildung 6 stellt den in **Tabelle 15** aufgeführten Anteil der Patienten mit Risikofaktoren nach Spermogrammparametern graphisch dar. **Tabelle 15** schlüsselt den Anteil der in **Abbildung 5** aufgeführten Patienten mit Risikofaktoren nach Spermogrammparametern auf. Zusätzlich wurden hier die Anzahl der Patienten mit Faktoren zur Verbesserung der Spermienqualität (Fertilitätsbehandlung, Vitaminpräparate) aufgeführt. Diese Daten gehen nicht in die statistische Auswertung ein.

Sowohl das Klinefelter-Syndrom als auch die Zystische Fibrose/CBAVD sind immer mit einer Azoospermie assoziiert und stellen in der vorliegenden Auswertung absolute Risikofaktoren für eine Azoospermie dar.

Abbildung 5: Anteil der Patienten mit möglichen Risikofaktoren an den Patienten mit Spermogramm insgesamt

n_{Ges} : Patientenzahl insgesamt (422), J: Jahre, SCO-Syndrom: Sertoli-Cell-Only-Syndrom, KMT: Knochenmarkstransplantation, TESE: testikuläre Spermienextraktion, OP: Operation, CBAVD: kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens, BMI: body mass index, b.B.: bei Bedarf, SP: Spermienproduktion, SQ: Spermienqualität

Abbildung 6: Spermogrammparameter nach Risikofaktoren



grün: Normozoospermie, gelb: eingeschränkte Spermienqualität, rot: Azoospermie

J: Jahre, SCO-Syndrom: Sertoli-Cell-Only-Syndrom, KMT: Knochenmarkstransplantation, TESE: testikuläre Spermienextraktion, OP: Operation, CBAVD: kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens, BMI: body mass index, b.B.: bei Bedarf, SP: Spermienproduktion, SQ: Spermienqualität

Tabelle 15: Anzahl der Patienten mit Risikofaktoren unterteilt nach Spermogrammparametern inkl. verbessernder Faktoren

	Patienten mit		
	Normozoospermie	eingeschränkter Spermienqualität	Azoospermie
	n _N (%)	n _{eQ} (%)	n _{Azo} (%)
Alter > 40J	21 (20,8)	60 (59,4)	20 (19,8)
Lageanomalie Hoden	8 (12,9)	30 (48,4)	24 (38,7)
Varikozele aktuell	16 (18,4)	48 (55,2)	23 (26,4)
Spermatozele	3 (20,0)	7 (46,7)	5 (33,3)
Infektion (Testes/Ejakulat)	17 (20,0)	45 (52,9)	23 (27,1)
SCO-Syndrom	0	1 (16,7)	5 (83,3)
AZFc-Mikrodeletion	0	2 (50,0)	2 (50,0)
Hodentumor	0	4 (36,4)	7 (63,6)
andere Krebserkrankungen/KMT	4 (15,4)	9 (34,6)	13 (50,0)
Hypogonadismus	3 (7,9)	11 (29,0)	24 (63,2)
- Morbus Klinefelter	0	0	9 (100,0)
Hyperprolaktinämie	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Eingriff am Hoden (außer Orchidopexie/-ektomie, TESE)	1 (12,5)	3 (37,5)	4 (50,0)
Orchiektomie/Semikastratio	0	7 (41,2)	10 (58,8)
Hodenhypotrophie/Hodentorsion/Hodentrauma/testikuläre Funktionsstörung	4 (13,8)	10 (34,5)	15 (51,7)
inguinale OP	4 (10,0)	20 (50,0)	16 (40,0)
Allgemeine Erkrankung mit Wirkung auf die Spermienfunktion	15 (26,3)	29 (50,9)	13 (22,8)
Obstruktion	1 (2,9)	12 (35,3)	21 (61,8)
- Vasektomie (inkl. Vasovasostomie)	1 (9,1)	2 (18,2)	8 (72,7)
- Zystische Fibrose, CBAVD	0	0	3 (100,0)
Rauchen allgemein	34 (21,5)	77 (48,7)	47 (29,8)
- früher	13 (19,1)	38 (55,9)	17 (25,0)
- heute	21 (23,3)	39 (43,3)	30 (33,3)
Übergewicht (BMI > 30)	0	4 (80,0)	1 (20,0)
Chemo/Radiatio	3 (10,0)	12 (40,0)	15 (50,0)
Arzneimittel allgemein	30 (18,8)	83 (51,9)	47 (29,4)
- chronisch	21 (17,0)	60 (50,0)	39 (32,5)
- gelegentlich (akut/saisonal/b.B.)	15 (25,0)	34 (56,7)	11 (18,3)
- mit unerwünschter Wirkung auf Spermienproduktion/-qualität	4 (9,1)	24 (54,5)	16 (36,4)
Arzneimittel zur Fertilitätsbehandlung	2 (28,6)	3 (42,9)	2 (28,6)
Vitaminpräparate zur Verbesserung der Fertilität	0	7 (100,0)	0

n_N: Anzahl der Patienten mit Normozoospermie, n_{eQ}: Anzahl der Patienten mit eingeschränkter Spermienqualität, n_{Azo}: Anzahl der Patienten mit Azoospermie; weitere Abkürzungen bei den Risikofaktoren s. **Abbildung 5**

4.2.2.3 Quantifizierung der Risikofaktoren über die Odds Ratio

4.2.2.3.1 Risikofaktoren für eine nach WHO 5th edition eingeschränkte Spermienqualität

Eine eingeschränkte Spermienqualität nach WHO äußert sich in einer Oligo-, Astheno-, oder Teratozoospermie bzw. ihren Unterformen oder Kombinationen. **Tabelle 16** stellt die Patienten mit eingeschränkter Spermienqualität nach WHO 5th edition ($n_{eQ}=198$) den Patienten mit Normozoospermie ($n_N=87$) gegenüber. Hier stellt sich einzig die Einnahme von Arzneimitteln mit unerwünschten Wirkungen auf die Spermienproduktion/-qualität (SP/SQ) als annähernd signifikanter Risikofaktor heraus. Es ergibt sich eine Odds Ratio (OR) von 2,862 (95%-Konfidenzintervall: 0,962;8,515) mit einem p-Wert von 0,053. Als deutliche, aber nicht signifikante Risikofaktoren für eine eingeschränkte Spermienqualität mit hohen ORs stellen sich ebenfalls AZFc-Mikrodeletion (OR: 2,227), Hodentumor (4,409), Orchiectomie/Semikastratio (6,854), inguinale Operation (2,331), Obstruktion (5,548) und Übergewicht (4,409) dar. Die 95%-Konfidenzintervalle sind sehr breit und die p-Werte deutlich $>0,05$.

Patienten mit den Faktoren Morbus Klinefelter und Zystische Fibrose sind in keiner der beiden hier untersuchten Spermioogrammgruppen (Normozoospermie bzw. eingeschränkte Spermienqualität) vertreten. Alle Patienten, bei denen in dieser retrospektiven Auswertung entweder ein Morbus Klinefelter oder eine zystische Fibrose dokumentiert war, sind azoosperm.

Eine anschließend durchgeführte binär logistische Regression, in die alle Faktoren mit einer OR >1 eingeschlossen und anschließend vorwärts schrittweise analysiert wurden, bestätigt dieses Ergebnis: im Vergleich mit allen anderen Risikofaktoren gibt es einzig für die Einnahme von Arzneimitteln mit unerwünschten Wirkungen auf die Spermienproduktion/-qualität (SP/SQ) einen annähernd signifikanten und epidemiologisch relevanten Zusammenhang.

Tabelle 16: Odds Ratios der Risikofaktoren bei eingeschränkter Spermienqualität gg. Normozoospermie

	Normo- zoospermie (n=87)	Eingeschränkte Spermienqualität (n=198)			
		n _N (%)	n _{eQ} (%)	OR	95% CI
Alter > 40 Jahre	21 (24,1)	60 (30,3)	1,366	0,767;2,433	0,32
Lageanomalie Hoden	8 (9,2)	30 (15,2)	1,763	0,773;4,022	0,191
Varikozele aktuell	16 (18,4)	48 (24,2)	1,42	0,755;2,072	0,355
Spermatozele	3 (3,4)	7 (3,5)	1,026	0,259;4,065	1
Infektion (Testes/Ejakulat)	17 (19,5)	45 (22,7)	1,211	0,648;2,264	0,641
SCO-Syndrom	0	1 (0,5)	1,329	0,054;32,952	1
AZFc-Mikrodeletion	0	2 (1,0)	2,227	0,106;46,865	1
Hodentumor	0	4 (2,0)	4,409	0,216;76,028	0,317
andere Krebserkrankungen/KMT	4 (4,6)	9 (4,5)	0,988	0,296;3,299	1
Hypogonadismus	3 (3,4)	11 (5,6)	1,647	0,448;60,57	0,562
- Morbus Klinefelter	0	0			
Hyperprolaktinämie	2 (2,3)	4 (2,0)	0,876	0,157;4,876	1
Eingriff am Hoden (außer Orchiektomie/-dopexie, TESE)	1 (1,1)	3 (1,5)	1,323	0,136;12,901	1
Orchiektomie/Semikastratio	0	7 (3,5)	6,854	0,387;121,354	0,105
Hodenhypotrophie/-torsion/-trauma/ testikuläre Funktionsstörung	4 (4,6)	10 (5,0)	1,204	0,336;3,621	1
inguinale OP	4 (4,6)	20 (10,1)	2,331	0,772;7,037	0,165
Allgemeine Erkrankung mit Wirkung auf die Spermienfunktion	15 (17,2)	29 (14,6)	0,824	0,417;1,629	0,596
Obstruktion	1 (1,1)	12 (6,1)	5,548	0,71;43,356	0,188
- Vasektomie	1 (1,1)	2 (1,0)	0,878	0,079;9,808	1
- Zystische Fibrose, CBAVD	0	0			
Rauchen allgemein	34 (39,1)	77 (38,9)	0,922	0,592;1,663	1
- früher	13 (14,9)	38 (19,2)	1,352	0,68;2,688	0,502
- heute	21 (24,1)	39 (19,7)	0,771	0,442;1,409	0,431
Übergewicht (BMI >30)	0	4 (2,0)	4,049	0,216;76,028	0,317
Chemo/Radiatio	3 (3,4)	12 (6,1)	1,806	0,497;6,57	0,565
Arzneimittel allgemein	30 (34,5)	83 (41,9)	1,371	0,821;2,317	0,293
- chronisch	21 (24,1)	60 (30,3)	1,366	0,767;2,433	0,320
- gelegentlich	15 (17,2)	34 (17,2)	0,995	0,51;1,94	1
- mit UAW auf SP/SQ	4 (4,6)	24 (12,1)	2,862	0,962;8,515	0,053

n_N: Anzahl der Patienten mit Normozoospermie, n_{eQ}: Anzahl der Patienten mit eingeschränkter Spermienqualität, OR: Odds Ratio, CI: Konfidenzintervall, SCO-Syndrom: Sertoli-Cell-Only-Syndrom, KMT: Knochenmarkstransplantation, TESE: testikuläre Spermienextraktion, OP: Operation, CBAVD: kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens, BMI: body mass index, b.B.: bei Bedarf, UAW: unerwünschte Arzneimittelwirkung, SP: Spermienproduktion, SQ: Spermienqualität

4.2.2.3.2 Risikofaktoren für eine Azoospermie nach WHO 5th edition

Auf Grund der geringen Patientenzahlen in den einzelnen Patientengruppen können deutlich signifikantere Zusammenhänge durch die Zusammenführung der nicht-Azoospermiepatienten (Patienten mit Normozoospermie + Patienten mit eingeschränkter Spermienqualität) ermittelt werden. Zur Quantifizierung der Risikofaktoren für eine Azoospermie wurden deshalb den Patienten mit Azoospermie ($n_{\text{Azo}}=137$) sowohl die Patienten mit Normozoospermie alleine ($n_{\text{N}}=87$) als auch alle Patienten, die keine Azoospermie haben (Patienten mit Normozoospermie ($n_{\text{N}}=87$) + Patienten mit eingeschränkter Spermienqualität ($n_{\text{eQ}}=198$), $n_{\text{N+eQ}}=285$) gegenübergestellt (**Tabelle 17**).

Eine Berechnung der Odds Ratio gegen 0, wie sie im Fall von Patienten mit Morbus Klinefelter oder zystischer Fibrose durchzuführen wäre, ergibt keine sinnvollen Ergebnisse und wurde deswegen nicht durchgeführt.

Für den Spermioigrammparameter „eingeschränkte Spermienqualität“ stellte die Einnahme von Arzneimitteln mit unerwünschten Wirkungen auf die Spermienproduktion/-qualität (SP/SQ) (**Tabelle 11**) trotz der geringen Patientenzahlen den einzig annähernd signifikanten Risikofaktor dar (siehe Kap. 4.2.2.3.1). Beim Vergleich Azoospermie gegen Normozoospermie ergibt sich ebenfalls eine hohe OR von 2,744 (95% CI: 0,866;8,5), ein signifikanter Zusammenhang liegt jedoch nicht vor ($p=0,092$). Betrachtet man diesen Punkt im Vergleich Azoospermie zu nicht-Azoospermie, reduziert sich die OR deutlich auf 1,214 (95% CI: 0,633;2,328, $p=0,611$).

In die binär logistische Regression wurden alle Faktoren, die im Vergleich Azoospermie zu nicht-Azoospermie eine $OR>1$ hatten, eingeschlossen und anschließend vorwärts schrittweise analysiert. Die Auswertung zeigte, dass die Einnahme von Arzneimitteln mit unerwünschten Wirkungen auf die Spermienproduktion/-qualität bei Patienten mit Azoospermie eine untergeordnete Rolle spielt, sobald diese Patienten mindestens einen der folgenden Risikofaktoren aufweisen: Sertoli-Cell-Only-Syndrom, Hypogonadismus (mit Morbus Klinefelter), Hodenhypotrophie etc., Obstruktion (mit zystischer Fibrose/CBAVD) und Chemotherapie/Radiatio.

Tabelle 17: Odds Ratios der Risikofaktoren bei Azoospermie gg. Normozoospermie und Azoospermie gg. nicht-Azoospermie (N+eQ)

	Azoospermie (n=137) gg Normozoospermie (n=87)					Azoospermie (n=137) gg nicht-Azoospermie (N+eQ, n=285)			
	n _{Azo} (%)	n _N (%)	OR	95% KI	p-Wert	n _{N+eQ} (%)	OR	95% KI	p-Wert
Alter > 40J	20 (14,6)	21 (24,1)	0,537	0,271;1,063	0,079	81 (28,4)	0,431	0,251;0,738	0,002
Lageanomalie Hoden	24 (17,5)	8 (9,2)	2,097	0,896;4,908	0,116	38 (13,3)	1,381	0,791;2,411	0,304
Varikozele aktuell	23 (16,8)	16 (18,4)	0,895	0,443;1,809	0,857	64 (22,5)	0,697	0,411;1,181	0,2
Spermatozele	5 (3,6)	3 (3,4)	1,061	0,247;4,554	1	10 (3,5)	1,042	0,349;3,109	1
Infektion (Testes/Ejakulat)	23 (16,8)	17 (19,5)	0,831	0,415;1,663	0,597	62 (21,8)	0,726	0,428;1,232	0,247
SCO-Syndrom	5 (3,6)	0				1 (0,4)	10,758	1,244;92,995	0,015
AZFc-Mikrodeletion	2 (1,5)	0				2 (0,7)	2,096	0,292;15,042	0,599
Hodentumor	7 (5,1)	0				4 (1,4)	3,783	1,088;13,149	0,044
andere Krebserkrankungen/KMT	13 (9,5)	4 (4,6)	2,172	0,686;6,902	0,206	13 (4,6)	2,194	0,988;4,87	0,054
Hypogonadismus	24 (17,5)	3 (3,4)	5,947	1,733;20,407	0,001	14 (4,9)	4,111	2,052;8,235	0
- Morbus Klinefelter	9 (6,6)	0				0			
Hyperprolaktinämie	2 (1,5)	2 (2,3)	0,63	0,087;4,554	0,643	6 (2,1)	0,689	0,137;3,458	1
Eingriff am Hoden (außer OE/TESE)	4 (2,9)	1 (1,1)	0,586	0,284;23,531	0,651	4 (1,4)	2,113	0,52;8,578	0,281
Orchiektomie/Semikastratio	10 (7,3)	0				7 (2,5)	3,127	1,164;8,403	0,031
Hodenhypotrophie/-torsion/-trauma/ testikuläre Funktionsstörung	15 (10,9)	4 (4,6)	2,551	0,818;7,958	0,139	14 (4,9)	2,38	1,114;5,084	0,038
inguinale OP	16 (11,7)	4 (4,6)	2,744	0,886;8,5	0,092	24 (8,4)	1,438	0,737;2,805	0,291
Allgemeine Erkrankung	13 (9,5)	15 (17,2)	0,503	0,227;1,117	0,1	44 (15,4)	0,574	0,298;1,106	0,127
Obstruktion	21 (15,3)	1 (1,1)	15,569	2,054;117,997	0	13 (4,6)	3,788	1,834;7,821	0
- Vasektomie	8 (5,8)	1 (1,1)	5,333	0,655;43,409	0,159	3 (1,1)	5,829	1,522;22,333	0,007
- Zystische Fibrose, CBAVD	3 (2,2)	0				0			
Rauchen allgemein	47 (34,3)	34 (39,1)	0,814	0,467;1,42	0,479	111 (38,9)	0,819	0,535;1,253	0,391
- früher	17 (12,4)	13 (14,9)	0,806	0,37;1,756	0,688	51 (17,9)	0,65	0,360;1,174	0,16
- heute	30 (21,9)	21 (24,1)	0,881	0,466;1,665	0,748	60 (21,1)	1,051	0,641;1,725	0,899
Übergewicht (BMI >30)	1 (0,7)	0				4 (1,4)	0,517	0,057;4,666	1
Chemo/Radiatio	15 (10,9)	3 (3,4)	3,443	0,966;12,263	0,047	15 (5,3)	2,213	1,049;4,671	0,042
Arzneimittel allgemein	47 (43,3)	30 (34,5)	0,992	0,564;1,747	1	113 (39,6)	0,795	0,52;1,216	0,335
- chronisch	39 (28,5)	21 (24,1)	1,251	0,676;2,315	0,537	81 (28,4)	1,002	0,638;1,574	1
- gelegentlich	11 (8,0)	15 (17,2)	0,419	0,183;0,961	0,053	49 (17,2)	0,42	0,211;0,837	0,011
- mit UAW auf SP/SQ	16 (11,7)	4 (4,6)	2,744	0,886;8,5	0,092	28 (9,8)	1,214	0,633;2,328	0,611

Für eine detailliertere Betrachtung der Patienten mit Azoospermie ($n_{Azo}=137$) wurden alle Faktoren mit einer $OR>2$ (**Tabelle 17**, Azoospermie gg. nicht-Azoospermie) als Risikofaktor für eine Azoospermie gesetzt. Signifikant davon sind: Sertoli-Cell-Only-Syndrom, Hodentumor, Hypogonadismus, Orchiectomie/Semikastratio, Hodenhypotrophie/Hodentorsion/Hodentrauma/testikuläre Störung, Obstruktion, Vasektomie, Chemotherapie/Radiatio. Alle Patienten mit Morbus Klinefelter und Zystischer Fibrose/CBAVD zeigen in dieser retrospektiven Auswertung eine Azoospermie, weshalb diese beiden Krankheitsbilder obligat mit einer Azoospermie assoziiert sind. Nicht signifikante Risikofaktoren mit einer $OR>2$ sind: AZFc-Mikrodeletion, andere Krebserkrankungen/Knochenmarkstransplantation und Eingriffe am Hoden (außer Orchiectomie/TESE).

Mindestens einer dieser Risikofaktoren mit einer $OR>2$ lag bei 83 der 137 Azoospermiepatienten (60,6%) vor. Durchschnittlich kamen auf jeden dieser Patienten 1,4 dieser oben genannten Risikofaktoren. Bei 33 der 137 Patienten (24,1%) liegt nach derzeitigem Kenntnisstand eine idiopathische Azoospermie vor, d.h. es konnte keine klare Ursache für die vorliegende Azoospermie identifiziert werden. Diese Patienten wiesen keine Risikofaktoren bzw. nur Faktoren mit einer $OR<1$ auf (Alter >40 Jahre, Varikozele aktuell, Infektion, Hyperprolaktinämie, allgemeine Erkrankung mit Wirkung auf die Spermienfunktion, Rauchen allgemein, Übergewicht, Arzneimittelleinnahme allgemein). Bei 21 Patienten (15,3%) lagen nur Faktoren mit einer $OR>1$ aber <2 (Lageanomalie Hoden früher/heute, Spermatozele, inguinale Operation) vor. Auch diese Patienten wiesen durchschnittlich 1,4 dieser Faktoren auf.

4.2.2.4 Zusammenhang SpermioGrammparameter/Arzneimittelleinnahme

Von den 422 untersuchten Patienten blieben nach Ausschluss derer, die nur Arzneimittel mit zu erwartender geringer systemischer Exposition (z.B. Dermatika, Inhalativa; siehe Kap. 4.2.2.1), bzw. Arzneimittel zur Verbesserung der Fertilität oder Vitaminpräparate einnahmen, insgesamt 160 Patienten (37,9%) mit Arzneimittelleinnahme. 100 der 160 Patienten (62,5%) nahmen chronisch Medikamente ein, 40 Patienten (25,0%) nahmen gelegentlich, saisonal oder bei Bedarf Medikamente ein und weitere 20 Patienten (12,5%) nahmen sowohl chronisch als auch gelegentlich Medikamente ein (s. **Abbildung 5**, **Tabelle 15**). Die 160 Patienten gaben nach Ausschluss der unter Kap. 4.2.2.1 genannten Arzneimittelgruppen 265 Arzneimittelleinnahmen an, dies entspricht durchschnittlich 1,66 Arzneimitteln pro Patient. Die Einnahmen verteilen sich auf 113 verschiedene Wirkstoffe. **Tabelle 24** im Anhang zeigt die Einteilung der dokumentierten Wirkstoffe nach SpermioGrammparametern.

Von den 87 Patienten mit Normozoospermie nahmen 30 Patienten (34,5%) Arzneimittel ein:

- Wirkstoffe, die regelmäßig (chronisch) eingenommen werden:
Acetylsalicylsäure 100mg, Bisoprolol, Budesonid (rektal), Cetirizin, Chloroxinum, Diclofenac, Fexofenadin, Finasterid, Iodid, Lamotrigin, Levothyroxin, Loratadin, Olmesartan, Pantoprazol, Prednisolon, Ramipril, Rituximab, Simeticon, Simvastatin, Tadalafil, Tamsulosin, Triamcinolon (systemisch)
- Wirkstoffe die gelegentlich eingenommen werden (akut, saisonal, bei Bedarf):
Amoxicillin, Cetirizin, Codein, Coffein, Doxycyclin, Ibuprofen, Loratadin, Omeprazol, Paracetamol, Propyphenazon

Die Antihistaminika Cetirizin und Loratadin wurden von Patienten sowohl gelegentlich als auch chronisch eingenommen.

Bei vier weiteren Patienten lag außerdem eine Normozoospermie unter der Einnahme/Anwendung der folgenden Wirkstoffe vor, die nicht in die weitere Auswertung eingingen:

- Wirkstoffe zur Fertilitätsbehandlung: Follitropin alfa, humanes Choriongonadotropin, Menotropin
- Wirkstoffe mit zu erwartender geringer systemischer Exposition: Bimatoprost intraokular, Formoterol inhalativ, Salbutamol inhalativ
- Spurenelemente: Eisen

Die statistische Auswertung zeigte, dass die Einnahme von Arzneimitteln bei Vorliegen entsprechender Risikofaktoren (siehe Kap. 4.2.2.3.2) in dieser retrospektiven Analyse eine untergeordnete Rolle bei der Entstehung der Azoospermie darstellt. Deswegen muss die Arzneimitteltherapie immer im Zusammenhang mit weiteren Risikofaktoren detailliert betrachtet werden. Berücksichtigt man nur die Azoospermiepatienten, bei denen keine weiteren Risikofaktoren für eine Azoospermie ($OR < 2$, siehe Kap. 4.2.2.3.2) vorlagen, bleiben von den ursprünglich 47 Patienten mit Arzneimitteleinnahme nur 13 Patienten. Diese gaben die Einnahme folgender Arzneimittel an: Antibiotika (n=4 Einnahmen), Antihypertensiva (n=1), Cabergolin (n=1), gelegentlich Cetirizin (n=3), Ibuprofen (n=2), Metformin (n=1), Pantoprazol (n=1), Paracetamol (n=1), Valproat (n=1) und Verapamil (n=1). Nach **Tabelle 11** wird von diesen Arzneimitteln nur für Valproat eine Beeinträchtigung der Spermienproduktion angegeben. Berücksichtigt man neben den vorliegenden Risikofaktoren für eine Azoospermie auch die die Arzneimitteleinnahme der weiteren 34 Patienten, ist eine Beeinträchtigung der Spermienproduktion ebenfalls denkbar durch Amlodipin (n=1), Desloratadin (n=1), Prednisolon (n=1) und Testosteron (n=12).

Tabelle 18 zeigt eine Assoziation der aufgetretenen Spermioogramme mit den eingenommenen Wirkstoffen bei Patienten mit Normozoospermie und abweichender Spermienqualität. **Tabelle 24** im Anhang listet alle dokumentierten Wirkstoffe mit aufgetretenen Spermioogrammparametern unabhängig von der Ursache der Azoospermie. Diese Arzneimittelannahmen der Patienten mit Azoospermie werden auf Grund der obigen Ausführungen hier nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 18: Assoziation der eingenommenen Wirkstoffe mit aufgetretenen Spermioogrammen

AM, bei deren Einnahme eine Normozoospermie vorlag (Anzahl der Einnahmen):
Acetylsalicylsäure 100mg (1), Budesonid (rekt.) (1), Chloroxinum ^a (1), Codein (1), Coffein, (1), Lamotrigin (1), Loratadin (2), Olmesartan (1), Omeprazol (1), Paracetamol (1), Propyphenazon (1), Rituximab (1), Simeticon (1), Tamsulosin (1), Triamcinolon syst. ^b (1)
AM, bei deren Einnahme sowohl eine Normozoospermie (N) als auch eine eingeschränkte Spermienqualität (eQ) vorlagen (Anzahl der Einnahmen N + eQ):
Amoxicillin (1+1), Bisoprolol (1+4), Cetirizin (6+1), Diclofenac (1+4), Doxycyclin (1+3), Fexofenadin (1+1), Finasterid ^b (1+3), HCT (2+1), Ibuprofen (1+6), Iodid (2+1), Levothyroxin (9+6), Pantoprazol (1+1), Prednisolon ^{b,c} (1+6), Ramipril (2+2), Simvastatin (1+1), Tadalafil ^c (1+2)
AM, bei deren Einnahme eine eingeschränkte Spermienqualität vorlag (Anzahl der Einnahmen):
Acetylsalicylsäure 500mg (1), Agalsidase beta (1), Allopurinol (1), Amilorid (1), Amlodipin ^{b,c} (2), Azathioprin ^{b,c} (2), Brivudin (1), Calcitriol (1), Cefuroxim (2), Cinacalcet (2), Ciprofloxacin (4), Clarithromycin (1), Colchicin ^{b,c} (1), Darbepoetin alfa (1), Dimethylfumarat (1), Duloxetine (1), Enalapril (1), Entecavir (1), Escherichia coli (1), Escitalopram ^b (1), Gabapentin (2), Ginkgo (1), Glimepirid (1), Infliximab (2), Isotretinoin (1), Johanniskraut (1), Lidocain gland. (1), Mebeverin (1), Mesalazin ^c (1), Metformin (3), Metoprolol (1), Metronidazol (1), Montelukast (1), Myrtol (1), Novaminsulfon (1), Paroxetin ^b (1), Phenprocoumon (2), Phenytoin (1), Pregabalin ^c (1), Prilocain gland. (1), Pseudoephedrin (1), Sertralin ^b (1), Sildenafil (2), Sinupret [®] (1), Testosteron ^{c,d} (4), Tilidin (1), Trimipramin (1), Urapidil (1), Vardenafil (1)

AM: Arzneimittel, N: Normozoospermie, eQ: eingeschränkte Spermienqualität

^a Keine Angaben zu Spermienqualität, da nicht in D im Handel

^b Beeinträchtigung der Spermienqualität möglich (Tabelle 13)

^c Beeinträchtigung der Spermienproduktion möglich (Tabelle 13)

^d + Metandienon

4.2.2.5 Verbesserung von Spermogrammparametern

Für die vorhergehenden Auswertungen wurde von den Patienten, die die andrologische Ambulanz von Januar 2011 bis Dezember 2014 auf Grund eines unerfüllten Kinderwunsches besucht haben, das jeweils aktuellste Spermogramm zum Zeitpunkt des ersten Besuchs in der Ambulanz ausgewertet. Bei nur neun der 422 Patienten (2,1%) konnte bei weiteren Untersuchungen in der andrologischen Ambulanz eine Verbesserung der Spermienqualität beobachtet werden. Vier Patienten wurden bei Erstvorstellung wegen eines Hypogonadismus (3x hypogonadotrop, 1x unklarer Genese) mit einem extern verordneten Testosteron behandelt und wiesen unter Testosteronsubstitution eine Azoospermie auf. **Tabelle 19** zeigt, dass nach Umstellung der Therapie auf eine Gonadotropinsubstitution (humanes Choriongonadotropin) im Rahmen der Behandlung in der andrologischen Ambulanz bei allen Patienten eine Verbesserung der Spermogrammparameter erzielt werden konnte. Bei drei weiteren Patienten konnte eine Verbesserung des Spermogramms nach Infektion und abgeschlossener Antibiotikatherapie festgestellt werden. Alle drei Patienten wiesen nach Beendigung der Antibiotikatherapie eine Normozoospermie auf. Nach Absetzen des Lifestyle-Arzneimittels Finasterid konnte bei zwei Patienten innerhalb von sechs bzw. 12 Monaten eine Normozoospermie erzielt werden (**Tabelle 19**).

Tabelle 19: Verbesserung von Spermogrammparametern

Pat.	Indikation	Intervention	Spermogrammverbesserung	Zeit bis zur Kontrolle
1	Hypogonadismus	Umstellung von Testosteron auf hCG	Azoospermie →	6 Monate
2			Normozoospermie	1 Jahr
3			Azoospermie → Oligozoospermie	9 Monate
4			Azoospermie → Oligoasthenoteratozoospermie	18 Monate
5	Ureaplasma-Infektion	Doxycyclin Amoxicillin	Oligoasthenozoospermie → Normozoospermie	4 Monate
6	Prostatitis	Antibiose	Teratozoospermie → Normozoospermie	
7	Mykoplasmeninfektion		Oligozoospermie → Normozoospermie	
8	Haarausfall	Absetzen von Finasterid	Asthenozoospermie → Normozoospermie	6 Monate
9			Oligozoospermie → Normozoospermie	1 Jahr

Pat.: Patient, hCG: humanes Choriongonadotropin

4.3 Prospektive Studie: Optimierung der männlichen Fertilität durch Medikationsanalyse

4.3.1 Patientencharakteristika

Von 01. Januar bis 30. Juni 2015 wurden Patienten mit Kinderwunsch und der Einnahme von Arzneimitteln, Vitamin- und Mineralstoffpräparaten oder Phytopharmaka in der andrologischen Ambulanz zur Teilnahme an der Studie „Optimierung der männlichen Fertilität durch Medikationsanalyse“ rekrutiert.

Tabelle 20 zeigt anonymisiert alle Studienpatienten mit Alter, Diagnose, Spermogramm und Arzneimitteltherapie. Es willigten 40 Patienten in die Teilnahme an der Studie ein. Die Patienten waren durchschnittlich $37,1 \pm 8,3$ Jahre alt, der jüngste Patient 21, der älteste Patient 58. 38 Patienten besuchten die andrologische Ambulanz auf Grund eines seit über einem Jahr bestehenden unerfüllten Kinderwunsches, zwei weitere Patienten hatten Fragen zu einer potenziell genotoxischen Wirkung ihrer Arzneimitteltherapie.

Keiner der Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch unterzog sich aktuell einer chemotherapeutischen Behandlung. Zwei Patienten (5,3%) hatten eine Chemotherapie in der Vorgeschichte. Bei dem ersten Patienten (Nichtseminom) wurde diese 15 Monate vor Vorstellung in der andrologischen Ambulanz beendet. Bei dem zweiten Patienten wurde diese vor einer Stammzelltransplantation durchgeführt. Sie endete 20 Monate vor Vorstellung in der andrologischen Ambulanz. Ein weiterer Patient (2,6%) wurde nach Nierentransplantation vor 14 Monaten in der Vorgeschichte vorstellig.

Sechs Patienten (15,8%) hatten eine Normozoospermie, 13 Patienten (34,2%) eine eingeschränkte Spermienqualität und 19 Patienten (50,0%) eine Azoospermie. Für die beiden Patienten, die lediglich eine Anfrage zur möglichen Genotoxizität ihrer Arzneimitteltherapie hatten, lag kein Spermogramm vor. 31 Patienten (81,6%) wiesen durchschnittlich 2,6 Risikofaktoren (range 1-5) für eine Azoospermie auf (siehe Kap. 4.2.2.3.2).

Vier Patienten (10,5%) wurden bereits extern auf Grund ihres unerfüllten Kinderwunsches medikamentös behandelt (Gonadotropinsubstitution (n=2), Clomifen (n=1), Letrozol (n=1)). Eine weitere, möglicherweise fertilitätsbeeinträchtigende Medikation wurde von diesen Patienten nicht eingenommen.

Drei Patienten (7,9%) nahmen Vitamine zur Verbesserung ihrer Fertilität ein (Profertil®, Androfertil®, Fertilichron® male).

Tabelle 20: Patientencharakteristika der Teilnehmer der prospektiven Studie

Studiennr.	Alter	Diagnose	Spermiogramm	Arzneimitteltherapie
1	28	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Z.n. Chlamydieninfektion vor 2 Monaten (auswärtig negative Kontrolle) Z.n. einmaliger Hämatospermie Nebendiagnosen: allergische Reaktionen	Normozoospermie	- Cetirizin/Loratadin b.B. - Doxycyclin über 12 Tage vor 2 Monaten
2	47	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Rez. Schmerzen inguinal rechts Z.n. Infektion mit Ureaplasma urealyticum V.a. Doppelniere rechts Z.n. Epididymitis 04/2014	aktuell: Kryptozoospermie, davor mehrmals Azoospermie	- Clomifen seit 3 Monaten - Fertilichron® male - Medyn® forte - Unizink® - Dekristol®
3	42	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Zweimaliger Nachweis einer Azoospermie Z.n. Infektion mit Haemophilus parainfluenzae und Ureaplasma urealyticum Nikotinabusus	Azoospermie	- Ciprofloxacin über 10 Tage vor 3 Monaten - Doxycyclin über 10 Tage vor 3 Monaten - Perenterol® über 5 Tage vor 3 Monaten - Paracetamol 1-2 Tbl. b.B.
4	38	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Z.n. Prostatitis mit kurzzeitiger antibiotischer Therapie Nebendiagnosen: COPD	Astheno- zoospermie	- Acridiniumbromid inhalativ - GeloRevoice® - EUNOVA®
5	40	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Hypogonadotroper Hypogonadismus Z.n. Maldescensus testis mit Z.n. Orchidopexie im 5. Lebensjahr Nebendiagnosen: COPD Grad IV, Sekundäre pulmonale Hypertonie, Z.n. Urolithiasis	Azoospermie	- Ramipril - Hydrochlorothiazid - Bisoprolol

4 Ergebnisse

Studiennr.	Alter	Diagnose	Spermiogramm	Arzneimitteltherapie
6	28	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Nebendiagnosen: Hypercholesterinämie, Tinnitus (seit 13.10.14 bis heute), Z.n. Mumpsinfektion, laut Angaben des Patienten ohne Begleitorchitis	Grenzwertige Teratozoospermie	- Ginkgo 120mg über 2 Monate vor 6 Monaten - Budesonid Nasenspray 64 µg über 4 Monate bis vor 4 Monaten - Ibuprofen 600mg b.B.
7	33	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Z.n. Herniotomie bds. im 8. Lebensmonat mit Z.n. Abszedierung Varikozele I. Grades linksseitig	aktuell: Azoospermie 2x Kryptozoospermie vor 3 bzw. 4 Monaten	gelegentlich Cetirizin bei Gräserallergie (aktuell eingenommen)
8	41	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Varikozele 2. Grades linksseitig Z.n. chronischem Nikotinabusus 2009 (ca. 9 py) Nebendiagnosen: Rez. Migräne, Tierhaarallergie	Normozoospermie	- Salbutamol-Notfallspray - rez. Ibuprofen bei Migräne
9	30	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Nebendiagnosen: Rez. Kopfschmerzen, Multiple Allergien	mehrmalig Azoospermie	- Ibuprofen und Paracetamol 1x alle 2 Wochen - saisonal: Schleimlöser, Nasensprays (aktuell nicht verwendet) - Volon® A-Injektion bei Allergie-Symptomatik (Triamcinolon)
10	32	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Varikozele 1. Grades linksseitig Ejaculatio praecox Nebendiagnose: Aortenklappenstenose	Oligozoospermie mit Nekrozoospermie	- rezidivierend Antibiotika wg. Endokarditisprophylaxe - seit einigen Wochen Androfertil®

Studiennr.	Alter	Diagnose	Spermiogramm	Arzneimitteltherapie
11	32	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Chronischer Nikotinabusus (ca. 10 py) Z.n. Maldescensus testis rechtsseitig Z.n. inguinaler Hernie rechtsseitig mit Z.n. zweimaliger Herniotomie (im Kleinkindesalter und im 4. Lebensjahr) Z.n. einmaligem Harnwegsinfekt mit Prostatitis 12/2014 Nebendiagnosen: Pollinosis	3x Azoospermie	- Antibiotische Therapie über mehrere Tage vor 6 Monaten - saisonal Cetirizin
12	30	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Rez. Harnwegsinfektionen mit Z.n. antibiotischer Therapie Varikozele 1. Grades linksseitig	Azoospermie	- Doxycyclin über 10 Tage bis vor 3 Monaten - Amoxicillin bis vor 3 Tagen
13	37	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Initial Azoospermie (vor 15 Monaten), zuletzt Nachweis einer Kryptozoospermie (vor 3 Monaten), Sekundärer Hypogonadismus Z. n. kurzzeitiger Gonadotropin-Substitution im 12. Lebensjahr Maldescensus testis bds. mit atrophem Hoden links und Leistenhoden rechtsseitig	aktuell: Oligoasthenoteratozoospermie	Gonadotropin-Substitution mit - Brevactid® 1.500 E 2x/Woche s.c. (humanes Choriongonadotropin) und - Gonal-f® 150 E 3x/Woche s.c. (Follitropin alfa)

4 Ergebnisse

Studiennr.	Alter	Diagnose	Spermiogramm	Arzneimitteltherapie
14	57	Erneuter Kinderwunsch bei Z.n. Vasektomie 1981 und Vasovasostomie 2012 Aktuell: Azoospermie, initial positiver Spermienbefund direkt nach Vasovasostomie Nebendiagnosen: Z.n. zweimaliger Stentimplantation vor 3 Monaten, Arterieller Hypertonus, Pollinosis	3x Azoospermie	seit Jahren: - Ramipril - Amlodipin seit 3 Monaten: - ASS 100mg protect - Prasugrel - Simvastatin - Metoprolol saisonal: - Beclometason inhalativ - Salbutamol inhalativ - Azelastin Augentropfen/ Nasenspray bei Bedarf: - Paracetamol (1x/Monat) - Aciclovir Salbe (Herpes)
15	28	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Varikozele 2. Grades linksseitig Kurzzeitiger Nikotinabusus Z.n. Mumpsinfektion Nebendiagnosen: Z.n. Herniotomie rechtsseitig	Oligoastheno- teratozoospermie	selten Ibuprofen
16	34	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Chronischer Nikotinabusus (ca. 15 py)	Azoospermie	täglich Magnesium wegen Magnesium- mangels
17	38	Sekundäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Nebendiagnosen: Pollinosis	Normozoospermie	saisonal Formoterol inhalativ
18	32	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Chronischer Nikotinabusus (ca. 15 py) Z.n. Mumpsinfektion Nebendiagnosen: Bandscheibenprolaps	2x Azoospermie	Diclofenac 2x/Tag

Studiennr.	Alter	Diagnose	Spermiogramm	Arzneimitteltherapie
19	37	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Adipositas per magna (BMI 56,7) Hypogonadismus Nebendiagnosen: Arterieller Hypertonus, Z.n. chronischem Nikotinabusus (ca. 14 py) bis 2012	Azoospermie	- Letrozol 2,5mg 2-3x/Woche seit 3 Monaten - Bisoprolol
20	33	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Nebendiagnosen: Erhöhter Augeninnendruck	Normozoospermie	Bimatoprost Augentropfen
21	22	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Varikozele II. Grades linksseitig Nebendiagnosen: Pollinosis, aktuell Hyposensibilisierung	Normozoospermie	saisonal Cetirizin
22	34	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Testikuläre Störung bei erhöhter FSH-Konzentration, ohne Anhalt für einen Hypogonadismus Nebendiagnosen: Chronischer Nikotinabusus (ca. 30 py), fragliche Mumpsinfektion ohne Begleitorchitis, Zystische Formationen der Prostata	2x Azoospermie	- Cetirizin (seit 3 Jahren mind. 1 Tbl./Tag) - Ibuprofen 1-2x/Tag
23	40	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Z.n. primär extragonadalem, retroperitonealem Nichtseminom im Stadium IIa, Marker negativ, Erstdiagnose 09/2013, Z.n. dreimaligem Zyklus PEB (10/2013-12/2013), Z.n. inguinaler Hodenbiopsie rechtsseitig 01/2014 Nebendiagnosen: Infrarenale Aortendissektion (Erstdiagnose 09/2013), Morbus Meulengracht, Depressive Episoden (seit 1997), Hausstauballergie	Azoospermie (bereits auch schon vor Chemotherapie)	- Duloxetin 30mg - Lorazepam b.B. - ASS 100mg - Rhodiolan®: Rosenwurzextrakt (Rhodiola rosea) + Calciumpantothenat (Vitamin B5)

4 Ergebnisse

Studiennr.	Alter	Diagnose	Spermiogramm	Arzneimitteltherapie
24	44	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Z.n. Malesdescensus testis bds. mit Z.n. Orchidopexie bds. im 1. Lebensjahr Multiple Spermatozelen rechtsseitig Nebendiagnosen: Pollinosis	Azoospermie	saisonal Loratadin (aktuell eingenommen)
25	36	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Ejaculatio praecox mit regelmäßiger topischer Anwendung eines Lokalänasthetikums Nebendiagnosen: Abgelaufene Hepatitis-B-Infektion, Psoriasis vulgaris	Teratozoospermie mit grenzwertiger Astheno- zoospermie	- Daivobet® Salbe (Betamethason, Calcipotriol) topisch - Emla® Creme (Lidocain, Prilocain) auf Glans Penis
26	50	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Z.n. myelodysplastischem Syndrom mit Stammzelltransplantation und Z.n. Rezidiv 06/2013 Z.n. zweiter allogener Stammzelltransplantation 09/2013 Nebendiagnosen: Vorhofflimmern bei Tachyarrhythmia absoluta	Azoospermie	Bisoprolol 2,5mg Prednisolon 2,5mg
27	40	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Z.n. Herniotomie rechtsseitig 2007 Testikuläre Schädigung mit erhöhtem FSH Chronischer Nikotinabusus bis vor ca. zehn Jahren Varikozele 0. Grades rechtsseitig Nebendiagnosen: Pollinosis	mehrmalig Azoospermie, einmalig Oligozoospermie vor 2 Jahren	saisonal Cetirizin (aktuell eingenommen)
28	58	Erneuter Kinderwunsch bei Z.n. Vasektomie 2000 Nebendiagnosen: Refluxösophagitis, Hypercholesterinämie	(Verschluss-) Azoospermie	- Ezetimib - Simvastatin - Esomeprazol b.B. - Opipramol b.B.

Studiennr.	Alter	Diagnose	Spermiogramm	Arzneimitteltherapie
29	21	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Insuffizienz der Adenohypophyse bezüglich der thyreotropen, corticotropen und gonadotropen Achse, V.a. partielle Insuffizienz der somatotropen Achse, Insuffizienz der Neurohypophyse Aktuell: Stimulationstherapie mit Brevactid® und Menogon® Pubertas tarda	Azoospermie mit vereinzelt Nachweis degenerierter Spermatiden	- Levothyroxin - Hydrocortison - Desmopressin - Testosteron (Ende 07/2014) - Brevactid® (humanes Choriongonadotropin) (Start 07/2014) - Menogon® (Menotropin) (Start 07/2014)
30	33	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Ejaculatio praecox Varikozele °0 linksseitig Nebendiagnosen: Psoriasis vulgaris, Chronische inguinale Schmerzen, Z.n. Nikotinabusus bis vor ca. 10 Jahren (ca. 6 py)	Oligoastheno- teratozoospermie mit auffällig eingeschränkter A-Motilität	- bis vor ca. 1½ Jahren Dimethylfumarat bei Psoriasis vulgaris - aktuell topisch Calcipotriol
31	38	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Intraparenchymatöse Verkalkungen der Prostata mit V.a. (Teil-)Verschluss der ableitenden Samenwege Nikotinabusus (seit ca. 20 Jahren) Nebendiagnosen: Erhöhter Mumpstiter ohne Mumpsorchitis, Pollinosis	Kryptozoospermie	saisonal Loratadin (aktuell seit 3 Monaten)
32	48	Sekundäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Z.n. Vasektomie 1994 und Vasovasostomie 2011 HIV-Infektion (Erstdiagnose 2011) Nebendiagnosen: Z.n. Hodentorsion rechtsseitig im 13. Lebensjahr mit Z.n. Orchidopexie rechtsseitig, Z.n. Nikotinabusus bis vor ca. 18 Jahren	Azoospermie	- Efavirenz - Abacavir - Lamivudin

4 Ergebnisse

Studiennr.	Alter	Diagnose	Spermiogramm	Arzneimitteltherapie
33	41	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Z.n. kurzzeitigem Nikotinabusus bis vor ca. 20 Jahren (ca. 6 py) Z.n. Maldescensus testis rechtsseitig mit Z.n. zweimaliger operativer Versorgung im 6. Lebensjahr Z.n. Herniotomie bds. im 12. Lebensjahr Testikuläre Schädigung mit V.a. einen primären Hypogonadismus Nebendiagnosen: Pollinosis	Oligoasthenoteratozoospermie, mit Fehlen A-motiler Spermatozoen	- Loratadin 1x/Tag in der Getreidesaison, zusätzlich Cetirizin b.B. (10-15x/Jahr) - seit 3 Jahren 1x/Tag Venentabletten (Troxerutin) - Profertil® seit 6 Monaten - b.B. Ibuprofen - saisonal Zink
34	46	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Z. n. Epididymitis links 1990 Nebendiagnosen: Z. n. Nikotinabusus bis vor ca. zehn Jahren (ca. 10 py), Faktor-V-Leiden mit Z. n. tiefer Beinvenenthrombose im Jahr 2003	2x Asthenozoospermie	- ASS 500mg + Vitamin C bei Bedarf - Heparin s.c. bei längeren Flügen
35	32	Primäre Paarsterilität mit unerfülltem Kinderwunsch Morbus Klinefelter, Primärer Hypogonadismus, Z.n. Orchidopexie linksseitig im Kleinkindesalter Z.n. Testosteronsubstitution bis 12/2014 Nebendiagnosen: Refluxösophagitis, Osteopenie, seit kurzem Nikotinabusus	2x Azoospermie (während T-Therapie und aktuell)	- Testosteron beendet (12/2014) - Pantoprazol - Vitamin D bei Osteopenie - regelmäßig Centrum®
36	26	Unerfüllter Kinderwunsch bei Z.n. allogener Nierentransplantation (Lebendspende) 02/2014 bei Z.n. terminaler Niereninsuffizienz seit 02/2009 bei Z.n. kontinuierlicher ambulanter Bauchfelldialyse 02/2009-02/2014, Auswärtig: eingeschränkte Ejakulatqualität bei Positiver Nachweis von Pseudomonas aeruginosa mit kurzzeitiger Antibiose	aktuell Normozoospermie auswärtig eingeschränkte Qualität	- Ciprofloxacin vor einigen Wochen - Tacrolimus 2,5mg - Mycophenolat 360mg 1-0-1 - Prednisolon 5mg - Pantoprazol 40mg - Candesartan b.B.

Studiennr.	Alter	Diagnose	Spermiogramm	Arzneimitteltherapie
37	32	Unerfüllter Kinderwunsch Dyskinetisches Syndrom (therapiert mit Carbamazepin 300mg) angeborene Aorteninsuffizienz Grad II	Asthenoteratozoospermie	- Carbamazepin 300mg retard seit >10 Jahren - Lercanidipin 10mg seit 3 Jahren
38	50	Unerfüllter Kinderwunsch unter Substitutionstherapie (Methadon) Methadontagesdosis 13ml, kein Beigebrauch, keine anderen Medikamente seit vielen Jahren unerfüllter Kinderwunsch	Kryptozoospermie mit Nekrozoospermie	Methadon
39	38	Beeinträchtigung der Spermienqualität hinsichtlich Genotoxizität durch Fluoxetin möglich? erste Schwangerschaft normal verlaufen, trotz Cetirizin-Einnahme gesundes Kind geboren Beginn der Fluoxetin-Einnahme nach 1. Schwangerschaft 2. Schwangerschaft unter Fluoxetin-Therapie, Abbruch in der 12. Schwangerschaftswoche wg. Trisomie 18		Fluoxetin
40	39	Genotoxische Wirkungen von Mirtazapin und mögliche Schädigungen des Kindes? Kinderwunsch unter Mirtazapineinnahme bei Einschlafstörungen Akkumuliert Mirtazapin im Ejakulat? Wie lange kann es nachgewiesen werden?		Mirtazapin 7,5mg

Für die genannten Arzneimittel sind die Wirkstoffe zusätzlich angegeben. Bei Vitamin- und Mineralstoffpräparaten wurde der Handelsname übernommen.

Kryptozoospermie: < 1 Mio. Spermien/ml Ejakulat, Nekrozoospermie: keine Beweglichkeit der Spermien [2]

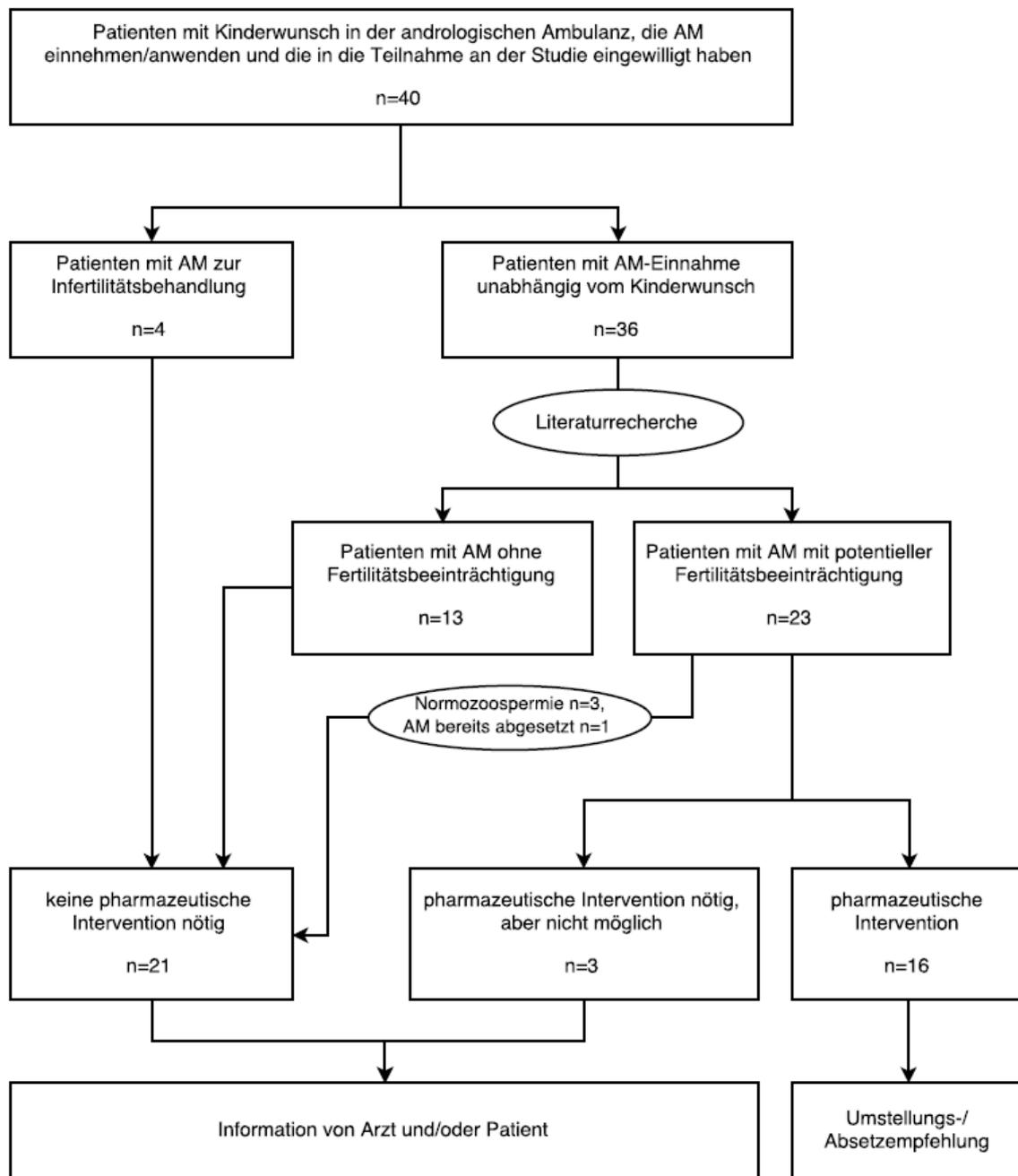
A-Motilität: schnell fortschreitende Beweglichkeit der Spermien (Progressivbeweglichkeit) [76]

ASS: Acetylsalicylsäure, b.B.: bei Bedarf, bds.: beidseits, BMI: body mass index, COPD: Chronisch obstruktive Lungenerkrankung, FSH: follikelstimulierendes Hormon, py: Packungsjahr (packyear), s.c.: subcutan, rez.: rezidivierend, T: Testosteron, Tbl.: Tablette, V.a.: Verdacht auf, Z.n.: Zustand nach

4.3.2 Studienablauf

Der Ablauf der prospektiven Studie ist **Abbildung 7** graphisch dargestellt. Grundsätzlich unterschieden werden zwei Arten der pharmazeutischen Intervention: die reine Information bzw. das Aussprechen einer Umstellungs-/Absetzempfehlung gegenüber dem Patienten und/oder dem überweisenden Arzt.

Abbildung 7: Patientenbaum zur Studie „Optimierung der männlichen Fertilität durch Medikationsanalyse“



4.3.3 Pharmazeutischen Beratung: Information von Patient und Arzt

Von den 40 Patienten, die in die Teilnahme an der Studie eingewilligt haben, nahmen 21 Patienten (52,5%) Arzneimittel ein, bei denen keine weitergehende pharmazeutische Intervention nötig war (siehe **Abbildung 7**).

Diese 21 Patienten können zum Teil in Gruppen zusammengefasst werden. Sie teilen sich auf in Patienten,

- a) die Arzneimittel zur Infertilitätsbehandlung verwendeten (4 Patienten; Nr. 2, 13, 19, 29),
- b) bei denen die Literaturrecherche ergab, dass die eingenommenen Arzneimittel nach aktueller Datenlage die Fertilität nicht beeinträchtigen (13 Patienten; Nr. 3, 4, 5, 10, 12, 16, 17, 20, 23, 28, 30, 32, 40),
- c) die zwar Arzneimittel mit einer potenziellen Beeinträchtigung der Spermienqualität und in Folge der Fertilität einnahmen, aber trotzdem eine Normozoospermie aufwiesen (3 Patienten; Nr. 1, 8, 21),
- d) die ein Arzneimittel mit potenziell fertilitätsbeeinträchtigenden Effekten (Testosteron) vor kurzem abgesetzt haben (1 Patient; Nr. 35).

Bei weiteren 3 Patienten wäre auf Grund ihrer Medikation eine pharmazeutische Intervention angebracht gewesen, diese war aber aus therapeutischen Gesichtspunkten nicht möglich:

- e) Glucocorticoideinnahme nach Stammzelltransplantation (Prednisolon) (Patient Nr. 26)
- f) Methadonsubstitution (Patient Nr. 38)
- g) mögliche genotoxische (nicht fertilitätsbeeinflussende!) Effekte von Mycophenolat als Co-Medikation von Tacrolimus nach Nierentransplantation (Patient Nr. 36)

Diese Patienten, und wenn vom Patienten gewünscht auch der überweisende Arzt, wurden mit dem Arztbrief darüber informiert, dass

- a) die verwendete Medikation bereits zur Infertilitätsbehandlung eingesetzt wird.
 - b) die verwendete Medikation die Fertilität nach aktueller Datenlage nicht nachteilig beeinträchtigt.
 - c) die Medikation zwar einen potenziell negativen Effekt auf die Fertilität haben könnte, das Spermogramm aber keine eingeschränkte Qualität aufweist.
 - d) das Medikament mit bekannter Unterdrückung der Spermienproduktion vor kurzen abgesetzt wurde, der Effekt aber reversibel ist und einige Monate andauern kann [77]. Da bei diesem einen Patienten ein Klinefelter Syndrom diagnostiziert wurde, ist in diesem Fall auch nach Absetzen des Testosterons eine Azoospermie wahrscheinlich.
-

- e) die Glucocorticoideinnahme nach Stammzelltransplantation fortgeführt werden muss und in dieser Dosierung nicht ursächlich für die Azoospermie ist.
- f) Methadon die Spermienproduktion unterdrücken kann und dass dieser Effekt, solange das Methadon eingenommen wird, anhalten wird. Eine Reduktion bzw. ein Absetzen wird ausdrücklich nicht empfohlen, um die Entzugsbehandlung nicht zu gefährden.
- g) Tacrolimus zwar einen negativen Effekt auf die männliche Fertilität in Form von reduzierter Spermienzahl und -motilität haben kann, das bei diesem Patienten aber im Spermogramm nicht zu sehen ist (Normozoospermie). Problematisch ist hier die Co-Medikation mit Mycophenolat: Laut Fachinformation wird sexuell aktiven Männern empfohlen, während der Behandlung mit Mycophenolat und 13 Wochen nach der letzten Einnahme Kondome zu benutzen [78]. Dies dient der Patienteninformation.

4.3.4 Pharmazeutische Intervention – Umstellungs- und Absetzempfehlungen

Von den 40 Patienten, die in die Teilnahme an der Studie eingewilligt haben, nahmen 23 Patienten (57,5%) nach Literaturangaben potenziell fertilitätsbeeinträchtigende Arzneimittel ein (s. **Abbildung 7**). Für die Anwendung eines Arzneimittels (Emla® Creme: Lidocain/Prilocain, glanduläre Anwendung) wurden keine Angaben hinsichtlich einer möglichen Fertilitätsbeeinträchtigung aufgeführt [63]. Da durch die glanduläre Anwendung eine mögliche Beeinträchtigung der Ejakulatqualität nicht ausgeschlossen werden kann, wird die Wirkstoffkombination als potenziell fertilitätsbeeinträchtigend behandelt.

Diese 23 Patienten verwendeten insgesamt folgende 28 Arzneimittel bzw. Arzneimittel aus den folgenden Gruppen:

Antihistaminika (9 Patienten, davon 8 bei Bedarf (b.B.) oder saisonal), nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) (n=8, davon 6 b.B.), Calciumkanalblocker (n=2), systemische Glucocorticoide (n=2, davon 1 b.B.), Carbamazepin (n=1), Fluoxetin (n=1), Lidocain/Prilocain b.B. (n=1), Methadon (n=1), Tacrolimus (n=1), Testosteron – beendet (n=1), Troxerutin (n=1).

Die Patienten verwendeten durchschnittlich 1,2 dieser Arzneimittel. Nur 11 Arzneimittel werden von neun Patienten dauerhaft bzw. aktuell noch eingenommen.

Wie in Kap. 4.3.3 bereits beschrieben, war bei vier Patienten keine pharmazeutische Intervention nötig. Entweder wurde das Arzneimittel bereits abgesetzt wurde (Testosteron), oder es lag eine

Normozoospermie vor (Antihistaminika (n=2), NSAR (n=1)) und es waren beim konkreten Patienten auch keine weiteren Anhaltspunkte für die fertilitätsmindernden Effekte der Arzneimittel zu finden.

Eine pharmazeutische Intervention mit Umstellungs-/Absetzempfehlungen wurde bei insgesamt 16 Patienten (40,0%, durchschnittlich 1-3 potenziell fertilitätsbeeinträchtigende Arzneimittel) durchgeführt. **Tabelle 21** führt die Patienten nach Studiennummer mit betreffendem Arzneimittel und pharmazeutischer Intervention auf.

Tabelle 21: Pharmazeutische Interventionen in der prospektiven Studie

Studien- nr.	Fertilitätsbeein- trächtigende AM	Pharmazeutische Intervention	AM ursächlich für Infertilität?	Anzahl weiterer pot. RF nach 4.2.2.3.2
6	NSAR	Evtl. neg. Beeinträchtigung der Fertilität durch NSAR; möglichst meiden	möglich	-
7	Antihistaminika	Umstellung auf lokale Antihistaminika/Glucocorticoide	möglich (in Studien mit Antihistaminika zeigten die Patienten aber v.a. eine Asthenozoospermie)	2
9	- NSAR - systemische Glucocorticoide	- evtl. neg. Beeinträchtigung der Fertilität durch NSAR; möglichst meiden - systemische Glucocorticoide können Sexualhormone beeinflussen; lokale Antihistaminika/Glucocorticoide statt systemischer Glucocorticoide	möglich	-

4 Ergebnisse

Studien- nr.	Fertilitätsbeein- trächtigende AM	Pharmazeutische Intervention	AM ursächlich für Infertilität?	Anzahl weiterer pot. RF nach 4.2.2.3.2
11	Antihistaminika	Umstellung auf lokale Antihistaminika/Glucocorticoide	möglich (in Studien mit Antihistaminika zeigten die Patienten aber v.a. eine Asthenozoospermie)	4
14	Calciumkanal- blocker	Wenn möglich, Umstellung auf anderes Antihypertensivum; auch sinnvoll wenn TESE nötig bei künstlicher Befruchtung	hier nein, da Verschluss- azoospermie; aber potenziell möglich wenn Spermien vorhanden, da das Fertilisierung- potenzial herabgesetzt sein kann	2
15	NSAR	Evtl. neg. Beeinträchtigung der Fertilität durch NSAR; möglichst meiden	möglich	4
18	NSAR	Evtl. neg. Beeinträchtigung der Fertilität durch NSAR; möglichst meiden	möglich	2
22	- Antihistaminika - NSAR	- Umstellung auf lokale Antihistaminika/Glucocorticoide - evtl. neg. Beeinträchtigung der Fertilität durch NSAR; möglichst meiden	möglich	3
24	Antihistaminika	Umstellung auf lokale Antihistaminika/Glucocorticoide	möglich (in Studien mit Antihistaminika zeigten die Patienten aber v.a. eine Asthenozoospermie)	3

Studien- nr.	Fertilitätsbeein- trächtigende AM	Pharmazeutische Intervention	AM ursächlich für Infertilität?	Anzahl weiterer pot. RF nach 4.2.2.3.2
25	Lokalanästhetika, glandulär	Keine Daten zur Beeinflussung der Spermienqualität durch lokale Anwendung von Lokalanästhetika; Absetzversuch wenn möglich	möglich	2
27	Antihistaminika	Umstellung auf lokale Antihistaminika/Glucocorticoide	möglich (in Studien mit Antihistaminika zeigten die Patienten aber v.a. eine Asthenozoospermie)	4
31	Antihistaminika	Umstellung auf lokale Antihistaminika/Glucocorticoide	möglich (in Studien mit Antihistaminika zeigten die Patienten aber v.a. eine Asthenozoospermie)	2
33	- Antihistaminika - Troxerutin - NSAR	- Umstellung auf lokale Antihistaminika/Glucocorticoide - Absetzen der Venentabletten - evtl. neg. Beeinträchtigung der Fertilität durch NSAR; möglichst meiden	möglich	5
34	NSAR	Evtl. neg. Beeinträchtigung der Fertilität durch NSAR; möglichst meiden	möglich	3
37	- Carbamazepin - Calciumkanal- blocker	- Carbamazepin ersetzen durch ein anderes Präparat bei dyskinet. Syndrom (Neurologe!) - wenn möglich, Umstellung auf anderes Antihypertensivum	möglich	-

Studien- nr.	Fertilitätsbeein- trächtigende AM	Pharmazeutische Intervention	AM ursächlich für Infertilität?	Anzahl weiterer pot. RF nach 4.2.2.3.2
39	Fluoxetin: Beeinflussung der Spermienqualität durch SSRI	ausschleichen oder umstellen, aber nur nach Rücksprache mit behandelndem Arzt wg. Präparateauswahl evtl. Mirtazapin		k.A.

AM: Arzneimittel, RF: Risikofaktoren nach 4.2, NSAR: Nicht steroidale Antirheumatika, SSRI: selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren, k.A.: keine Angabe

Die Patienten und auch der Arzt wurden im Arztbrief über die Empfehlung informiert und darauf hingewiesen, die Empfehlungen nicht ohne vorherige Rücksprache mit dem behandelnden Arzt umzusetzen.

Zusammenfassung der Empfehlungen und weiterführenden Informationen:

- Antihistaminika (7 Patienten)
 - Umstellung auf topisch wirksame Antihistaminika/Glucocorticoide
 - bei den Patienten mit Azoospermie (4) mit dem zusätzlichen Hinweis, dass die Empfehlung auf einer Studie mit Asthenozoospermie-Patienten beruht
- NSAR (7)
 - negative Beeinträchtigung der Fertilität durch NSAR möglich
 - Empfehlung bei eingeschränkter Spermienqualität möglichst auf NSAR zu verzichten
 - Ursache des NSAR-Konsums abklären, da chronische Entzündungen mit Fertilitätsminderung an sich einhergehen können
- Calciumkanalblocker (2)
 - Herabsetzen des Fertilisierungspotenzials möglich
 - Umstellung auf ein anderes Antihypertensivum, z.B. ACE-Hemmer/Sartane
 - CAVE: erektile Dysfunktion bei Antihypertensiva grundsätzlich möglich
 - Patient 14: Amlodipin-Patient, vasktomiert, Verschluss-Azoospermie; AM nicht die führende Ursache für die Azoospermie

-
- Carbamazepin bei dyskinetischem Syndrom (1)
 - Umstellung auf ein anderes Präparat nach Absprache mit dem Neurologen
 - Angebot der erneuten Literaturrecherche nach neuer Präparatewahl
 - Fluoxetin (1)
 - Beeinträchtigung der Spermienqualität durch SSRI möglich
 - Ausschleichen/Umstellung aber nur nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt wegen passender Präparatewahl
 - Mögliche Alternative: Mirtazapin
 - Systemische Glucocorticoide bei Pollinosis (1)
 - Umstellung auf topische Antihistaminika/Glucocorticoide
 - Troxerutin (1)
 - absetzen
 - Emla® Creme glandulär (Lidocain/Prilocain) bei Ejaculatio praecox
 - Keine Daten zur Beeinflussung der Spermienqualität durch Lokalanästhetika
 - Aussetzversuch möglich

4.3.5 Follow-Up

Mit Stand Oktober 2015 meldeten vier der 16 Patienten, die eine Empfehlung erhalten haben, eine Umstellung/ein Absetzen:

- *Patient 14: Verschlussazoospermie, Einnahme von Amlodipin*
 - Geplante testikuläre Spermienextraktion im Frühjahr 2016 auf Grund der Verschlussazoospermie
 - Dennoch Absetzen des Amlodipins wegen der möglichen Hemmung des Fertilisierungspotenzials nach Rücksprache mit dem Hausarzt
- *Patient 31: Kryptozoospermie unter täglicher Antihistaminikatherapie*
 - Patient nahm zum Zeitpunkt des SpermioGRAMMS bereits seit drei Monaten täglich Loratadin als Dauermedikation ein
 - Hauptpollenflugzeit Ende Juli vorbei, danach Beenden der Antihistaminika-Einnahme
 - Im folgenden Sommer will er auf topische Antihistaminika (Augentropfen/Nasenspray) zurückgreifen
 - Ein Kontroll-SpermioGRAMM steht noch aus

- *Patient 33: Oligoasthenoteratozoospermie unter Therapie mit Loratadin/Cetirizin, Troxerutin und Ibuprofen b.B.*
 - Trotz der möglichen Fertilitätsbeeinträchtigung durch systemische Antihistaminika wünschte der Patient keine Umstellung auf topische Antihistaminika
 - Die Venentabletten mit dem Wirkstoff Troxerutin wurden abgesetzt
 - Ibuprofen wird nur bei Bedarf, in seinem Fall alle 1-2 Monate eine Tablette, eingenommen. In dieser Dosierung ist von keiner Beeinträchtigung auszugehen.
 - Ein Kontroll-Spermiogramm liegt nicht vor

- *Patient 37: Asthenoteratozoospermie unter Carbamazepin- und Lercanidipintherapie*
 - Patient sollte vom niedergelassenen Urologen wegen eines erhöhten Prolaktinspiegels und unerfüllten Kinderwunsches zusätzlich noch Tamoxifen verordnet bekommen. Hierfür wollte er sich eine Zweitmeinung in der andrologischen Ambulanz einholen
 - Pharmazeutische Intervention:
 - Umstellungsempfehlung von Lercanidipin auf anderes Antihypertensivum; Umstellung auf Metoprolol durch Kardiologen
 - Reduktion der Carbamazepindosis, da sich nach Rücksprache mit dem behandelnden Neurologen ein Absetzen schwierig gestaltet
 - Nach Umsetzen der Empfehlungen:
 - Senkung des Prolaktinspiegels auf Normalwerte
 - Verbesserung der Spermienqualität: Normozoospermie im Kontroll-Spermiogramm

In Kapitel 8.4.3 im Anhang ist der ausführliche Fallbericht zu Patient Nr. 37 zu finden. Der Fallbericht „*Transfer of knowledge into clinical practice as an ongoing problem: an example of adverse drug reactions impairing male fertility*“ [79] konnte mit Einverständnis des Patienten im European Journal of Hospital Pharmacy publiziert werden.

5 Diskussion

Mit dieser Arbeit wurde erstmals an einem definierten Patientenkollektiv der Arzneimittelkonsum bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch strukturiert untersucht. Ein beachtlicher Teil der Patienten nahm Arzneimittel mit beschriebener Fertilitätseinschränkung (41,0%) und die männliche Sexualfunktion negativ beeinflussende Arzneistoffe (73,4%) ein. Weiterführend wurde der Arzneimittelkonsum als potenzieller Risikofaktor für eine eingeschränkte Spermienqualität mit den vorliegenden Spermioogrammen ins Verhältnis gesetzt. Der Konsum spezifischer Arzneimittel konnte als unabhängiger Risikofaktor gezeigt werden, bereits bekannte Risikofaktoren im Patientenkollektiv bestätigt werden. Die aus diesen beiden Untersuchungen gewonnen Erkenntnisse wurden für die prospektive Studie zur Optimierung der männlichen Fertilität durch Medikationsanalyse verwendet. Im prospektiven Studienteil konnte gezeigt werden, dass auch in dieser Patientengruppe potenziell fertilitätsbeeinträchtigende Arzneimittel eingenommen wurden. Die Arzneimittelaufnahme als Risikofaktor ist für jeden Patienten individuell zu bewerten.

5.1 Arzneimittelkonsum als modifizierbarer Risikofaktor bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch

5.1.1 Arzneimittelkonsum in der Studienpopulation

In der retrospektiven Analyse der Arzneimittelaufnahme von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch wurde für 46,7% der Patienten mit einem Durchschnittsalter von $37,7 \pm 8,7$ Jahren eine aktuelle Arzneimittelaufnahme dokumentiert (siehe Kap. 4.1, **Tabelle 7**). Dieser Anteil deckt sich nahezu mit den Angaben des Bundesgesundheitsurvey zum Arzneimittelgebrauch (2003), in dem 47,8% der männlichen Allgemeinbevölkerung von 30 bis 39 Jahren einen Arzneimittelkonsum angaben [55]. Unter Zuhilfenahme von Registerdaten konnte der Arzneimittelkonsum von Vätern zum Zeitpunkt der Konzeption in Dänemark, den Niederlanden und Norwegen untersucht werden [57-59]. Mit 25% der Väter, die zum Zeitpunkt der Konzeption Arzneimittel einnahmen, liegt dieser Wert deutlich unter dem der vorliegenden Arbeit. Dies kann verschiedene Gründe haben. In diese nordeuropäischen Kohortenstudien gingen auf Grund der Verwendung von Registerdaten nur verschreibungspflichtige Arzneimittel ein. Bei dieser Arbeit und auch beim Bundesgesundheitsurvey wurden zusätzlich die nicht-verschreibungspflichtigen Medikamente berücksichtigt. Untersuchungen von *Hayashi et al. (2008)* [80], *Martini et al. (2003)* [81] und die Übersicht von *Yang und Donatucci (2006)* [82] zeigen, dass auch nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel wie Antihistaminika, nicht-

steroidale Antirheumatika (NSAR) oder Freizeitdrogen die männliche Fertilität oder Sexualfunktion beeinträchtigen können. Eine umfassende Analyse aller eingenommenen Arzneimittel ist deshalb zur Beurteilung der Fertilitätsbeeinträchtigung unerlässlich. Ein weiterer möglicher Grund für die unterschiedlichen Angaben zum Arzneimittelkonsum liegt in der Konzentration dieser Arbeit auf Männer mit unerfülltem Kinderwunsch. Dies ist weder im Bundesgesundheitsurvey noch in den oben genannten nordeuropäischen Kohortenstudien berücksichtigt. Die Zahlen sind deshalb nur bedingt vergleichbar. Die nordeuropäischen Kohortenstudien schließen zwar eine große Anzahl von Männern ein, allerdings nur diese, die unter Arzneimittelkonsum Kinder gezeugt haben. Wie hoch der Anteil der Männer ist, die unter Arzneimittelkonsum keine Kinder zeugen konnten, lässt sich hieraus nicht bestimmen. Der Zusammenhang zwischen einem möglicherweise höheren Anteil an Erkrankungen, die einer Arzneimitteltherapie bedürfen, und männlicher Infertilität könnte ebenfalls die unterschiedlichen Angaben zum Arzneimittelkonsum erklären. Vergleicht man in der retrospektiven Analyse Männer mit aktueller Arzneimittelaufnahme (Beobachtungsgruppe) mit den Männern ohne aktuelle Arzneimittelaufnahme (Kontrollgruppe), lag bei 88,1% der Beobachtungs- aber nur bei 78,1% der Kontrollgruppe eine Erkrankung vor, die die Fertilität beeinträchtigen könnte (siehe **Tabelle 7**). Dies zeigt einen Aspekt, der weder im Bundesgesundheitsurvey noch in den nordeuropäischen Kohortenstudien berücksichtigt wurde.

5.1.2 Alter und Kinderwunsch

Sowohl in der retrospektiven Analyse (siehe Kap. 4.1) als auch in der prospektiven Studie (siehe Kap. 4.3) war ca. jeder zweite Patient zwischen 31 und 40 Jahre alt. Eine 2014 veröffentlichte Untersuchung zum Alter von Vätern zum Zeitpunkt der Geburt in Baden-Württemberg zeigte, dass Männer zum Zeitpunkt der Zeugung des Kindes durchschnittlich 35 Jahre alt waren [54]. Somit entsprechen die Populationen der im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studien der Altersstruktur von Männern, die erfolgreich Kinder zeugen konnten. Dies ist eine interessante Beobachtung, da man bei Männern, die auf Grund ihres unerfüllten Kinderwunsches Beratung suchen, ein höheres durchschnittliches Alter erwarten könnte. Zwar nimmt die Zeugungsfähigkeit mit zunehmendem paternalen Alter leicht ab, grundsätzlich aber könnten Männer bis ins hohe Alter Kinder zeugen [3]. Auch Vaterschaften von über 70-jährigen Männern konnten in der Untersuchung 2014 dokumentiert werden [54]. Mit zunehmendem Alter steigt aber auch der Anteil der Bevölkerung, der regelmäßig oder gelegentlich Arzneimittel einnimmt [55]. Dies ist bei der Beratung

von älteren Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch unbedingt zu beachten und ein Arzneimittelkonsum gezielt zu erfragen.

5.1.3 Beeinträchtigung von männlicher Fertilität und Sexualfunktion durch Arzneimittel

Für mehr als die Hälfte der von den Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch eingenommenen Arzneimittel in der retrospektiven Auswertung sind unerwünschte Wirkungen auf die männliche Sexualfunktion dokumentiert (siehe **Tabelle 11**). Eine Beeinträchtigung der Fertilität wurde bei 32 Wirkstoffen direkt genannt (siehe **Tabelle 12**). Wirkstoffe wie Anastrozol und Follitropin alfa werden zur Therapie von Infertilität bei Männern eingesetzt [5,83,84] und gingen deshalb nicht in die weiteren Untersuchungen ein. Somit bleiben 30 verschiedene Wirkstoffe, die in ihrer Fachinformation bzw. der Datenbank Facts & Comparisons explizit eine Beeinträchtigung der Fertilität aufführen. Dies entspricht 115 Einnahmen (23,0% aller Arzneimittelleinnahmen) in der retrospektiven Analyse. Zu diesen 30 Wirkstoffen mit Fertilitätsbeeinträchtigung kommen 14 weitere Wirkstoffe, die nach Literaturangaben die Spermienproduktion/-qualität beeinträchtigen (siehe **Tabelle 11**). Obwohl also ausdrücklich eine Fertilitätsbeeinträchtigung beschrieben ist, erhielten Männer mit unerfülltem Kinderwunsch diese Arzneistoffe. Der Großteil der Substanzen ist verschreibungspflichtig und die Therapie erfolgte dementsprechend in Verantwortung eines Arztes.

Nehmen Patienten einen dieser 44 Wirkstoffe ein, sollten die Therapie unbedingt einer kritischen Evaluation unterzogen werden. Von den 29 Wirkstoffen, die die Spermienproduktion/-qualität beeinträchtigen (siehe **Tabelle 11**), wird für 15 Wirkstoffe keine explizite Beeinträchtigung der Fertilität angegeben. Dennoch sollten diese bei Einnahme durch Patienten mit Kinderwunsch kritisch betrachtet werden. Eine Studie, die ihren Fokus auf die Veränderung von Spermioogrammen bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch legt, wurde 2008 von *Hayashi et al.* publiziert [80]. Diese berichtete nach Absetzen oder Umstellen einer Arzneimitteltherapie bei mehr als der Hälfte der Patienten (92 von 165) von einer Verbesserung der Spermienproduktion/-qualität und in der Folge von der Zeugung eines Kindes.

Doch nicht nur die unerwünschten Wirkungen auf die Spermienproduktion/-qualität können die männliche Fortpflanzung beeinträchtigen. Von den Arzneimitteln, die von den Männern mit unerfülltem Kinderwunsch in der retrospektiven Analyse angegeben wurden, war für 51,2% eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen Sexualfunktion in der Literatur dokumentiert (siehe **Tabelle 11**). Diese unerwünschten Wirkungen betrafen 73,4% der Männer mit aktuellem

Arzneimittelkonsum (Beobachtungsgruppe). Die Assoziation von eingeschränkter Spermienqualität, d.h. sowohl Beeinträchtigung der Spermienproduktion (Oligozoospermie, Azoospermie) aber auch der Spermienqualität (Asthenozoospermie, Teratozoospermie), und Infertilität ist offensichtlich. Eine Prognose bezüglich der Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist mittels Spermogramm, mit Ausnahme der Azoospermie, dennoch nicht möglich [17]. Auch eine reduzierte Libido, Erektions- oder Ejakulationsprobleme können die Wahrscheinlichkeit Kinder zu zeugen reduzieren. Hormonveränderungen können die Sexualfunktion auf diversen Ebenen beeinflussen. Die Gynäkomastie kann Symptom einer Hormonveränderung sein. Wird Gynäkomastie als unerwünschte Arzneimittelwirkung aufgeführt, ist an fertilitätsbeeinflussende Hormonveränderungen zu denken. Entsprechende Untersuchungen sind empfehlenswert.

„Impotenz“ und „sexuelle Dysfunktion“ als unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind schwierig zu beurteilen. Die Begriffe werden in der MedDRA-Klassifikation von unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgeführt und sind dadurch international etabliert. Klinisch einheitliche Definitionen gibt es für beide Begriffe aber nicht. In **Tabelle 11** wurden die unterschiedlichen Nennungen zur sexuellen Dysfunktion in der verwendeten Literatur versucht zusammenzuführen. Diese große Freiheit in der Auslegung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung zeigt, wie wichtig es ist, jeden Patienten gezielt nach Beeinträchtigungen der männlichen Sexualfunktion zu befragen. Genannte Beschwerden sollten kritisch hinsichtlich der eingenommenen bzw. angewendeten Arzneimittel und auch Freizeitdrogen evaluiert werden.

Die Ergebnisse der retrospektiven Analyse zeigen, dass eine vollständige Erfassung der derzeitigen und vorangegangenen Medikation für jeden Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch ein wichtiger Bestandteil der Anamnese ist. Diese Erkenntnis findet bis jetzt in den Leitlinien der Fachgesellschaften, wie z.B. in den „Guidelines on male infertility“ der European Association of Urology (EAU), keine Erwähnung [5]. Sowohl ein im Juli 2015 veröffentlichter Review von *Samplaski und Nangia* [41], als auch diverse Übersichtsarbeiten auf diesem Gebiet [12,18,38,40], thematisieren mögliche Beeinträchtigungen der männlichen Fertilität durch den Konsum von Arzneimitteln. Die Patienten, die auf Grund ihres unerfüllten Kinderwunsches medizinischen Rat suchen, sollten deshalb detailliert hinsichtlich ihrer Arzneimitteltherapie befragt werden. Stehen die eingenommenen Arzneimittel im Verdacht, die männliche Fertilität zu beeinträchtigen, sollten alternative Therapiemöglichkeiten diskutiert werden [41]. Ein wirksames Arzneimittel auszuwählen, das weder die Fertilität noch die männliche Sexualfunktion beeinträchtigt, ist auf Grund der Datenlage jedoch nicht einfach [85]. Außerdem ist zu beachten, dass auch Grunderkrankungen selbst die männliche Sexualfunktion beeinträchtigen können. Zum Beispiel können sowohl Gefäßerkrankungen aber auch

die eingesetzten Arzneimittelmittel (z.B. Betablocker) Erektionsstörungen hervorrufen. Auf Grund einer möglichen unerwünschten Arzneimittelwirkung einer Arzneimitteltherapie darf eine behandlungsbedürftige Erkrankung jedoch nicht untherapiert bleiben. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Fertilitätseinschränkungen oder Beeinträchtigungen der männlichen Sexualfunktion müssen mit dem Patienten besprochen und unter Umständen in Kauf genommen werden.

5.1.4 Qualität von Daten zur Reproduktionstoxikologie

Liegen sowohl klinische Daten vom Menschen (Humandaten) als auch präklinische Daten (Tierdaten) zur Anwendung eines Arzneimittels vor, stellt sich die Frage zur Wertung von Angaben [85].

Daten aus präklinischen Studien (Tierstudien) können einen Hinweis auf mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen, sei es auf die Fertilität oder die männliche Sexualfunktion, geben. Zur Erstellung der Fachinformation (Summary of Product Characteristics, SmPC) liegt von der europäischen Zulassungsbehörde EMA die Leitlinie „Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility“ vor [86]. Die Ergebnisse der reproduktionstoxikologischen Prüfung sollten mindestens in Abschnitt 5.3 der Fachinformation („Präklinische Daten zur Sicherheit“) integriert werden. Diese Leitlinie stammt allerdings aus dem Jahr 1994 und beinhaltet eine „scientific flexibility“, eine weite Auslegung in der Durchführung der Studien. Studien sollten primär mit Ratten – oder wenn dies nicht möglich ist mit Mäusen – durchgeführt werden. Problematisch daran ist die unterschiedliche Spermatogenesedauer verschiedener Spezies. Sie beträgt 48 Tage bei Ratten und 35 Tage bei Mäusen, beim Menschen liegt sie mit 74 Tagen noch deutlich darüber [15]. Insbesondere die Dauer der Arzneimittelexposition ist im Verhältnis zur Spermatogenesedauer ein wichtiger Parameter. Dosierung, Behandlungsdauer und Ein- oder Mehrfachgabe wird jedoch für die Durchführung der reproduktionstoxikologischen Studien nicht vorgegeben [86]. Des Weiteren sind die Vorgaben in Bezug auf die Behandlung männlicher und/oder weiblicher Tiere problematisch. Im bevorzugten Testverfahren wird das untersuchte Arzneimittel sowohl den männlichen als auch den weiblichen Versuchstieren verabreicht und anschließend die Anzahl der erfolgreichen Schwangerschaften als auch der Nachkommen ermittelt. Es wird zwar angegeben, dass es sinnvoll und ratsam wäre, die behandelten Männchen mit unbehandelten Weibchen zu paaren, um so eine Fertilität oder Infertilität der Männchen festzustellen. Verpflichtend ist dies allerdings nicht [86].

Die Ungenauigkeiten bei den Vorgaben zu reproduktionstoxikologischen Studien führen zu ungenauen Angaben in offiziellen Datenquellen. Häufig ist in den Fachinformationen, aber auch in den internationalen Datenbanken wie Facts & Comparisons, nur der Hinweis enthalten, dass eine Beeinträchtigung der Fertilität in Tierstudien festgestellt wurde. Ob die Arzneimitteltherapie eine Beeinträchtigung der männlichen und/oder weiblichen Fertilität zur Folge hatte, lässt sich mit Hilfe dieser Aussage nicht erkennen. Sowohl die EMA als auch die amerikanische Food and Drug Administration (U.S. FDA) fordern Angaben zur Fertilität in ihren Guidelines zur Erstellung der Zulassungsunterlagen [65,66]. Dennoch fanden sich für 78 der 201 Wirkstoffe (38,8%), die in der retrospektiven Analyse untersucht wurden, in keiner der beiden herangezogenen Literaturquellen Angaben zur Fertilität (siehe **Tabelle 13**) [63,69]. Eine ausführliche Literaturrecherche ist deswegen unabdingbar. Die Erfahrungen aus dem prospektiven Studienteil zeigen, dass es deutlich mehr verfügbare Daten gibt, als in der Fachinformation oder den Standarddatenbanken aufgeführt werden.

Die FDA gibt in ihrer Guideline zur Kennzeichnung des reproduktiven Potenzials von Wirkstoffen an, Humandaten gegenüber Tierdaten zu bevorzugen, so lange die Tierdaten keine weiterführende Information liefern [65]. Dies entspricht auch den EMA-Vorgaben [66]. Humandaten können aus Studien vor der Arzneimittelzulassung (Studien der Phasen I-III) oder aus Beobachtungen nach der Arzneimittelzulassung (Post-Marketing-/Phase IV-Studien) stammen und vor allem auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen einschließen. Im Rahmen von klinischen Studien vor der Arzneimittelzulassung ist es schwierig, unerwünschte Wirkungen auf die männliche Fertilität oder männliche Sexualfunktion zu erfassen. In Phase I-III-Studien ist die Patientenklientel vergleichsweise klein und ausgewählt. Fertilitätsbeeinträchtigungen werden auf Grund des zeitverzögerten Eintretens nicht erkannt. Unerwünschte Wirkungen auf die männliche Sexualfunktion sind für gewöhnlich leicht bis moderat. Selten führen sie zu Krankenhauseinweisungen und werden deswegen nicht als schwerwiegend betrachtet [87]. Deswegen ist man auf Phase IV-/Postmarketingstudien und Spontanberichte angewiesen, um den Einfluss von Arzneimitteln auf die männliche Fertilität und Sexualfunktion festzustellen. Treten bei Patienten unerwünschte Wirkungen unter Arzneimitteltherapie auf, sollten diese an die Behörden gemeldet werden (Meldung von Verdachtsfällen online beim Bundesamt für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): <https://humanweb.pei.de>). Auf diese Weise kann sich die Datenlage zur Beeinträchtigung von männlicher Fertilität und Sexualfunktion durch Arzneimittelkonsum auf lange Sicht verbessern.

5.1.5 Diskussion spezifischer Arzneimittelgruppen

Nachfolgend werden einige wichtige Gruppen von Arzneimitteln besprochen, die sowohl von den Patienten der retrospektiven Analyse als auch der prospektiven Studie genannt wurden. Grundlage der Diskussion sind nicht nur die Angaben der Fachinformation [63] oder der Datenbank Facts & Comparisons [69], sondern auch eine weiterführende Literaturrecherche. Es kann gezeigt werden, dass in manchen Fällen bei Fertilitätsbeeinträchtigungen oder unerwünschten Wirkungen auf die Sexualfunktion durchaus Umstellungen auf andere Arzneimittel zu bedenken sind. Die in diesem Abschnitt angegebenen Zahlen beziehen sich ausschließlich auf die Nennungen durch die Patienten in der retrospektiven Analyse.

5.1.5.1 Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem (ATC N)

In der retrospektiven Analyse gaben 43 Patienten (17,6%) die Einnahme von 46 verschiedenen Arzneimitteln (22,9%) mit Wirkung auf das Nervensystem (ATC N) an. Mit 72 Einnahmen (13,0% aller genannten Arzneimitteleinnahmen) stellt diese ATC-Gruppe die Gruppe mit den meisten Einnahmen der retrospektiven Analyse dar. Diverse psychotrope Arzneimittel beeinflussen die Hormone der Hypophyse und des Hypothalamus, wie z.B. Dopamin und Prolaktin, und können damit die erektile Funktion, die Libido und die Spermatogenese reduzieren. Zusätzlich können anticholinerge, sedative und alpha-adrenerge Effekte die sexuelle Funktion beeinträchtigen [82]. Dennoch ist zu bedenken, dass auch psychiatrische Erkrankungen an sich mit einem erhöhten Risiko für Infertilität und sexueller Dysfunktion assoziiert sind [12,82]. Unterschiede hinsichtlich der Beeinträchtigung der sexuellen Funktion mit und ohne Arzneimitteltherapie lassen sich im Rahmen der Arzneimittelzulassung mit Hilfe des validierten Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)-Fragebogens herausarbeiten [88]. Das Ergebnis gibt Auskunft darüber, wie sich die sexuellen Funktionen von psychiatrischen Patienten unter Arzneimitteltherapie verändern. Unter Praxisbedingungen ist eine Unterscheidung zwischen Effekten der Erkrankung selbst und der psychiatrischen Medikation oft schwierig. Zumindest potenzielle Hormonveränderungen lassen sich aber labortechnisch untersuchen.

Eindeutiger ist die Situation für Selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren (SSRIs). In der retrospektiven Analyse gaben acht Patienten (3,3%) die Einnahme von fünf verschiedenen SSRI (Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Paroxetin und Sertralin) an. SSRI, die auf Grund ihres generell positiven Nebenwirkungsprofils bevorzugt als First-line-Therapie eingesetzt werden, können

nachweislich Spermienanomalien verursachen [89-92]. Diese treten frühestens drei Monaten nach Therapiebeginn auf [90,91]. Ob sich die Spermienanomalien nach Beenden der SSRI-Therapie vollständig zurückbilden, ist nicht eindeutig geklärt. Fallberichte über zwei depressive Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch, bei denen sich das Spermiogramm nach Absetzen des SSRIs wieder normalisierte, wurden publiziert [90,93]. Ein Patient nahm Citalopram, der andere Sertralin seit über fünf Jahren. Die Spermiogramme der beiden Männer zeigten eine reduzierte Spermienzahl und -motilität. Ein bzw. drei Monate nach Absetzen der SSRIs lagen die Spermienparameter im Normalbereich. Ob durch die Spermienanomalien die Fertilität beeinträchtigt ist, ist nicht bekannt. Jedoch gehen Sub- und Infertilität bei Männern häufig mit einer reduzierten Spermienqualität einher [94]. Die Notwendigkeit einer Therapie mit SSRIs, die Möglichkeit des Aussetzens der Therapie für einen gewissen Zeitraum („drug holidays“) sowie alternative Therapiemöglichkeiten sollten bei Männern, die Schwierigkeiten damit haben, ein Kind zu zeugen, diskutiert werden.

5.1.5.2 Nicht-steroidale Antirheumatika (ATC M01/N02)

Zu den nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) zählen Ibuprofen und Diclofenac (ATC M01), sowie Acetylsalicylsäure zur Behandlung von Schmerzen und Fieber (500mg), Metamizol, Paracetamol und Propyphenazon (ATC N02). Im Bundesgesundheitsurvey 2003 gaben 50,8% der befragten Männer an, innerhalb des letzten Jahres Schmerzmittel inkl. NSAR eingenommen zu haben [55]. Wie hoch der Anteil der NSAR in dieser Nennung ist, ist nicht bekannt. In der hier durchgeführten retrospektiven Studie gaben nur 27 aller befragten Patienten die Einnahme von NSAR an. Dies entspricht 11,1% aller Patienten mit Arzneimittelleinnahme in den letzten 12 Monaten (Beobachtungsgruppe), aber nur 4,9% aller insgesamt befragten Patienten. Der wahrscheinlichste Grund für diese Differenz ist, dass diese Arzneimittel fast ausschließlich nicht-verschreibungspflichtig sind und eine Einnahme dieser Arzneimittel häufig als nicht relevant betrachtet wird. Die Datenlage zu NSAR und männlicher Fertilität ist dürftig und zum Teil widersprüchlich. Häufig liegt die Zulassung dieser Arzneimittel sehr lange zurück, die Daten zu Fertilität und Reproduktionstoxizität sind lückenhaft oder fehlen (**Tabelle 23**). *Martini et al. (2003)* beschreiben in ihrer Studie an Männern, die NSAR in unterschiedlichen Häufigkeiten und Dosierungen und ohne ärztliche Verschreibung einnehmen, eine beeinträchtigte Anzahl und Qualität der Spermatozoen [81]. Nach *Silva et al. (2010)*, die die Auswirkungen verschiedener Arzneimittel bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen untersucht haben, wird die Spermatogenese durch NSAR jedoch nicht beeinträchtigt [95]. In einem *in vitro*-Versuch an einem adulten menschlichen Hoden beeinträchtigten NSAR die Testosteron- und

Prostaglandinproduktion [96]. Die Ejakulatanalyse mit Erstellung eines Spermigramms ist deswegen bei Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch und chronischer NSAR-Einnahme unerlässlich. Ist die Spermienqualität eingeschränkt, sollte darüber nachgedacht werden, das NSAR auszusetzen [97]. Des Weiteren sollte der Grund für die längerfristige NSAR-Einnahme hinterfragt werden. NSAR könnten mögliche chronisch-inflammatorische Erkrankungen maskieren, die wiederum selbst eine Fertilitätsbeeinträchtigung hervorrufen können. In jedem Fall sollte die Einnahme von NSAR während der Arzneimittelanamnese in einem Beratungsgespräch gezielt angesprochen werden.

5.1.5.3 Antineoplastische und immunmodulierende Mittel (ATC L)

In der retrospektiven Analyse gaben 16 Patienten (6,6%) die Verwendung von antineoplastischen und immunmodulierenden Mitteln innerhalb der letzten 12 Monate an. Mit fünf verschiedenen Wirkstoffen zählen die Immunsuppressiva (L04) zu den häufigsten Vertretern.

Bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, wie z.B. den chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED), kann schon die Erkrankung selbst die Fertilität beeinträchtigen [3]. Dennoch wird die korrespondierende Arzneimitteltherapie als Hauptfaktor für die Fertilitätsbeeinträchtigung angesehen [95,98]. Sulfasalazin und Mesalazin, die auf Grund ihrer Wirkung im Gastrointestinaltrakt der ATC-Gruppe A (Alimentäres System und Stoffwechsel) zugeordnet werden, können nachweislich eine reversible Oligozoospermie induzieren. Diese normalisiert sich in der Regel zwei bis drei Monate nach Beendigung der Therapie [95,99,100]. Außerdem werden CED mit immunsupprimierenden Wirkstoffen, wie z.B. Azathioprin und seinem aktiven Metaboliten Mercaptopurin, sowie Infliximab, therapiert. Azathioprin und Mercaptopurin scheinen die Fertilität nicht zu beeinträchtigen [95,98]. Bedenken hinsichtlich chromosomaler Veränderungen begegnet der Zulassungsinhaber in der Fachinformation mit Empfehlungen zur Verhütung beim Mann während und sechs Monate nach Beendigung der Therapie [101]. Neuere Studien konnten allerdings keine negativen Effekte väterlicher Thiopurin-Einnahme zum Zeitpunkt der Konzeption feststellen [102,103]. Eine Therapieunterbrechung wird nach Expertenmeinung nicht empfohlen, die Therapie sollte auch bei Kinderwunsch fortgeführt werden [95,98]. Für Infliximab, einem monoklonalen TNF- α -Antikörper, der bei diversen Autoimmunerkrankungen verabreicht wird, wurde eine gestörte Spermatogenese berichtet. Eine dadurch mögliche Fertilitätsbeeinträchtigung oder negative Auswirkungen auf das Kind wurden bisher nicht beobachtet [98]. Einige Publikationen empfehlen eine Fortführung der TNF- α -Therapie auch bei Männern mit Kinderwunsch [104-106].

In die ATC-Gruppe L werden auch die Chemotherapeutika eingeordnet (ATC L01). Patienten unter aktuell laufender Chemotherapie wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Nach beendeter Chemotherapie stellten sich im Studienzeitraum insgesamt 42 Patienten in der andrologischen Ambulanz mit unerfülltem Kinderwunsch vor (siehe **Tabelle 7**). Es ist bekannt, dass Chemotherapeutika die Spermienqualität drastisch reduzieren können [41,45,46]. Als Konsequenz kann eine vorher nicht definierbare Zeitdauer männlicher Infertilität folgen. Die Spermienqualität nach der Therapie und die Wiederherstellung der Spermatogenese sind abhängig von diversen Faktoren: den verwendeten Chemotherapeutika, der verabreichten Dosis, dem Dosierungsintervall, der Art der Krebserkrankung und der simultanen Therapie mit anderen Wirkstoffen wie z.B. Immunsuppressiva [41]. Je nach Krebserkrankung können auch häufig junge Patienten betroffen sein. Fertilität und die sexuelle Funktion sind von großer Bedeutung für diese Patientengruppen. Die Kryokonservierung stellt derzeit die einzige präventive Maßnahme zur Erhaltung der Fertilität dar und sollte deswegen allen betroffenen Patienten vor Initiierung der Chemotherapie empfohlen werden [41,45].

5.1.5.4 Arzneimittel mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System (ATC C)

45 von insgesamt 522 retrospektiv ausgewerteten Patienten (8,6%) nahmen regelmäßig Arzneimittel mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System ein. Dieser Anteil liegt deutlich unter dem des Bundesgesundheits surveys 2003 mit 13,6% [55]. Bezogen auf die Patienten der Beobachtungsgruppe stellt sie mit 45 Patienten (18,4%) eine der größten Gruppen der retrospektiven Analyse dar. Auf Grund der unterschiedlichen Art der Beeinflussung von männlicher Fertilität und Sexualfunktion durch die einzelnen Untergruppen bieten Antihypertensiva die Möglichkeit zur pharmazeutischen Intervention. Die erektile Dysfunktion wird häufig als potenzielle Nebenwirkung diverser Antihypertensivgruppen berücksichtigt. Je nach Arzneimittelgruppe können aber wichtige weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu bedenken sein.

Zentrale Sympatholytika, Betablocker und Diuretika haben häufig eine erektile Dysfunktion als unerwünschte Arzneimittelwirkung [82]. Allerdings zeigen verschiedene Untersuchungen, dass Hypertonie an sich ein Risikofaktor für erektile Dysfunktion und eine Zuordnung als Nebenwirkung der Antihypertensiva oft nicht eindeutig möglich ist [87]. Kardioselektive Betablocker wie Bisoprolol, Metoprolol und Atenolol scheinen weniger erektile Dysfunktion und Libido einschränkungen hervorzurufen als das unselektive Propranolol [22]. Bei den Diuretika gibt es Unterschiede der Substanzklassen: Thiazide führen häufig zu erektiler Dysfunktion, Schleifendiuretika dagegen nicht

[82]. Der Aldosteronantagonist Spironolacton wirkt als Antiandrogen und kann zu eingeschränkter Libido, erektiler Dysfunktion und reduzierter Spermatogenese führen [38,40]. Alphablocker wie Tamsulosin haben zwar auch blutdrucksenkende Effekte, werden aber vor allem bei benigner Prostatahyperplasie eingesetzt. Sie können Ejakulationsstörungen, darunter auch eine retrograde Ejakulation, auslösen [12,41]. Zusätzlich wurden negative Effekte auf die Spermienmotilität und -konzentration festgestellt [107]. Calciumkanalblocker können die Spermienmotilität *in vitro* [108], den Fertilisierungsprozess [109,110] und allgemein die männliche Fertilität beeinträchtigen [111-113]. Fallberichte beschreiben Infertilität z.B. unter Nifedipin und erfolgreiche Schwangerschaften nach dem Absetzen [12,40]. Die Unterbrechung der Therapie mit Calciumkanalblockern und der Wechsel zu einer alternativen antihypertensiven Therapie sollte hier in Betracht gezogen werden. Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-Hemmer scheinen ein günstiges Nebenwirkungsprofil zu haben: es gibt weniger Hinweise auf vermehrte sexuelle Dysfunktion und der Testosteronspiegel wurde als unverändert beschrieben [82,87]. ACE-Hemmer und Sartane wurden bisher nicht mit sexueller Dysfunktion oder einer Fertilitätsbeeinträchtigung bei Männern in Verbindung gebracht [22,111].

Da Bluthochdruck eine klar behandlungsbedürftige Erkrankung ist, dürfen die Arzneimittel bei Kinderwunsch nicht einfach abgesetzt werden. Besteht ein unerfüllter Kinderwunsch, kann fallbezogen mit dem behandelnden Arzt eine Dosisreduktion oder ein Substanzwechsel (vor allem bei Calciumkanal- und Alphablockern) diskutiert werden.

5.1.5.5 Antihistaminika (ATC R06)

In der retrospektiven Datenerfassung war für 55 der insgesamt 522 Patienten (10,5%) eine allergische Erkrankung dokumentiert. Mindestens ein orales Antihistaminikum wurde von 19 dieser Patienten eingenommen. Da Antihistaminika größtenteils verschreibungsfrei in der öffentlichen Apotheke in Deutschland zu erwerben sind, werden sie vermutlich weder als möglicherweise gesundheitsschädlich eingestuft noch bei der Arzneimittelanamnese genannt. Die Prävalenz für allergische Erkrankungen in Deutschland liegt für Männer zwischen 30 und 39 Jahren bei 27% [114]. Dies lässt darauf schließen, dass die untersuchte Patientenklientel allergische Erkrankungen nicht durchgehend angegeben hat. Der Einfluss der oralen Antihistaminika auf die männliche Fertilität ist unklar. Verschiedene Untersuchungen zeigten einen positiven Einfluss von Mastzellblockern bei infertilen Männern mit einer erhöhten Anzahl an testikulären Mastzellen im Ejakulat [115-117]. Einige Fallberichte aus Japan beschreiben dagegen einen negativen Effekt von Antihistaminika auf die

Spermienqualität und eine erhöhte Schwangerschaftsrate nach Unterbrechen der Therapie [80,118]. Dieses interessante Ergebnis von *Hayashi et al. (2008)* sollte im retrospektiven Studienteil dieser Arbeit überprüft werden [80]. Aus der retrospektiven Studie wurden deshalb Spermioogramme von Männern mit oraler Antihistaminikaeinnahme genauer untersucht. Es ergab sich kein signifikantes Muster. Der Unterschied zu den Ergebnissen von *Hayashi et al. (2008)* kann zum einen in der unterschiedlichen Einnahmehäufigkeit liegen. Während in der Studie von *Hayashi et al. (2008)* eine regelmäßige Einnahme beschrieben wird, wurde für die Patienten der retrospektiven Auswertung lediglich die grundsätzliche Einnahme dokumentiert. Zum anderen kann man bei der Einnahme von nicht-verschreibungspflichtigen Antihistaminika von einer saisonalen Einnahme ausgehen. Wie sich die saisonale Einnahme auf die Spermienqualität auswirkt und ob eine Beeinträchtigung nur während der Einnahme der Antihistaminika vorliegt, ist nicht bekannt. Insgesamt ist in der retrospektiven Auswertung lediglich für eine geringe Patientenzahl eine allergische Erkrankung bzw. die Einnahme von Antihistaminika dokumentiert. Größer angelegte Studien wären sinnvoll, da breite Bevölkerungsschichten betroffen sind und die Präparate im Allgemeinen als harmlos betrachtet und eher unkritisch eingenommen werden.

Allergische Erkrankungen können neben der oralen Einnahme von Antihistaminika topisch behandelt werden. Obwohl die Ergebnisse von *Hayashi et al. (2008)* hinsichtlich der Spermioogramme im Rahmen der retrospektiven Auswertung dieser Studie nicht reproduzierbar waren (siehe Kap. 4.2.1.1), sollte bei Patienten mit anhaltendem unerfülltem Kinderwunsch und länger andauernder Antihistaminikatherapie (chronisch oder auch saisonal über einen längeren Zeitraum) über Alternativtherapien nachgedacht werden. Dazu gehört die Umstellung auf lokal wirkende Arzneimittel wie nasale Corticosteroide zur Behandlung von Pollinosis bzw. allergischer Rhinitis [119]. Die Verwendung von Antihistaminika und somit das Vorliegen möglicher allergischer Grunderkrankungen sollten in der Anamnese spezifisch abgefragt werden.

5.1.5.6 Schilddrüsentherapeutika (ATC H03)

Schilddrüsenerkrankungen werden in Deutschland als Volkskrankheit eingestuft [120]. Die 2001/2002 durchgeführte Papillon-Studie zeigte, dass 31,8% der erwachsenen deutschen Männer Veränderungen an der Schilddrüse haben, von denen sie bisher nichts wussten [120]. Im Beitrag des Robert Koch-Instituts zur Gesundheitlichen Lage der Männer in Deutschland finden Schilddrüsenerkrankungen keine Erwähnung [16]. Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen waren in der retrospektiven Analyse dieser Studie sowohl in der Beobachtungs- als auch in der

Kontrollgruppe vertreten (siehe Kap. 4.2.1.2). Ob die Schilddrüsenfunktionsstörungen der Patienten der Kontrollgruppe in der Vergangenheit lagen oder aktuell nicht therapiert wurden, ist nicht bekannt. Eine Therapie der vorliegenden Schilddrüsenfunktionsstörung gaben nur 36 der insgesamt 522 Patienten (6,9%) an. Von Mindermeldungen ist vor dem Hintergrund der Papillon-Studie auszugehen. Dennoch ist dieser Anteil doppelt so hoch wie der des Bundesgesundheitsveys 2003, in dem 3,3% der Männer eine Therapie mit Schilddrüsenpräparaten angaben [55].

Die Spermatogenese, die Fertilität und die erektile Funktion des Mannes können sowohl durch eine Hypo- als auch durch eine Hyperthyreose beeinträchtigt sein [7,121-124]. Für die Patienten, die im Jahr 2014 vorstellig wurden, wurden deshalb retrospektiv die TSH-Werte dokumentiert (siehe Kap. 4.2.1.2). Eine Assoziation der TSH-Werte mit den vorliegenden Spermogrammen ließ in diesem Patientenkollektiv keine Zusammenhänge erkennen. Der größte Anteil der untersuchten Patienten, von denen sowohl das Ergebnis eines Spermogramms als auch ein TSH-Wert vorlagen, waren euthyreot (90,3%). Eine Normozoospermie lag jedoch nur bei 16,1% vor. Die Patienten mit abweichendem TSH-Wert (9,7%) zeigten zu gleichen Teilen eine Normozoospermie bzw. einen abweichenden Spermogrammbefund. Dennoch wird dringend empfohlen, bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch den TSH-Wert als Hinweis auf eine mögliche Schilddrüsenerkrankung zu bestimmen. Außerdem sollte bei Patienten, die bereits therapiert werden, mit Hilfe des TSH-Werts die richtige Dosierung der Hormonersatztherapie überprüft werden. Die eingesetzten Arzneimittel selbst haben keinen Einfluss auf die Fertilität, solange sie in einer Dosierung gegeben werden, die zum Erreichen bzw. zum Erhalt der Euthyreose notwendig ist [121].

5.1.5.7 Antibiotika (ATC J01)

Antibiotika stellen in der retrospektiven Analyse mit der Nennung durch 40 Patienten (7,7% aller Patienten, 16,4% der Patienten der Beobachtungsgruppe) die am häufigsten eingenommene Arzneimittelgruppe dar. Die Angaben der Patienten zu Einnahmen von Arzneimitteln aus dieser Gruppe sind sehr heterogen. Wie aus **Tabelle 22** hervorgeht, konnte die Mehrheit der Patienten nach Antibiotikatherapie keinen konkreten Wirkstoff benennen. Lediglich 19 Patienten war dies möglich. Außerdem fehlten häufig Angaben zur Einnahmedauer, der Einnahmehäufigkeit sowie der Indikation.

Die Datenlage zu den eingenommenen Antibiotika hinsichtlich der Beeinträchtigung der männlichen Fertilität ist unzureichend. Studien sind häufig veraltet und nicht am Patienten durchgeführt. Infektionen der akzessorischen Geschlechtsdrüsen (Urethritis, Prostatitis, Orchitis und Epididymitis)

müssen therapiert werden um nicht selbst fertilitätsbeeinträchtigend zu sein. Eine antibiotische Therapie, häufig in Kombination mit anti-inflammatorisch wirkenden Arzneimitteln, ist deswegen immer indiziert [5]. Von den in der retrospektiven Studie dokumentierten Wirkstoffen findet sich nur für Cotrimoxazol in der Fachinformation eine zeitabhängige Beeinträchtigung der Spermienproduktion (siehe **Tabelle 23** im Anhang). Für Amoxicillin, Cefuroxim, Cotrimoxazol, Ciprofloxacin und Levofloxacin wurde in Tierstudien keine Beeinträchtigung der Fertilität festgestellt (**Tabelle 23**). Für Doxycyclin, Clarithromycin und Metronidazol wurden weder in der Fachinformation noch in der Datenbank Facts & Comparisons Angaben zur Fertilität gemacht (**Tabelle 23**). *King et al. (1997)* zeigten für Doxycyclin *in vitro* eine verminderte Beweglichkeit der Spermien [125], *Hargreaves et al. (1998)* bestätigten dies allgemein für Tetracykline [126]. Wie lange dieser Effekt andauert und ob er auch *in vivo* nachweisbar ist, ist nicht bekannt. Auch für Metronidazol konnte in *in vitro*-Studien eine Reduktion der Spermienmotilität festgestellt werden [87]. In Fertilitätsstudien am Tier lag selbst bei Dosierungen, die dem 3,5-fachen der täglichen Maximaldosis beim Menschen entsprachen, keine Fertilitätsbeeinträchtigung vor [68]. Dies zeigt, dass sehr wohl Studien existieren. In wie weit diese Ergebnisse auf eine kurzzeitige Therapie beim Menschen anwendbar sind, ist nicht bekannt, da auch die unbehandelte Infektion selbst die Spermienqualität kurzzeitig beeinträchtigen kann [5]. Da unbehandelte urogenitale Infektionen aber auch zur Infertilität führen können, sollten diese unbedingt therapiert werden.

5.1.5.8 Androgene (ATC G03B)

Exogen zugeführtes Testosteron, das bei verschiedenen Indikationen verordnet wird, wenn die physiologischen Testosteronspiegel nicht erreicht werden, kann die Spermatogenese auf Grund von Rückkopplungsmechanismen unterdrücken [3,5,77]. Obwohl dieser Effekt gut dokumentiert und auch in den Fachinformationen und Standardwerken enthalten ist, wird Testosteron Männern mit unerfülltem Kinderwunsch noch immer verordnet [77]. In einer empirischen Untersuchung von *Ko et al.* aus dem Jahr 2012 werden sogar 25% der Männer mit Hypogonadismus und unerfülltem Kinderwunsch mit Testosteron therapiert [127]. Bei Patienten mit sekundärem Hypogonadismus, d.h. mit einer Unterfunktion der Gonaden auf Grund einer Störung der Gonadotropinsekretion, sollte eine Umstellung auf Gonadotropine (humanes Choriongonadotropin, Menotropin, Follitropin alfa/beta) erfolgen [5,83]. Eine Unterdrückung der Spermatogenese findet hier nicht statt. Selbst bei Patienten mit Morbus Klinefelter (primärer Hypogonadismus, d.h. die Unterfunktion der Gonaden beruht auf einer lokalen Organfunktionsstörung), bei denen die Testosteronsubstitutionstherapie

indiziert ist, ist ein Umstellungsversuch bei Kinderwunsch möglich [83]. Eine Untersuchung von *Ramasamy et al. (2009)* zeigte, dass bei diesen Patienten eine Umstellung von Testosteron auf Gonadotropine vor einer operativen Spermengewinnung versucht werden kann, um verbesserte Spermienauffindungsraten zu generieren [128]. Bei Patienten mit sekundärem Hypogonadismus normalisiert sich die Spermatogenese nach Beendigung der Testosteronsubstitution in der Regel innerhalb von vier bis sechs Monaten, die Spermienbeeinträchtigung kann aber auch bis zu drei Jahre anhalten [22,40,77]. In der von *Rastrelli et al. (2014)* publizierten Metaanalyse lag die Erfolgsrate der Wiederherstellung der Spermatogenese nach Umstellung auf eine Gonadotropintherapie bei Patienten mit sekundärem Hypogonadismus bei 75%. Lag eine postpubertäre Schädigung vor erfolgte eine deutlichere Induktion als bei einer präpubertären Schädigung (84% vs. 68%). Dieser Erfolg war unabhängig von einer vorher erfolgten Testosterontherapie [129].

Patienten mit Kinderwunsch ohne Indikation zur Testosteronanwendung sollten Testosteron unverzüglich absetzen. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2007 spricht der Androgengabe bei idiopathischer Oligo- und/oder Asthenozoospermie keinen Vorteil gegenüber Placebo zu [130]. *Liu et al. (2006)* konnten nach Verwendung von Testosteron als Kontrazeptivum bei Männern nach Absetzen bei 90% der untersuchten Patienten nach 12 Monaten und bei 100% nach 24 Monaten eine Wiederherstellung der Spermatogenese zeigen [131].

Die Beeinträchtigung von Spermienproduktion und -qualität kann aber auch eine Nebenwirkung von Anabolika-Missbrauch sein [132]. Die ausführliche Beratung von Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch ist gerade unter diesem Aspekt von großer Bedeutung, da die Patienten, die Anabolika nutzen, häufig nicht zugeben, diese einzunehmen bzw. anzuwenden [41].

5.1.5.9 Vitaminpräparate (ATC V)

Sowohl in der retrospektiven Auswertung als auch in der prospektiven Analyse nahmen Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch Vitaminpräparate zur Verbesserung der Spermienfunktion ein. Die im Handel befindlichen Präparate (u.a. Orthomol fertil plus®, Profertil®, fertilo forte®, androFERTIL®, COSOMOTERRA TAURUS®) enthalten Vitamine, Aminosäuren und Spurenelemente in unterschiedlichen Kombinationen.

Sowohl für den Aufbau als auch für die Funktionen der Spermien sind Mikronährstoffe wichtig [37]. Antioxidative Nährstoffe wie Beta-Carotin, die Vitamine C und E sowie das Spurenelement Selen schützen die Spermien vor freien Radikalen und damit vor einer oxidativen Schädigung.

Antioxidantien unterstützen auch die normale Form und Beweglichkeit der Spermien [37]. *Scott et al. (1998)* konnten nachweisen, dass bei Männern mit niedrigem Selenstatus durch die tägliche Supplementierung mit Selen bzw. von Selen in Kombination mit den Vitaminen A, C und E über einen Zeitraum von 90 Tagen die Spermienmotilität verbessert werden kann [133]. Auch die Einnahme von Zink, Arginin, L-Carnitin, Glutathion, Coenzym Q10 und Vitamin B12 zeigte positive Ergebnisse auf Parameter der Spermienqualität [37,134,135].

Jedoch konnte für keines der oben genannten und z.T. kostenintensiven Präparate eine Wirksamkeit in kontrollierten Studien eindeutig nachgewiesen werden. Ein Cochrane-Review aus dem Jahr 2014 zeigte zumindest für Antioxidantien eine positive Wirkung bei subfertilen Männern sowie eine erhöhte Rate an Lebendgeburten [36]. Da diese Präparate freiverkäuflich zu erwerben sind, ist es wichtig, Patienten gezielt auf deren Einnahme anzusprechen. Bei eingeschränkter Spermienqualität (Oligo-, Astheno- und/oder Teratozoospermie) kann nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt ein Therapieversuch unternommen werden. Die einzunehmende Menge sollte dem für jedes Präparat angegebenen Referenzwert für die tägliche Nährstoffzufuhr entsprechen [136]. Von der eigenmächtigen Einnahme hoher Mengen an Vitaminpräparaten sollte abgeraten werden, da z.B. Vitamin E in hoher Konzentration selbst zum freien Radikal werden kann [137] und Vitamin B6 (Pyridoxin) in hohen Dosierungen an Ratten eine Beeinträchtigung der Spermienproduktion gezeigt hat (siehe **Tabelle 11** bzw. **Tabelle 23**).

5.1.6 Detaillierte Arzneimittelanamnese in der andrologischen Untersuchung

Im Rahmen der retrospektiven Studie stellte die teilweise lückenhafte Dokumentation der eingenommenen Arzneimittel ein Problem für die detaillierte Beurteilung der Arzneimitteltherapien dar. Einige Patienten gaben nur Arzneimittelgruppen, wie zum Beispiel die Einnahme von Antihypertensiva oder Antibiotika an. Wie bereits vorstehend diskutiert, können sich z.B. die Effekte unterschiedlicher Antihypertensiva auf die männliche Fertilität und Sexualfunktion deutlich voneinander unterscheiden. Die Angabe des genauen Wirkstoffs ist für die weitergehende Beratung von hoher Wichtigkeit. Des Weiteren ist davon auszugehen, dass die Patienten häufig nicht alle eingenommenen Arzneimittel, Nahrungsergänzungsmittel, Phytopharmaka etc. angeben, selbst wenn sie direkt darauf angesprochen werden. Dies kann daran liegen, dass manche Arzneimittel nicht auf Grund chronischer Erkrankungen eingenommen werden bzw. verschreibungsfrei zu erhalten sind. Deswegen scheint von diesen Arzneimitteln für die Patienten keine Gefährdung auszugehen. Studien zur Arzneimittelanamnese bei Krankenhausaufnahme zeigen, dass die Art und Weise, wie nach einer

Arzneimittleinnahme gefragt wird, die Anzahl der angegebenen Arzneimittel und Details zur Einnahme (z.B. Dosis, Dauer, Applikationsweg) stark beeinflusst [74,138-140]. In Anlehnung an Empfehlungen zur Arzneimittelanamnese bei Krankenhausaufnahme [141] sollte diese auch bei ambulanten Untersuchungen durchgeführt werden.

5.2 Der Arzneimittelkonsum als Risikofaktor für Spermogrammveränderungen

Eine Spermienqualität abweichend von der Norm ist nicht von vornherein gleichbedeutend mit einer eingeschränkten Fertilität. Eine Ausnahme stellt die Azoospermie dar. Ebenso wenig bedeutet eine Normozoospermie nicht automatisch das Eintreten einer Schwangerschaft. Dennoch ist die Erstellung eines Spermogramms Teil der Basisuntersuchung bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch. Es stellt eine wichtige Grundlage zur Beurteilung der männlichen Fertilität dar, das Ergebnis bildet die Basis für weitere Therapieentscheidungen [5].

5.2.1 Beurteilung von Spermogrammen in der Praxis

Nach der aktuell gültigen WHO-Guideline ist eine Beurteilung der Spermienqualität auf Grundlage nur eines Spermogramms häufig nicht aussagekräftig [2]. Viele Faktoren beeinflussen die intraindividuelle Variabilität des Ejakulats. Zudem können die Spermogrammbefunde untersucherabhängig sein [142]. Erst mit Hilfe von zwei bis drei Analysen lassen sich aussagekräftige Durchschnittsdaten erheben. Da viele Patienten der andrologischen Ambulanz vor der ersten Untersuchung bzw. zu weiteren Untersuchungen beim niedergelassenen Urologen waren, standen für die Auswertung im Rahmen dieser Doktorarbeit häufig nicht alle Spermogrammergebnisse im benötigten Umfang zur Verfügung. Bei den Ejakulatuntersuchungen, die im Klinikum der Universität München durchgeführt werden, werden die Spermogramme nach einheitlichen Kriterien der Bundesärztekammer ausgewertet (RiLiBÄK) [143]. Seit die Bundesärztekammer die Richtlinien zur Qualitätssicherung in der Spermatologie erlassen hat, ist die Teilnahme an Ringversuchen für alle Untersucher verpflichtend (QuaDeGA) [144]. Auf Grund der geprüft guten Qualität der Untersuchungen im Klinikum der Universität München wurden im Rahmen dieser Doktorarbeit deshalb auch Patienten eingeschlossen, für die nur das Ergebnis eines hier angefertigten Spermogramms vorlag.

In die retrospektive Untersuchung gingen die Spermioogramme von 422 Patienten ein. Dies entspricht 80,8% aller dokumentierten Patienten im Untersuchungszeitraum. Sechs weitere Patienten mit Aspermie wurden nicht eingeschlossen. Nur bei neun der 422 Patienten (2,1%) änderte sich das Spermioogramm hinsichtlich der Spermienqualität im Laufe der Untersuchungen (siehe Kap. 4.2.2.5).

Auf Grund der geringen Patientenzahlen waren statistisch signifikante Aussagen schwer zu treffen. Verschiedene Formen der eingeschränkten Spermienqualität (Oligo-, Astheno- und/oder Teratozoospermie) wurden zusammengefasst, um sinnvolle Gruppengrößen zu erzielen. Wünschenswert wäre für zukünftige Untersuchungen eine Unterteilung in verschiedene Subgruppen eingeschränkter Spermienqualität.

5.2.2 Andrologische Risikofaktoren

Eine Beeinträchtigung der Spermienqualität kann durch diverse andrologische Grunderkrankungen erfolgen. In der Untersuchung von *Nieschlag et al. (2009)* wurde nur die führende Diagnose bei Vorliegen einer Infertilität erfasst (siehe **Tabelle 3**) [3]. Zu einer klinisch auftretenden Einschränkung der männlichen Fertilität kann es aber auch durch das Zusammentreffen mehrerer Risikofaktoren kommen [3,5]. Deswegen wurden in dieser retrospektiven Auswertung bei mehreren fertilitätsbeeinträchtigenden Erkrankungen nicht nur die führende Diagnose, sondern alle möglichen Risikofaktoren erfasst.

Mit dieser retrospektiven Analyse konnten die in Standardwerken dargestellten Risikofaktoren für eine Infertilität bestätigt werden [3].

Wie zu erwarten zeigten alle Patienten mit den Diagnosen Morbus Klinefelter und zystischer Fibrose in der retrospektiven Auswertung eine Azoospermie. Patienten mit Morbus Klinefelter sind in der Regel azoosperm. Dennoch konnten in diversen Studien einige Spermien im Sinne einer schweren Oligoasthenozoospermie gefunden werden [3,145]. Eine spontane Schwangerschaft ist dennoch sehr selten [3,145]. Ein Klinefelter-Syndrom lag in Untersuchungen bei bis zu 14% aller azoospermen Patienten vor [145,146].

Bei über 95% der männlichen Patienten mit zystischer Fibrose besteht eine obstruktive Azoospermie [3]. Ursache ist meist die beidseitige Fehlanlage von Samenleitern und Nebenhoden [147]. Bei einer kleinen Gruppe von männlichen Patienten mit zystischer Fibrose besteht normale oder nur graduell eingeschränkte Fertilität. In diesen Fällen ist auch der allgemeine Krankheitsverlauf milder [148].

In der retrospektiven Auswertung war das Risiko für eine Azoospermie ebenfalls signifikant erhöht bei Vorliegen folgender Diagnosen: SCO-Syndrom, Hodentumor, Hypogonadismus, Hodenhypotrophie/-torsion/-trauma/testikuläre Funktionsstörung, Obstruktion und Zustand nach Chemo- oder Strahlentherapie. Damit konnten die Ergebnisse vergleichbarer Untersuchungen bestätigt werden [3,5]. Je nach Ausprägung des Hypogonadismus und des SCO-Syndroms ist auf Grund einer Beeinträchtigung der Spermatogenese eine Azoospermie zu erwarten. Die Spermatogenese im Hoden ist inhomogen. Je nachdem ob ein totales oder nur fokales SCO-Syndrom vorliegt, können lokalisiert Spermien gebildet werden [3]. Dies zeigt sich auch in der retrospektiven Analyse (siehe Kapitel 4.2.2.2). Beim häufigeren fokalen SCO-Syndrom sind in einem variablen Prozentsatz der Tubuli noch Keimzellen zu finden, allerdings ist die Spermatogenese auch in diesen Tubuli oft quantitativ und/oder qualitativ beeinträchtigt [19,20]. Das SCO-Syndrom stellt die häufigste Ursache der nichtobstruktiven Azoospermie dar [3].

Der Grad der Ausprägung der Obstruktion des Samenleiters beeinflusst ebenfalls das mögliche Ergebnis des SpermioGRAMMs. Bei einer zystischen Fibrose ist von einer vollständigen Obstruktion auszugehen. Dagegen führt eine Obstruktion z.B. nach Infektionen oder Vasovasostomien nicht immer zu einer kompletten Abwesenheit von Spermien [149].

Im Rahmen dieser retrospektiven Auswertung wurden 24,1% der Azoospermiepatienten als idiopathisch azoosperm eingestuft, d.h. dass nach umfassender Abklärung keine Ursache für die Azoospermie beschrieben werden konnte. Dieser Anteil ist fast doppelt so hoch wie in der Untersuchung von *Nieschlag et al. (2009)* [3], die bei 13,3% der untersuchten Azoospermiepatienten eine idiopathische Infertilität diagnostizierten. Dieser Unterschied liegt möglicherweise in der Anamnese begründet. Neben der Untersuchung des Patienten und den Laborwerten, benötigt man die Angaben des Patienten zu Grund- und Vorerkrankungen oder sonstigen Lebensumständen. Diese sind häufig lückenhaft.

Die Zahlen zur idiopathischen Infertilität bei Patienten mit positivem Spermiennachweis variieren sehr stark. Bezogen auf alle Patienten mit einem gemäß aktueller WHO-Kriterien von der Norm abweichenden SpermioGRAMM, zeigte die Untersuchung von *Nieschlag et al. (2009)* eine idiopathische Infertilität bei 30,0% der untersuchten Patienten [3]. In der Guideline der EAU wird von einer idiopathischen Infertilität bei mindestens 44% aller untersuchten Patienten ausgegangen [5]. Die Diagnose „idiopathische Infertilität“ sollte erst nach Berücksichtigung aller möglichen Risikofaktoren, einschließlich der Arzneimitteltherapie, und nach eingehender Anamnese gestellt werden.

5.2.3 Arzneimitteleinnahme als Risikofaktor

In der Leitlinie der EAU ist der Arzneimittelkonsum nicht als eigener Risikofaktor für die männliche Infertilität dargestellt [5]. Ziel der Arbeit war es, diesen Aspekt genauer zu analysieren. Betrachtet man die Einnahme von Arzneimitteln als Risikofaktor für Spermogrammveränderungen, muss zwischen eingeschränkter Spermienqualität und Azoospermie unterschieden werden. Lag bei Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch eine Azoospermie vor, war dafür in der retrospektiven Auswertung in der Regel nicht das eingenommene Arzneimittel verantwortlich. Grundsätzlich auszuschließen ist dies jedoch nicht, da zum Beispiel die Verwendung von Testosteron und/oder Anabolika die Spermienproduktion auf Grund des negativen Rückkopplungsmechanismus vollständig unterdrücken kann [77,132]. Dies konnte in der retrospektiven Analyse bei 12 der 16 Patienten unter Testosterontherapie beobachtet werden. Bei vier Patienten fand sich eine eingeschränkte Spermienqualität.

Fokussiert man sich in der retrospektiven Auswertung auf die Patienten mit eingeschränkter Spermienqualität zeigt sich, dass der Arzneimittelkonsum hier einen unabhängigen Risikofaktor darstellt. Mit einer Odds Ratio von 2,862 (95% CI: 0,962;8,515) stellt die Einnahme von Arzneimitteln mit unerwünschten Wirkungen auf die Spermienproduktion (Oligozoospermie) und/oder Spermienqualität (Asthenozoospermie bzw. Teratozoospermie) den einzig annähernd signifikanten Risikofaktor dar ($p=0,053$) (siehe **Tabelle 16**). Der Grund für diese nur annähernde Signifikanz liegt unter anderem an den kleinen Patientenkollektiven je nach Risikofaktor. Ebenso ist es fraglich, ob alle dokumentierten Spermioogramme ausreichend aussagekräftig waren. Keiner der anderen in der Literatur angegebenen Risikofaktoren erreichte annähernde Signifikanz trotz zum Teil hoher Odds Ratios [3].

Die Auswertung zeigt zusätzlich, dass die genauen Umstände der Arzneimittelanwendung und die Eigenschaften der Substanzen detailliert zu untersuchen sind. Betrachtet man die Arzneimitteleinnahme im Allgemeinen, d.h. alle Arzneimittel mit und ohne unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Spermienproduktion/-qualität und mit jeder Anwendungshäufigkeit, stellt die Arzneimitteleinnahme keinen Risikofaktor dar. Wird ein Arzneimittel nur gelegentlich bei Bedarf eingenommen, wie zum Beispiel die laut Bundesgesundheitsurvey 2003 seltener als 1x wöchentlich verwendeten Schmerzmittel (inklusive Antirheumatika) [55], beeinträchtigt dies die Spermienqualität in der Regel nicht. Anders sieht es hier bei Antihistaminika aus, die zwar bei Bedarf, aber saisonal angewendet werden. Die Beeinträchtigung hier ist noch nicht vollständig geklärt (siehe Kap. 5.1.5.5), bei einer längerfristigen Einnahme dennoch möglich [80,118].

Die Wirkstoffe, für die in dieser Auswertung von einer Beeinträchtigung der Spermienproduktion/-qualität ausgegangen wurde (siehe **Tabelle 11**), stellen keine abschließende Auflistung dar. Grundlage für die Berücksichtigung in der vorliegenden Auswertung war die Nennung durch die Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch in der retrospektiven Auswertung zum Arzneimittelkonsum. Dass es noch deutlich mehr Wirkstoffe gibt, bei denen von einer Beeinträchtigung auszugehen ist, zeigen Untersuchungen zu einzelnen Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen sowie diverse Übersichtsarbeiten (siehe **Tabelle 5**). Diese Datensammlung stellt somit nur einen Anfang dar und zeigt auf, dass derzeit keine allgemeingültige Übersicht eine detaillierte, patientenindividuelle Recherche ersetzen kann. Breiter angelegte Folgestudien sind deswegen wünschenswert. Diese sind allerdings nur sinnvoll bei einer ausführlichen, d.h. in der Regel prospektiv durchgeführten Arzneimittelanamnese.

5.2.4 Normozoospermie unter Arzneimitteltherapie

Insgesamt 34 der 87 Patienten mit Normozoospermie nahmen Arzneimittel ein oder wendeten diese an (siehe Kap. 4.2.2.4). Bei der Anwendung von Augentropfen oder Inhalativa kann von einer sehr geringen systemischen Exposition und fehlender Beeinträchtigung der Spermienproduktion/-qualität ausgegangen werden. In der retrospektiven Auswertung lag z.B. bei Patienten, die Bimatoprost als Augentropfen oder β -Sympathomimetika inhalativ einsetzten, eine Normozoospermie vor.

Wirkstoffe, die zur Therapie der Infertilität eingesetzt werden, sollen per se die Spermienproduktion/-qualität verbessern. Deswegen wäre die Verbesserung des Spermioграмms bzw. eine Normozoospermie unter hCG-, Follitropin alfa- oder Menotropin-Therapie immer das erwünschte Therapieergebnis.

Liegt bei einer gelegentlichen Einnahme eines Arzneimittels eine Normozoospermie vor, kann man nicht zwangsläufig auf einen ungefährlichen Wirkstoff schließen. Auf Grund der retrospektiven Durchführung der Studie ist nicht immer bekannt, ob die Patienten unter einer gelegentlichen Einnahme eine unregelmäßige, aber dennoch pro Woche mehrmalige Einnahme oder eine Einnahmehäufigkeit seltener als einmal pro Monat sehen. Deswegen kann die in dieser Studie gesehene Normozoospermie unter bzw. nach einer Therapie mit den Wirkstoffen Codein, Coffein, Omeprazol, Paracetamol und Propyphenazon nur als Hinweis gesehen werden und die Angaben der Fachinformationen ergänzen. Des Weiteren ist zu bedenken, dass Arzneimittel, die zwar in den letzten 12 Monaten, seit einem halben Jahr aber nicht mehr eingenommen wurden, das Ergebnis des

Spermiogramms in der Regel auch nicht mehr beeinflussen. Eine Normozoospermie ist in diesem Fall eine Momentaufnahme und kann sich bei Wiederaufnahme der Arzneimitteltherapie erneut verändern.

Eine größere Bedeutung kann der Normozoospermie unter regelmäßiger, d.h. in der Regel täglicher Einnahme bzw. Anwendung eines Wirkstoffs beigemessen werden. Betroffene Arzneistoffe der retrospektiven Studie waren: Acetylsalicylsäure 100mg, Budesonid (rektal), Chloroxinum, Lamotrigin, Loratadin, Olmesartan, Rituximab, Simeticon, Tamsulosin und Triamcinolon (systemisch). Von diesen Wirkstoffen ist nur für Triamcinolon eine mögliche Beeinträchtigung der Spermienqualität in der Fachinformation beschrieben. Eine Ausweitung dieses Studienaspekts und die Sammlung weiterer Daten zu Spermiogrammparametern unter Arzneimitteltherapie – vor allem der Normozoospermie als Hinweis auf eine Nicht-Beeinträchtigung durch ein Arzneimittel – wäre im Hinblick auf eine umfassende Beratung von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch unbedingt wünschenswert.

5.2.5 Angaben zur Beeinträchtigung der Spermienqualität durch Arzneimittel

Wie bereits diskutiert, stellt die Einnahme von Arzneimitteln mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Spermienproduktion und/oder -qualität den einzig annähernd signifikanten Risikofaktor in der retrospektiven Analyse bei Patienten mit eingeschränkter Spermienqualität dar. Deshalb ist es empfehlenswert, jeden eingenommenen Wirkstoff genau vor diesem Hintergrund zu untersuchen. Informationen dazu sollten in erster Linie die Fachinformationen der Wirkstoffe liefern [63,66]. Befinden sich von einem Wirkstoff mehrere Dosierungen mit unterschiedlichen Indikationen und damit unterschiedlichen Fachinformationen auf dem Markt, sollten sich die Angaben hinsichtlich der Fertilität bzw. der präklinischen Studiendaten nicht unterscheiden. In der Praxis stellt die Inkongruenz von wirkstoffgleichen Fachinformationen allerdings ein Problem dar [150]. Ein Beispiel hierfür ist der Wirkstoff Finasterid. In der Dosierung 1mg (Propecia®) ist er zur Anwendung bei Männern im Alter von 18 bis 41 Jahren bei frühen Stadien der androgenetischen Alopezie und in der Dosierung 5mg (PROSCAR®) zur Behandlung der benignen Prostatahyperplasie zugelassen [151,152]. Von einer Verringerung des Fertilitätsindex im Rahmen von Reproduktionsstudien an männlichen Ratten berichtet nur die Fachinformation der 5mg-Dosierung [151]. Die Fachinformation der 1mg-Dosierung führt Spontanberichte über „Infertilität und/oder schlechter Samenqualität“ nach Markteinführung und unterschiedlichen Auswirkungen auf die Spermienqualität und Fertilität je nach Anwendungsdauer in den präklinischen Studien auf [152]. Dies zeigt, dass die Fachinformation als alleinige Quelle unzureichend ist und nur einen Hinweis auf

eine eingeschränkte Spermienqualität liefern kann. Wie bereits mehrfach betont, gibt es über die Fachinformation hinausgehend deutlich mehr Daten. Eine ausführliche Literaturrecherche ist deswegen für jeden einzelnen Wirkstoff sinnvoll.

Gerade im Hinblick auf die Auswirkungen auf Spermienproduktion und/oder -qualität sind die Angaben der Fachinformationen zur Beratung von Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch nicht ausreichend. Es ist wichtig, weitere Daten zu generieren. Dies kann nur mit Hilfe von weiteren Anwendungsbeobachtungen erfolgen, um einen Zusammenhang zwischen den Spermioogrammen und der Arzneimitteltherapie feststellen zu können.

5.3 Prospektive Optimierung der männlichen Fertilität durch Medikationsanalyse

5.3.1 Der Arzneimittelkonsum in der multifaktoriellen Ätiologie der männlichen Infertilität

Die Ergebnisse der prospektiven Studie bestätigen die multifaktorielle Ätiologie der männlichen Infertilität [3,5]. In der Regel waren bei den untersuchten Patienten mehrere mögliche Gründe für den unerfüllten Kinderwunsch dokumentiert. Darunter lagen bei 31 der 38 Patienten mit vorliegendem Spermioogramm (81,6%) Risikofaktoren für eine Azoospermie vor. 23 von insgesamt 40 Patienten (57,5%) wendeten folgende potenziell fertilitätsbeeinträchtigenden Arzneimittel an: Antihistaminika, NSAR, Calciumkanalblocker, systemische Glucocorticoide, Carbamazepin, Fluoxetin, Lidocain/Prilocain, Methadon, Tacrolimus, Testosteron, Troxerutin. Bei drei Patienten stellte die Arzneimitteltherapie den möglichen alleinigen Risikofaktor für die eingeschränkte Spermienqualität und die damit verbundene Fertilitätsbeeinträchtigung dar:

- Patient 33 mit Oligoastheneratozoospermie unter Therapie mit Loratadin/Cetirizin, Troxerutin und Ibuprofen bei Bedarf,
- Patient 37 mit Astheneratozoospermie unter Carbamazepin- und Lercanidipintherapie, und
- Patient 38 mit Kryptozoospermie und Nekrozoospermie unter Methadonsubstitution.

Dies bedeutet, dass bei drei von 23 Patienten (13,0%) die Einnahme von Arzneimitteln als einziger Risikofaktor für eine Beeinträchtigung der Spermienproduktion/-qualität bzw. Fertilität identifiziert werden konnte. Dies ist insbesondere auf Grund der immer noch großen Anzahl an als „idiopathisch“ diagnostizierter Infertilität von Bedeutung. Die männliche Infertilität stellt ein multifaktorielles Geschehen dar. Störungen der Fortpflanzungsfähigkeit können jahrelang latent bestehen und erst zu Tage treten, wenn ein Paar einen konkreten Kinderwunsch hat (siehe **Abbildung 1**). Der

Arzneimittelkonsum kann hier den entscheidenden Faktor darstellen, der die Fertilität des einen Partners über diesen Punkt hinaus einschränkt.

Limitierend für den prospektiven Studienteil ist die mit 40 Patienten insgesamt geringe Patientenzahl, die innerhalb der sechsmonatigen Studiendauer eingeschlossen werden konnte. Zur Generierung zusätzlicher Daten wäre eine längerfristige Untersuchung an einem größeren Patientenkollektiv wünschenswert. Der ausführlich dargestellte und bereits publizierte Fall von Patient Nr. 37 zeigt, dass durch eine patientenindividuelle Bewertung der Arzneimitteltherapie bereits Effekte auf Surrogatparameter wie Spermienqualität und Prolaktinspiegel erkennbar waren (siehe Kap. 8.5.3 Publikation: *Transfer of knowledge into clinical practice as an ongoing problem: an example of adverse drug reactions impairing male fertility*).

Auf Grund der geringen Patientenzahl und der Kürze der Studiendauer liegen noch keine Daten zum Eintreten von Schwangerschaften vor. Erschwerend sind bei dieser Untersuchung die komplexen Faktoren der weiblichen Reproduktion (siehe dazu auch **Abbildung 1**). Dies wurde in dieser prospektiven Studie nicht berücksichtigt, da der Fokus hier nur auf die Beeinträchtigung der männlichen Fertilität gelegt wurde. Eine Aussage über eine möglicherweise eintretende Schwangerschaft nach Verbesserung der Spermienqualität ist mit den vorliegenden Ergebnissen nicht möglich. Dafür sind, wie bereits oben diskutiert, immer beide Partner zu berücksichtigen.

5.3.2 Mutagenität von Arzneimitteln

Auf Grund der weitreichenden Folgen einer mutagenen Arzneimitteltherapie, muss dieser Aspekt in einer umfassenden Beratung dringend berücksichtigt werden. Häufig findet man in diesem Zusammenhang auch den Begriff der „Genotoxizität“. Genotoxizität wird als Überbegriff für jede Schädigung von genetischem Material, unabhängig vom zugrundeliegenden Mechanismus durch den die Schädigung hervorgerufen wird, verwendet [52]. Mutagenität bezeichnet die Induktion permanenter vererbbarer Veränderungen in Menge oder Struktur des genetischen Materials von Zellen [52]. Eine Mutation in den Keimzellen der Fortpflanzungsorgane kann auf die Nachkommen übergehen. Substanzen, die genotoxisch positiv getestet werden, müssen jedoch nicht zwingend mutagen sein. Dennoch werden die Begriffe häufig äquivalent verwendet.

Wie auch für die Reproduktionstoxikologie gibt die Guideline der EMA für den Abschnitt „Präklinische Daten zur Sicherheit“ (Abschnitt 5.3 der Fachinformation) vor, welche Angaben zur Mutagenität/Genotoxizität in einer Fachinformation enthalten sein müssen [66]. Häufig aber fehlen

diese Angaben oder sie sind nur auf einzelne Testsysteme beschränkt [52]. Der Rückschluss, dass die nicht-Angabe von Daten ein nicht-mutagenes Arzneimittel bedeutet, ist nicht bedenkenlos möglich. Dadurch, dass Angaben fehlen bzw. vorhandene Angaben lückenhaft oder nur für gewisse Arzneimittel bereitgestellt werden [153], ist eine Interpretation der Daten schwierig und häufig irreführend [53]. Eine vollständige Liste, die alle mutagenen Arzneimittel aufführt, gibt es nicht. Gute Anhaltspunkte liefern die Arbeit von *Snyder und Green (2001)* zur Genotoxizität von zugelassenen Arzneimitteln sowie eine Auflistung des Bundesumweltamtes zu karzinogenen, mutagenen und reproduktionstoxischen (CMR) Stoffen [53,153].

Auf Grund der uneinheitlichen Handhabung der Datenpräsentation, wurde der Aspekt „Angaben zur Mutagenität eines Arzneimittels“ nicht in der retrospektive Auswertung berücksichtigt. Waren spezifische Angaben zu Vorsichtsmaßnahmen in der entsprechenden Fachinformation oder in der Datenbank Facts & Comparisons vermerkt, wurden diese in **Tabelle 23** in die Kommentare übernommen. Vorsichtsmaßnahmen umfassen in der Regel die Kontrazeption während und über einen gewissen Zeitraum nach Beendigung der Therapie. Am Beispiel von Azathioprin sollten Männer „(...) während und bis 6 Monate nach Ende der Behandlung keine Kinder zeugen.“ (Fachinformation Imurek®, Abschnitt 4.4) [101]. Während und in den ersten Wochen nach Chemotherapie ist das Risiko für die Entstehung von Chromosomenanomalien in Spermien signifikant erhöht [45]. Diese Effekte scheinen sich mit der Zeit zu vermindern [154,155].

In der prospektiven Studie wurde die Mutagenität von Arzneimitteln gezielt betrachtet. Beispielhaft zeigt Patientenfall 36 der prospektiven Studie, dass die mögliche Mutagenität eines Arzneimittels nicht unberücksichtigt bleiben darf. Der Patient nimmt nach allogener Nierentransplantation Tacrolimus und Mycophenolat ein. Auf Grund der Indikation stellt dies eine Arzneimitteltherapie dar, die trotz möglicher Fertilitätsbeeinträchtigung fortgeführt werden muss. Für Tacrolimus wird ein negativer Effekt auf die männliche Fertilität in Form von reduzierter Spermienzahl und -motilität beschrieben [156]. Dennoch hat der Patient derzeit eine Normozoospermie. Angaben zur Mutagenität von Tacrolimus liegen nicht vor [53,153,156]. Sollte unter Tacrolimus-Therapie eine Schwangerschaft eintreten, wäre dies nach aktueller Datenlage unbedenklich hinsichtlich der Mutagenität. Durch eine Beeinträchtigung der Spermienzahl und -motilität wird eine Konzeption aber möglicherweise erschwert. Bezüglich Mycophenolat wurden keine spezifischen Studien zur Auswirkung auf die Fertilität beim Menschen durchgeführt [78]. In Tierstudien zur Fertilität bei männlichen Ratten konnten keine Auswirkungen festgestellt werden [78,95]. Die im Review von *Snyder und Green (2001)* zusammengefassten Studien beurteilen Mycophenolat als nicht genotoxisch [53]. Allerdings führt die Fachinformation drei präklinische Tests (1x *in vivo*, 2x *in vitro*) auf, die auf

ein Potenzial zur Verursachung von chromosomalen Aberrationen hindeuten [78]. Sexuell aktiven Männern wird empfohlen, während und für mindestens 90 Tage nach Beendigung der Behandlung mit Mycophenolat Kondome zu benutzen. Die Verwendung von Kondomen gilt sowohl für zeugungsfähige Männer als auch für Männer mit Vasektomie, da die Risiken, die mit der Übertragung von Samenflüssigkeit verbunden sind, auch bei Männern mit Vasektomie bestehen. Zusätzlich wird Partnerinnen von männlichen Mycophenolat-Patienten empfohlen, während deren Behandlung und noch insgesamt 90 Tage nach der letzten Einnahme von Mycophenolat eine hochwirksame Verhütungsmethode anzuwenden (Fachinformation Myfortic®, Abschnitt 4.6) [78]. Eine Studie, die mit transplantierten männlichen Patienten unter Mycophenolat-Therapie durchgeführt wurde, konnte allerdings zeigen, dass der Anteil der natürlichen Schwangerschaftsabbrüche bzw. der kindlichen Fehlbildungen denen der Normalbevölkerung entsprach [157]. Eine amerikanische Studie berichtet von einer größeren Anzahl an Fehlgeburten in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten, wenn die Väter mit Mycophenolat therapiert wurden [158]. Ein abschließendes Fazit zu dieser Arzneimitteltherapie hinsichtlich möglicher mutagener Effekte ist schwierig. Die Entscheidung für eine Schwangerschaft liegt nach Aufklärung der möglichen Risiken beim jeweiligen Patienten.

5.3.3 Klinische Bedeutung der Medikationsanalyse in der Beratung von Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch

Die Ätiologie der männlichen Infertilität ist multifaktoriell. Dies konnte auch durch die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte prospektive Studie gezeigt werden. Erstmals wurde auch auf Spermiogrammebene die Arzneimitteltherapie als unabhängiger Risikofaktor evaluiert. Prospektiv stellte bei 13,0% der Patienten die Arzneimitteltherapie den möglichen alleinigen Risikofaktor für die eingeschränkte Spermienqualität und eine damit verbundene Fertilitätsbeeinträchtigung dar. Auf Grundlage der Medikationsanalyse kann der Faktor „Beeinträchtigung der Fertilität durch Arzneimitteltherapie“ im multifaktoriellen Geschehen minimiert werden.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen sehr eindrücklich, dass die individuelle, vollständige Anamnese mit Medikationsanalyse unumgänglich in der Beratung von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch ist. Eine Intervention bei Patienten mit Arzneimittelkonsum ist nicht in allen Fällen nötig bzw. möglich. Liegen bei einem Patienten mit Azoospermie Risikofaktoren wie z.B. ein Hypogonadismus, eine Hodenhypotrophie oder ein Kinderwunsch nach Hodentumor bzw. eine Obstruktion bei zystischer Fibrose, eine Situation nach Vasektomie oder eine urogenitale Infektion vor, ist die Arzneimitteltherapie in aller Regel nicht die Ursache für die Fertilitätsbeeinträchtigung. Bei Patienten

mit eingeschränkter Spermienqualität (Oligo-, Astheno- und/oder Teratozoospermie) stellt dagegen die chronische Therapie mit möglicherweise fertilitätsbeeinträchtigenden Arzneimitteln einen modifizierbaren Risikofaktor dar. Ein Umstellungs- oder Absetzversuch sollte mit dem behandelnden Arzt diskutiert werden. Die gelegentliche Einnahme von Arzneimitteln stellt in der Regel keinen Risikofaktor dar. Werden Wirkstoffe wie NSAR dagegen regelmäßig eingenommen, sollte wegen einer möglichen Beeinträchtigung ein Absetzversuch unternommen werden [97]. Auch bei unerfülltem Kinderwunsch und einem der Norm entsprechenden Spermioogramm sollte eine Überprüfung der Arzneimitteltherapie erfolgen. Beispielsweise können Calciumkanalblocker das Fertilisierungspotenzial beeinträchtigen [110,112,113], was sich nicht im Spermioogramm darstellen lässt. Die kurzzeitige Einnahme von Antibiotika bei Infektionen des Urogenitaltrakts stellt eine protektive Maßnahme dar. Eine Verschlechterung der Spermienqualität während bzw. in den drei Monaten nach der Therapie ist möglich. Ob dies am Antibiotikum oder an der Infektion selbst liegt, lässt sich nicht differenzieren.

Die obigen Ausführungen zeigen, dass eine verallgemeinernde Aussage bezüglich der Fertilitätsbeeinträchtigung einer Arzneimitteltherapie nur schwer zu treffen ist. Deswegen sollte jeder Patient mit unerfülltem Kinderwunsch ausführlich hinsichtlich seines Arzneimittelkonsums befragt werden. Ein möglicher fertilitätsbeeinträchtigender Effekt der eingenommenen Arzneimittel ist immer in Betracht zu ziehen. Der bereits veröffentlichte Patientenfall zur Beeinträchtigung der Spermienqualität unter Lercanidipin- und Carbamazepintherapie zeigt, dass die standardmäßige Einführung einer Medikationsanalyse sinnvoll ist. Wie bereits gezeigt wurde, ist die deutsche Fachinformation als alleinige Quelle in der Beratung von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch häufig nicht ausreichend. Über die Fachinformation und Standarddatenbanken hinaus existiert oft weitere Literatur, für deren Nutzung aber eine gezielte Recherche erforderlich ist. In diesen Fällen ist es empfehlenswert, etablierte Stellen der Arzneimittelinformation hinzuzuziehen. Dies sind z.B. die Arzneimittelinformationsabteilungen der Krankenhausapotheken aber auch übergeordnete Arzneimittelinformationsstellen (<http://www.blak.de/arzneimittelinformationen-ami.html>). Sie sind spezialisiert auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen, haben Zugang zu weiterführenden Quellen und sind in der Recherche geübt. Möglicherweise können auf diese Weise auch einige der Patientenfälle, die bisher unter idiopathischer Infertilität klassifiziert wurden, gelöst werden.

6 Zusammenfassung

Die Ätiologie der männlichen Infertilität ist komplex. Neben bekannten andrologischen Risikofaktoren und systemischen Grunderkrankungen, die die Fertilität beeinträchtigen können, kann auch die Therapie mit bestimmten Arzneimitteln ein mögliches Risiko darstellen. In erster Linie zeigt sich eine Beeinträchtigung der Fertilität durch eine Reduktion der Spermienqualität. Dies lässt sich mit Hilfe eines Spermioграмms feststellen. Doch auch weitere Faktoren, die unerwünschte Wirkungen auf die männliche Sexualfunktion aufweisen, können die Fertilität beeinträchtigen. Die Beachtung der möglichen Effekte der eingenommenen Arzneimittel auf die Fertilität, die männliche Sexualfunktion und die Spermatogenese stellen die Basis für die optimale pharmazeutische Betreuung für Männer mit unerfülltem Kinderwunsch unter Arzneimitteltherapie dar.

Zur Ermittlung des Arzneimittelkonsums und der Spermiogrammparameter wurden retrospektiv über vier Jahre Daten von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch erfasst. Die Arzneimittel wurden nach ihrem ATC-Code eingeteilt und hinsichtlich ihres Einflusses auf die Fertilität und die männliche Sexualfunktion ausgewertet. Die Spermiogramme wurden nach Risikofaktoren klassifiziert und die Odds Ratio sowohl für eine eingeschränkte Spermienqualität als auch für eine Azoospermie statistisch ermittelt. Die im Anschluss über sechs Monate durchgeführte prospektive Studie befasste sich mit dem Arzneimittelkonsum von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch und den Möglichkeiten einer Optimierung der Fertilität durch Medikationsanalyse und pharmazeutische Beratung.

Die retrospektive Auswertung ergab einen Arzneimittelkonsum bei 46,7% der Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch. Die Patienten waren $37,7 \pm 8,7$ Jahre alt und nahmen $2,3 \pm 1,9$ verschiedene Arzneimittel ein. Die am häufigsten genannten Arzneimittelgruppen waren Arzneimittel mit Wirkung auf das Nervensystem (ATC N, 72 Nennungen), alimentäres System und Stoffwechsel (ATC A, 69), kardiovaskuläres System (ATC C, 68) und Respirationstrakt (ATC R, 68). Für 103 der 201 genannten Wirkstoffe (51,2%) wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die männliche Sexualfunktion angegeben, am häufigsten eine Reduktion der Libido, Potenzstörungen und Hormonveränderungen. Für 32 Wirkstoffe (15,9%) wurde eine Fertilitätsbeeinträchtigung aufgeführt. Die 422 vorliegenden Spermiogramme beschrieben zu 20,6% eine Normozoospermie, zu 49,6% eine eingeschränkte Spermienqualität und zu 32,5% eine Azoospermie. Die Einnahme von Arzneimitteln mit Wirkung auf die Spermienproduktion/-qualität konnte bei Patienten mit einer eingeschränkten Spermienqualität als einziger Risikofaktor mit annähernder Signifikanz beschrieben werden. Bekannte Risikofaktoren für eine Azoospermie konnten bestätigt werden. Neben Morbus Klinefelter

und Zystischer Fibrose, sind dies: SCO-Syndrom, Hodentumor, Hypogonadismus, Orchiectomie/Semikastratio, Hodenhypotrophie etc., Obstruktion inkl. Vasektomie und Chemo-/Strahlentherapie. Eine Normozoospermie konnte bei den Patienten trotz der regelmäßige Einnahme folgender Wirkstoffe nachgewiesen werden: Acetylsalicylsäure 100mg, Bisoprolol, Budesonid (rektal), Cetirizin, Chloroxinum, Diclofenac, Fexofenadin, Finasterid, Iodid, Lamotrigin, Levothyroxin, Loratadin, Olmesartan, Pantoprazol, Prednisolon, Ramipril, Rituximab, Simecon, Simvastatin, Tadalafil, Tamsulosin und Triamcinolon (systemisch).

In der prospektiven Studie nahmen 23 von 40 Patienten (57,5%) Arzneimittel mit einer potenziell fertilitätsbeeinträchtigenden Wirkung ein. Eine pharmazeutische Intervention war bei 16 Patienten möglich. Bei drei Patienten waren Arzneimittel als Ursache der eingeschränkten Spermienqualität wahrscheinlich. Auf Grund der Umstellung der Arzneimitteltherapie konnte bisher bei einem der 23 Patienten mit Arzneimittelkonsum eine Verbesserung der Spermienqualität von einer Asthenoteratozoospermie zu einer Normozoospermie erreicht werden.

Zusammenfassend konnte in der vorliegenden Arbeit retrospektiv und prospektiv gezeigt werden, dass ein hoher Anteil an Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch Arzneimittel mit potenzieller Beeinträchtigung der Fertilität und männlichen Sexualfunktion einnimmt. Der Medikationsanalyse in der Betreuung von Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch und Arzneimittelkonsum kommt eine zentrale Bedeutung zu. Der nach wie vor hohe Anteil an Patienten mit ungeklärten Ursachen der Infertilität kann damit möglicherweise besser therapeutisch beraten werden, da Arzneimittel einen modifizierbaren Risikofaktor darstellen.

7 Referenzen

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, et al. The international committee for monitoring assisted reproductive technology (ICMART) and the world health organization (WHO) revised glossary on ART terminology, 2009. Human reproduction. 2009; 24:2683-7
2. World Health Organization. WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen (Fifth edn.) Genf: WHO Press, World Health Organization, 2010. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44261/1/9789241547789_eng.pdf
letzter Zugriff: 06/2016
3. Nieschlag E, Behre H, Nieschlag S (Hrsg). Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes. 3. Auflage. Heidelberg: Springer Medizin Verlag, 2009.
4. World Health Organization. Infertility definitions and terminology. <http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>
letzter Zugriff: 05/2016
5. Jungwirth A, Diemer T, Dohle G, Giwercman A, Kopa Z, Krausz C, et al. Guidelines on Male Infertility 2015. Male Infertility – update march 2014. European Association of Urology, 2015. http://uroweb.org/wp-content/uploads/17-Male-Infertility_LR1.pdf
letzter Zugriff: 06/2016
6. Sütterlin S, Hoßmann I. Ungewollt kinderlos. Was kann die moderne Medizin gegen den Kindermangel in Deutschland tun. Berlin-Institut für Bevölkerung und Entwicklung, Berlin, 1. Auflage Juni 2007. http://www.berlin-institut.org/fileadmin/user_upload/Studien/Ungewollt_kinderlos_Webversion.pdf
letzter Zugriff: 06/2016
7. Poppe K, Glinoe D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Human reproduction update. 2003;9:149-61
8. Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. Human reproduction. 1998;13:33-44
9. Habbema JD, Collins J, Leridon H, Evers JL, Lunenfeld B, te Velde ER. Towards less confusing terminology in reproductive medicine: a proposal. Human reproduction. 2004;19:1497-501
10. Falk HC, Kaufman SA. What constitutes a normal semen? Fertility and sterility. 1950;1:489-503

-
11. Knuth U, Mühlenstend D. Kinderwunschdauer, kontrazeptives Verhalten und Rate vorausgegangener Infertilitätsbehandlungen: Eine epidemiologische Untersuchung bei 750 konsekutiv erfassten Wöchnerinnen der Oldenburger Frauenklinik durch strukturiertes Interview. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*. 1991;51:678-84
 12. Brezina PR, Yunus FN, Zhao Y. Effects of Pharmaceutical Medications on Male Fertility. *Journal of Reproduction and Infertility*. 2012;13:03-11
 13. Heidemann C, Du Y, Scheidt-Nave C. Diabetes mellitus in Deutschland. Robert Koch-Institut, Berlin, 2011.
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsK/2011_3_diabetes.pdf?__blob=publicationFile
letzter Zugriff: 06/2016
 14. Amann RP. The cycle of the seminiferous epithelium in humans: a need to revisit? *Journal of andrology*. 2008;29:469-87
 15. Friedler G. Paternal exposures: impact on reproductive and developmental outcome. An overview. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1996;55:691-700
 16. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheitliche Lage der Männer in Deutschland. Robert Koch-Institut, Berlin, 2014.
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/maennergesundheits.pdf?__blob=publicationFile
letzter Zugriff: 06/2016
 17. Trottmann M, Becker A. Andrologie. In: Hegele A, Skrobek L (Hrsg.). *Urologie essentials*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2015. S.: 430-71
 18. Barazani Y, Sabanegh Jr ES. Risks from medical and therapeutic treatments. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 227-46
 19. Bergmann M, Behre HM, Nieschlag E. Serum FSH and testicular morphology in male infertility. *Clinical endocrinology*. 1994;40:133-6
 20. Zitzmann M, Nordhoff V, von Schönfeld V, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schüring AN, et al. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. *Fertility and sterility*. 2006;86:339-47
 21. Haque O, Vitale JA, Agarwal A, du Plessis SS. The effect of smoking on male infertility. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 19-30
-

22. Pasqualotto FF, Lucon AM, Sobreiro BP, Pasqualotto EB, Arap S. Effects of medical therapy, alcohol, smoking, and endocrine disruptors on male infertility. *Revista do Hospital das Clínicas*. 2004;59:375-82
23. Borges Jr E, Pasqualotto FF. The effect of alcohol consumption on male infertility. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 83-92
24. Khullar K, Agarwal A, du Plessis SS. BMI and Obesity. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 31-45
25. Trost LW, Gudeloglu A, Ko EY, Parekattil SJ. The importance of diet, vitamins, malnutrition, and nutrient deficiencies in male fertility. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 61-82
26. Durairajanayagam D, Sharma RK, du Plessis SS, Agarwal A. Testicular heat stress and sperm quality. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 105-25
27. Basu S. Psychological stress and male infertility. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 141-59
28. McGill JJ, Agarwal A. The impact of cell phone, laptop computer, and microwave oven usage on male fertility. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 161-77
29. Mínguez-Alarcón L, Mendiola J, Torres-Cantero AM. Pesticides and heavy metal toxicity. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 181-92
30. Grunewald S, Paasch U. The aging male: Longevity and subsequent implications. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 247-56
31. Maartens PJ, Flint M, du Plessis SS. Ionizing radiation. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 211-23
32. Smith II WB, Trost LW, Chen Y, Rosencrans A, Hellstrom WJ. Sexual issues: role of sexually transmitted infections on male factor fertility. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES

-
- (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 127-40
33. Bornman R, Aneck-Hahn N. Endocrine disruptors and male infertility. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 193-210
 34. Lampiao F, Lockey T, Jana CE, Lee DM, du Plessis SS. Drugs: Recreational and performance enhancing substance abuse. In: du Plessis SS, Agarwal A, Sabanegh Jr ES (eds.). *Male Infertility: A Complete Guide to Lifestyle and Environmental Factors*. New York: Springer, 2014. p.: 93-104
 35. Trottmann M, Köhn F, Dickmann M, Stief C, Becker A. Medikamentöse Therapiemöglichkeiten des Oligo-Astheno-Teratozoospermie-Syndroms. *Der Urologe*. 2011;50:8-16
 36. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014;CD007411
 37. Sinclair S. Male infertility: nutritional and environmental considerations. *Alternative medicine review: a journal of clinical therapeutic*. 2000;5:28-38
 38. Sigman M. Medications that impair male fertility. *srm*. 2007;5:11-6
 39. Angermeyer MC, Kilian R, Matschinger H. WHOQOL-100, WHOQOL-BREF (WHO-QOL): Handbuch für die deutschsprachigen Version der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität. Göttingen (u.a.): Hogrefe, 2000
 40. Amory JK. Drug effects on spermatogenesis. *Drugs of Today*. 2007;43:717-24
 41. Samplaski MK, Nangia AK. Adverse effects of common medications on male fertility. *Nature Reviews Urology*. 2015;12:401-13
 42. Schaefer C, Oppermann M, Wacker E, Weber-Schoendorfer C. Arzneimitteltherapiesicherheit in der Schwangerschaft – das Embryotox-Projekt. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2012;106:723-8
 43. Schaefer C, Spielmann H, Vetter K, Weber-Schöndorfer C (Hrsg.). *Arzneimittel in Schwangerschaft und Stillzeit*. Elsevier, Urban & Fischer: München, 2012
 44. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2012
 45. Trottmann M, Becker AJ, Stadler T, Straub J, Soljanik I, Schlenker B, et al. Semen quality in men with malignant diseases before and after therapy and the role of cryopreservation. *European urology*. 2007;52:355-67
-

46. Meistrich ML. Effects of chemotherapy and radiotherapy on spermatogenesis in humans. *Fertility and sterility*. 2013;100:1180-6
47. Howell SJ, Shalet SM. Testicular function following chemotherapy. *Human reproduction update*. 2001;7:363-9
48. Schover LR, Brey K, Lichtin A, Lipshultz LI, Jeha S. Knowledge and experience regarding cancer, infertility, and sperm banking in younger male survivors. *Journal of clinical oncology*. 2002;20:1880-9
49. Arnon J, Meirow D, Lewis-Roness H, Ornoy A. Genetic and teratogenic effects of cancer treatments on gametes and embryos. *Human reproduction update*. 2001;7:394-403
50. Schubert I, Horch K, Kahl H, Köster I, Meyer C, Reiter S. Schwerpunktbericht der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. *Gesundheit von Kindern und Jugendlichen*. Robert Koch-Institut, Berlin, 2004.
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/gesundheit_von_kinder_und_jugendlichen.pdf?__blob=publicationFile
letzter Zugriff: 06/2016
51. Queißer-Luft A, Spranger J. Fehlbildungen bei Neugeborenen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2006;103:A2464-71
52. European Medicines Agency. ICH guideline S2 (R1) on genotoxicity testing and data interpretation for pharmaceuticals intended for human use. June 2012. EMA/CHMP/ICH/126642/2008. European Medicines Agency, London, 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119604.pdf
letzter Zugriff: 05/2016
53. Snyder RD, Green JW. A review of the genotoxicity of marketed pharmaceuticals. *Mutation research*. 2001;488:151-69
54. Statistisches Landesamt Baden-Württemberg. "Späte Vaterschaft" liegt im Trend. Stuttgart, 2014.
<http://www.statistik-bw.de/Pressemitt/2014048.asp>
letzter Zugriff: 06/2015
55. Knopf H, Melchert H-U. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bundes-Gesundheitssurvey: Arzneimittelgebrauch. Konsumverhalten in Deutschland. Robert Koch-Institut, Berlin, 2003.
http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/arzneimittelgebrauch.pdf?__blob=publicationFile

-
- letzter Zugriff: 05/2016
56. Trasler JM, Doerksen T. Teratogen update: paternal exposures — reproductive risks. *Teratology*. 1999;60:161-72
57. Engeland A, Bramness JG, Daltveit AK, Rønning M, Skurtveit S, Furu K. Prescription drug use among fathers and mothers before and during pregnancy. A population-based cohort study of 106 000 pregnancies in Norway 2004–2006. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;65:653-60
58. Engeland A, Bjørge T, Daltveit AK, Skurtveit S, Vangen S, Vollset SE, et al. Effects of preconceptional paternal drug exposure on birth outcomes: cohort study of 340 000 pregnancies using Norwegian population-based databases. *British journal of clinical pharmacology*. 2013;75:1134-41
59. Schirm E, Pedersen L, Tobi H, Nielsen GL, Sørensen HT, de Jong-van den Berg L. Drug use among fathers around time of conception: two register based surveys from Denmark and The Netherlands. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2004;13:609-13
60. Bundesministerium für Justiz und Verbraucherschutz. Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG). Arzneimittelgesetz in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394), das durch Artikel 3 des Gesetzes vom 4. April 2016 (BGBl. I S. 569) geändert worden ist.
http://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/
letzter Zugriff: 05/2016
61. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Norwegian Institute of Public Health. ATC/DDD Index 2016. Stand 16.12.2015.
http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
letzter Zugriff: 05/2016
62. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Anatomisch-Therapeutisch-Chemische Klassifikation mit Tagesdosen 2016. Stand 17.12.2015.
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klasi/downloadcenter/atcddd/version2016/>
letzter Zugriff: 05/2016
63. Fachinfo-Service®, Frankfurt/Main. Rote Liste® Service GmbH.
<http://www.fachinfo.de/>
Wirkstoff-Monographien der Fachinformation wurden in der zum Zeitpunkt der Recherche veröffentlichten Version verwendet.
Zugriff für retrospektive Analyse: 05/2013-03/2015
Zugriff für prospektive Studie: 01/2015-09/2015
-

64. Strobach D. Arzneimittelinformation aus der Krankenhausapotheke. Leitlinie der ADKA zur Qualitätssicherung. Krankenhauspharmazie. 2014;35:230-7
65. Food and Drug Administration. Department of Health and Human Services. Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling; Pregnancy, Lactation, and Reproductive Potential: Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products—Content and Format; Draft Guidance for Industry; Availability; Final Rule and Notice. Federal Register, Vol. 79, No. 233, Thursday, December 4, 2014.
<https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2014-12-04/pdf/2014-28242.pdf>
letzter Zugriff: 05/2016
66. European Commission. A Guideline on Summary of Product Characteristics – SmPC. Stand 09/2009.
http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf
letzter Zugriff: 06/2016
67. DRUGDEX® System (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA.
<http://www.micromedexsolutions.com/>
letzter Zugriff: 05/2016
68. AHFS Drug Information (online version), American Society of Health-System Pharmacists, Bethesda, USA.
<http://www.ahfsdruginformation.com/>
letzter Zugriff: 05/2016
69. Facts & Comparisons® eAnswers (online database), Wolters Kluwer Health, Inc., St. Louis, USA.
<http://www.wolterskluwer CDI.com/facts-comparisons-online/>
Wirkstoff-Monographien der Datenbank Facts & Comparisons wurden in der zum Zeitpunkt der Recherche veröffentlichten Version verwendet.
Zugriff für retrospektive Analyse: 05/2013-03/2015
Zugriff für prospektive Studie: 01/2015-09/2015
70. Brown EG, Wood L, Wood S. The medical dictionary for regulatory activities (MedDRA). Drug Safety. 1999;20:109-17
71. MedDRA. Medical Dictionary for Regulatory Activities.
<http://www.meddra.org/>
letzter Zugriff: 05/2016

-
72. Weiß C. Basiswissen medizinische Statistik. 5. Auflage. Heidelberg: Springer-Verlag, 2013
 73. ABDA – Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände. Geschäftsbereich Arzneimittel. Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement. Berlin, 2014. Stand 24.06.2014.
https://www.abda.de/uploads/tx_news/Grundsatzpapier.pdf
letzter Zugriff: 05/2016
 74. Kunkel M, Krämer I. Die pharmazeutische Arzneimittelanamnese. Ein Vergleich zur Arzneimittelanamnese durch Chirurgen oder Anästhesisten. Krankenhauspharmazie. 2013;34:280-6
 75. Pompe SV, Strobach D, Stief CG, Becker AJ, Trottmann M. Drug use among men with unfulfilled wish to father children: a retrospective analysis and discussion of specific drug classes. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 2016;25:668-77
 76. World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. (Fourth edn.) Cambridge: Cambridge University Press, 1999
 77. Samplaski MK, Loai Y, Wong K, Lo KC, Grober ED, Jarvi KA. Testosterone use in the male infertility population: prescribing patterns and effects on semen and hormonal parameters. *Fertility and sterility*. 2014;101:64-9
 78. Fachinformation Myfortic® 180 mg/- 360 mg Tabletten (Novartis Pharma). Rote Liste® Service GmbH. Stand 02/2016.
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/008338>
letzter Zugriff: 05/2016
 79. Pompe SV, Trottmann M, Strobach D. Transfer of knowledge into clinical practice: an ongoing problem. An example of adverse drug reactions impairing male fertility. *European journal of hospital pharmacy. Science and practice*. 2016;23:121-2
 80. Hayashi T, Miyata A, Yamada T. The impact of commonly prescribed drugs on male fertility. *Human Fertility*. 2008;11:191-6
 81. Martini AC, Molina RI, Tissera AD, Ruiz RD, Fiol De Cuneo M. Analysis of semen from patients chronically treated with low or moderate doses of aspirin-like drugs. *Fertility and sterility*. 2003;80:221-2
 82. Yang B, Donatucci C. Drugs that affect male sexual function. In: Mulcahy J (ed.). *Male Sexual Function. A Guide to Clinical Management*. (Second edn.). Totowa, New Jersey: Humana Press, 2006. p.: 155-93
-

83. Nieschlag E, Lenzi A. The conventional management of male infertility. *International journal of gynaecology and obstetrics*. 2013;123:S31-5
84. Chehab M, Madala A, Trussell J. On-label and off-label drugs used in the treatment of male infertility. *Fertility and sterility*. 2015;103:595-604
85. Mortimer D, Barratt CL, Björndahl L, De Jager C, Jequier AM, Muller CH. What should it take to describe a substance or product as 'sperm-safe'. *Human reproduction update*. 2013;19:i1-45
86. European Medicines Agency. Note for Guidance on the Detection of Toxicity to Reproduction for Medicinal Products & Toxicity to Male Fertility. March 1994. CPMP/ICH/386/95: European Medicines Agency, London, 2006
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002809.pdf
letzter Zugriff: 05/2016
87. Krause WKH. *Drugs compromising male sexual health*. Berlin, Heidelberg: Springer Science & Business Media, 2008
88. McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, Moreno FA, Delgado PL, McKnight KM, Manber R. The Arizona sexual experience scale (ASEX): reliability and validity. *Journal of sex & marital therapy*. 2000;26:25-40
89. Tanrikut C, Feldman AS, Altemus M, Paduch DA, Schlegel PN. Adverse effect of paroxetine on sperm. *Fertility and sterility*. 2010;94:1021-6
90. Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology*. 2007;69:185.e5-7
91. Semen abnormalities with SSRI antidepressants. *Prescrire Int*. 2015;24:16-7
92. European Medicines Agency. CHMP Pharmacovigilance Working Party (PhVWP). SSRIs – Update of product information to reflect animal data on the effect on sperm quality and an evaluation of its human relevance. 22 March 2012. EMA/CHMP/PhVWP/183322/2012. European Medicines Agency, London, 2012.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/04/WC500124972.pdf
letzter Zugriff: 05/2016
93. Ginsberg DL. Do Antidepressants Reduce Male Fertility? *Primary psychiatry*. 2007;14:19-21
94. Rédaction Prescrire. Les perturbateurs endocriniens. Deuxième partie: une hypothèse plausible, pas encore vérifiée. *Rev Prescrire*. 2011;31:378-85

-
95. Silva CA, Bonfa E, ØStensen M. Maintenance of fertility in patients with rheumatic diseases needing antiinflammatory and immunosuppressive drugs. *Arthritis care & research.* 2010;62:1682-90
 96. Albert O, Desdoits-Lethimonier C, Lesné L, Legrand A, Guillé F, Bensalah K, et al. Paracetamol, aspirin and indomethacin display endocrine disrupting properties in the adult human testis in vitro. *Human reproduction.* 2013;28:1890-8
 97. Bermas BL. Effects of antiinflammatory and immunosuppressive drugs on gonadal function in men with rheumatic diseases. Stand 02.10.2014.
<http://www.uptodate.com/contents/effects-of-antiinflammatory-and-immunosuppressive-drugs-on-gonadal-function-in-men-with-rheumatic-diseases>
letzter Zugriff: 06/2015
 98. Sands K, Jansen R, Zaslau S, Greenwald D. Review article: the safety of therapeutic drugs in male inflammatory bowel disease patients wishing to conceive. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2015;41:821-34
 99. Shin T, Kobori Y, Suzuki K, Iwahata T, Yagi H, Soh S, et al. Inflammatory bowel disease in subfertile men and the effect of mesalazine on fertility. *Systems biology in reproductive medicine.* 2014;60:373-6
 100. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics.* 2013;38:847-53
 101. Fachinformation Imurek® (aspen). Rote Liste® Service GmbH. Stand 12/2013
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/001038>
letzter Zugriff: 05/2016
 102. Hoeltzenbein M, Weber-Schoendorfer C, Borisch C, Allignol A, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after paternal exposure to azathioprine/6-mercaptopurine. *Reproductive toxicology.* 2012;34:364-9
 103. Teruel C, López-San Román A, Bermejo F, Taxonera C, Pérez-Calle JL, Gisbert JP, et al. Outcomes of pregnancies fathered by inflammatory bowel disease patients exposed to thiopurines. *The American journal of gastroenterology.* 2010;105:2003-8
 104. Millsop JW, Heller MM, Eliason MJ, Murase JE. Dermatological medication effects on male fertility. *Dermatologic therapy.* 2013;26:337-46
 105. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, Bertoldo A, Oliviero F, Lorenzin M, et al. Influence of tumor necrosis factor α inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertility and sterility.* 2014;101:359-65
-

106. Puchner R, Danninger K, Puchner A, Pieringer H. Impact of TNF-blocking agents on male sperm characteristics and pregnancy outcomes in fathers exposed to TNF-blocking agents at time of conception. *Clinical and experimental rheumatology*. 2011;30:765-7
107. Hellstrom WJ, Sikka SC. Effects of Alfuzosin and Tamsulosin on Sperm Parameters in Healthy Men: Results of a Short-Term, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study. *Journal of andrology*. 2009;30:469-74
108. Hong C, Chiang B, Turner P. Calcium ion is the key regulator of human sperm function. *The Lancet*. 1984;324:1449-51
109. Benoff S, Cooper GW, Hurley I, Mandel F, Rosenfeld D, Scholl G, et al. The effect of calcium ion channel blockers on sperm fertilization potential. *Fertility and sterility*. 1994;62:606-17
110. Morakinyo AO, Iranloye BO, Adegoke OA. Antireproductive effect of calcium channel blockers on male rats. *Reproductive medicine and biology*. 2009;8:97-102
111. Nudell DM, Monoski MM, Lipshultz LI. Common medications and drugs: how they affect male fertility. *The Urologic clinics of North America*. 2002;29:965-73
112. Hershlag A, Cooper GW, Benoff S. Pregnancy following discontinuation of a calcium channel blocker in the male partner. *Human reproduction*. 1995;10:599-606
113. Triggle DJ. Calcium channel antagonists: clinical uses – past, present and future. *Biochemical pharmacology*. 2007;74:1-9
114. Langen U, Schmitz R, Steppuhn H. Häufigkeit allergischer Erkrankungen in Deutschland. *Bundesgesundheitsblatt*. 2013;56:698-706
115. Çayan S, Apa DD, Akbay E. Effect of fexofenadine, a mast cell blocker, in infertile men with significantly increased testicular mast cells. *Asian journal of andrology*. 2002;4:291-4
116. Azadi L, Abbasi H, Deemeh M, Tavalae M, Arbabian M, Pilevarian A, et al. Zaditen (Ketotifen), as mast cell blocker, improves sperm quality, chromatin integrity and pregnancy rate after varicocelelectomy. *International journal of andrology*. 2011;34:446-52
117. Saharkhiz N, Nikbakht R, Hemadi M. Ketotifen, a mast cell blocker improves sperm motility in asthenospermic infertile men. *Journal of human reproductive sciences*. 2013;6:19
118. Hayashi T, Yoshida S, Ohno R, Ishii N, Terao T, Yamada T. Asthenospermia in hay fever patients improved by stopping treatment with histamine H1 receptor antagonists. *International journal of urology*. 2006;13:1028-30
119. deShazo RD, Kemp SF. Pharmacotherapy of allergic rhinitis. Stand 06.04.2015.
<http://www.uptodate.com/contents/pharmacotherapy-of-allergic-rhinitis>
letzter Zugriff: 06/2015

-
120. Schumm-Dräger P, Feldkamp PDJ. Schilddrüsenkrankheiten in Deutschland. Prävention und Gesundheitsförderung. 2007;2:153-8
 121. Krassas G, Poppe K, Glinoer D. Thyroid function and human reproductive health. *Endocrine reviews*. 2010;31:702-755.
 122. Krassas G, Pontikides N, Deligianni V, Miras K. A prospective controlled study of the impact of hyperthyroidism on reproductive function in males. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2002;87:3667-71
 123. Krassas GE, Pontikides N. Male reproductive function in relation with thyroid alterations. *Best practice & research. Clinical endocrinology & metabolism*. 2004;18:183-95
 124. Corona G, Wu F, Forti G, Lee D, O'Connor D, O'Neill T, et al. Thyroid hormones and male sexual function. *International journal of andrology*. 2012;35:668-79
 125. King K, Chan PJ, Patton WC, King A. Antibiotics: effect on cryopreserved-thawed human sperm motility in vitro. *Fertility and sterility*. 1997;67:1146-51
 126. Hargreaves CA, Rogers S, Hills F, Rahman F, Howell RJ, Homa ST. Effects of co-trimoxazole, erythromycin, amoxycillin, tetracycline and chloroquine on sperm function in vitro. *Human reproduction*. 1998;13:1878-86
 127. Ko EY, Siddiqi K, Brannigan RE, Sabanegh ES, Jr. Empirical medical therapy for idiopathic male infertility: a survey of the American Urological Association. *The Journal of urology*. 2012;187:973-8
 128. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. *The Journal of urology*. 2009;182:1108-13
 129. Rastrelli G, Corona G, Mannucci E, Maggi M. Factors affecting spermatogenesis upon gonadotropin-replacement therapy: a meta-analytic study. *Andrology*. 2014;2:794-808
 130. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Androgens versus placebo or no treatment for idiopathic oligo/asthenospermia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007;CD000150
 131. Liu PY, Swerdloff RS, Christenson PD, Handelsman DJ, Wang C. Rate, extent, and modifiers of spermatogenic recovery after hormonal male contraception: an integrated analysis. *The Lancet*. 2006;367:1412-20
 132. Fronczak CM, Kim ED, Barqawi AB. The insults of illicit drug use on male fertility. *Journal of andrology*. 2012;33:515-28
 133. Scott R, MacPherson A, Yates R, Hussain B, Dixon J. The effect of oral selenium supplementation on human sperm motility. *British journal of urology*. 1998;82:76-80
-

134. Wong WY, Flik G, Groenen PM, Swinkels DW, Thomas CM, Copius-Peereboom JH, et al. The impact of calcium, magnesium, zinc, and copper in blood and seminal plasma on semen parameters in men. *Reproductive toxicology*. 2001;15:131-6
135. Netter A, Nahoul K, Hartoma R. Effect of zinc administration on plasma testosterone, dihydrotestosterone, and sperm count. *Archives of andrology*. 1981;7:69-73
136. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung (Hrsg). Neustadt (Weinstraße): Umschau Verlag, 2. Auflage, 2015
137. Galli F, Azzi A. Present trends in vitamin E research. *BioFactors*. 2010;36:33-42
138. Wolff CM, Nowacki AS, Yeh J-Y, Hickner JM. A randomized controlled trial of two interventions to improve medication reconciliation. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2014;27:347-55
139. Carter MK, Allin DM, Scott LA, Grauer D. Pharmacist-acquired medication histories in a university hospital emergency department. *American journal of health-system pharmacy*. 2006;63:2500-3
140. Bahrani L, Eriksson T, Höglund P, Midlöv P. The rate and nature of medication errors among elderly upon admission to hospital after implementation of clinical pharmacist-led medication reconciliation. *European journal of hospital pharmacy. Science and practice*. 2014;21:156-60
141. Leitfaden „Bestmögliche Arzneimittelanamnese“ im Rahmen der High 5s-SOP „Medication Reconciliation“
<http://www.kh-cirs.de/faelle/pdf/bestmoegliche-arzneimittelanamnese-leitfaden.pdf>
letzter Zugriff: 05/2016
142. Cooper T, Neuwinger J, Bahrs S, Nieschlag E. Internal quality control of semen analysis. *Fertility and sterility*. 1992;58:172-8
143. Bundesärztekammer. Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt*. 2014;111:1583-618
144. Qualitätskontrolle der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (QuaDeGa). Ringversuche.
<http://www.quadega.de/deutsch/ringversuche/>
letzter Zugriff: 05/2016
145. Aksglæde L, Wikström AM, Rajpert-De Meyts E, Dunkel L, Skakkebaek NE, Juul A. Natural history of seminiferous tubule degeneration in Klinefelter syndrome. *Human reproduction update*. 2006;12:39-48

-
146. Kliesch S, Zitzmann M, Behre H. Fertilität bei Patienten mit einem Klinefelter-Syndrom (47, XXY). *Der Urologe*. 2011;50:26-32
 147. Kaplan E, Shwachman H, Perlmutter AD, Rule A, Khaw K-T, Holsclaw DS. Reproductive failure in males with cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1968;279:65-9
 148. Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *The New England journal of medicine*. 1997;336:487-91
 149. Schwarzer J, Weiß S, Fiedler K, von Hertwig I, Krüsmann G, Würfel W, et al. Refertilisierung und ICSI bei obstruktiver Azoospermie. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie – Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*. 2010;7:408-12
 150. Pfistermeister B, Saß A, Criegee-Rieck M, Bürkle T, Fromm MF, Maas R. Inconsistencies and Misleading Information in Officially Approved Prescribing Information From Three Major Drug Markets. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2014;96:616-24
 151. Fachinformation PROSCAR® 5 mg Filmtabletten (MSD). Rote Liste® Service GmbH. Stand 03/2015.
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/006661>
letzter Zugriff: 05/2016
 152. Fachinformation Propecia® 1 mg Filmtabletten (MSD). Rote Liste® Service GmbH. Stand 07/2015.
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/004426>
letzter Zugriff: 05/2016
 153. Kalberlah F, Schwarz M. Karzinogene, mutagene, reproduktionstoxische (CMR) und andere problematische Stoffe in Produkten – Identifikation relevanter Stoffe und Erzeugnisse, Überprüfung durch Messungen, Regelungsbedarf im Chemikalienrecht: Endbericht. Stand 08/2011. Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau, 2011.
<http://www.umweltbundesamt.de/publikationen/karzinogene-mutagene-reproduktionstoxische-cmr>
letzter Zugriff: 05/2016
 154. Robbins WA, Meistrich ML, Moore D, Hagemester FB, Weier H-U, Cassel MJ, et al. Chemotherapy induces transient sex chromosomal and autosomal aneuploidy in human sperm. *Nature genetics*. 1997;16:74-8
 155. Wyrobek AJ, Schmid TE, Marchetti F. Relative Susceptibilities of Male Germ Cells to Genetic Defects Induced by Cancer Chemotherapies. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 2005;34:31-5
-

156. Fachinformation Prograf® (astellas). Rote Liste® Service GmbH. Stand 06/2015.
<http://www.fachinfo.de/suche/fi/001773>
letzter Zugriff: 05/2016
157. Jones A, Clary M, McDermott E, Coscia L, Constantinescu S, Moritz M, et al. Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products. *Progress in transplantation*. 2013;23:153-7
158. Leroy C, Rigot J-M, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent A-S, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10:136

8 Anhang

Die Dokumente im Anhang wurden unter anderem auch als Grundlage für Publikationen in englischsprachigen Fachzeitschriften erstellt und sind deswegen teilweise in englischer Sprache gehalten.

8.1 Klassifikation der eingenommenen Arzneimittel nach ihrem ATC-Code

Tabelle 22: Klassifikation der eingenommenen Arzneimittel nach ihrem ATC-Code (engl.)

ATC-code	ANATOMICAL MAIN GROUP (1 st level) Therapeutic subgroup (2 nd level) ^a	Number of different drug substances ^b (%)	Number of patients (%)	Number of intakes (%) ^b
A	ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM	27 (13.4)	46 (18.8)	69 (12.5)
A02	Drugs for acid related disorders	3	15	16
A03	Drugs for functional gastrointestinal disorders	2	2	2
A07	Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory/antiinfective agents	7	8	11
A09	Digestives, incl. Enzymes	1	1	1
A10	Drugs used in diabetes	4	13	17
A11	Vitamins	4	8	10
A12	Mineral supplements	4	8	8
A14	Anabolic agents for systemic use	n.a. ^b	2	2
A16	Other alimentary tract and metabolism products	2	2	2
B	BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	9 (4.5)	19 (7.8)	21 (3.8)
B01	Antithrombotic agents	5	15	16
B03	Antianemic preparations	4	4	5
B03A	<i>Iron preparations</i>	1	2	2
B03B	<i>Vitamin B12 and folic acid</i>	2	1	2
B03X	<i>Other antianemic preparations</i>	1	1	1
C	CARDIOVASCULAR SYSTEM	22 (10.9)	45 (18.4)	68 (12.3)
C02	Antihypertensives	2	2	2
C03	Diuretics	3	6	8
C05	Vasoprotectives	1	1	1
C07	Beta blocking agents	4	15	15
C08	Calcium channel blockers	3	8	8
C09	Agents acting on the renin-angiotensin system	5	19	19
C10	Lipid modifying agents	4	9	9
D	DERMATOLOGICS	9 (4.5)	14 (5.7)	17 (3.1)
D01	Antifungals for dermatological use	1	1	1
D05	Antipsoriatics	1	3	3
D06	Antibiotics and chemotherapeutics for dermatological use	1	1	1
D07	Corticosteroids, dermatological preparations	1	3	3
D10	Anti-acne preparations	4	3	5
D11	Other dermatological preparations	1	4	4
D11AX10	<i>Finasteride</i>	1	4	4

ATC-code	ANATOMICAL MAIN GROUP (1 st level) Therapeutic subgroup (2 nd level) ^a	Number of different drug substances ^b (%)	Number of patients (%)	Number of intakes (%) ^b
G	GENITOURINARY SYSTEM AND SEX HORMONES	12 (6.0)	46 (18.9)	62 (11.2)
G02	Other gynecologicals	1	4	4
G02CB	Prolactin inhibitors	1	4	4
G03	Sex hormones and modulators of the genital systems	6	32	40
G03B	Androgens	1	26	26
G03GA	Gonadotropins	4	10	13
G03GB	Ovulation stimulants, synthetic	1	1	1
G04	Urologicals	5	14	18
G04BE	Drugs used in erectile dysfunction	4	10	13
G04C	Drugs used in benign prostate hypertrophy	1	5	5
H	SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS (EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS)	10 (5.0)	54 (22.1)	61 (11.0)
H02	Corticosteroids for systemic use	4	18	19
H03	Thyroid therapy	5	36	40
H05	Calcium homeostasis	1	2	2
J	ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	17 (8.5)	45 (18.4)	54 (9.7)
J01	Antibacterials for systemic use	10	40	47
J05	Antivirals for systemic use	7	5	7
L	ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	12 (6.0)	16 (6.6)	20 (3.6)
L01	Antineoplastic agents	2	2	2
L02	Endocrine therapy	3	3	3
L03	Immunostimulants	2	2	2
L04	Immunosuppressants	5	9	13
M	MUSCULO-SCELETAL SYSTEM	4 (2.0)	22 (9.0)	24 (4.3)
M01	Antiinflammatory and antirheumatic products	2	16	18
M03	Muscle relaxants	n.a. ^b	1	1
M04	Antigout preparations	2	5	5
N	NERVOUS SYSTEM	46 (22.9)	43 (17.6)	72 (13.0)
N01	Anesthetics	2	1	2
N02	Analgesics	8	11	14
N03	Antiepileptics	10	11	17
N05	Psycholeptics	9	8	13
N06	Psychoanaleptics	14	21	23
N06A	Antidepressants	12	20	21
N06B	Psychostimulants	1	1	1
N06D	Anti-dementia drugs	1	1	1
N07	Other nervous system drugs	3	3	3
P	ANTIPARASITIC PRODUCTS, INSECTICIDES, REPELLENTS		1 (0.4)	1 (0.2)
P01	Antiprotozoals	n.a. ^b	1	1
P01B	Antimalarials		1	1

ATC-code	ANATOMICAL MAIN GROUP (1 st level) Therapeutic subgroup (2 nd level) ^a	Number of different drug substances ^b (%)	Number of patients (%)	Number of intakes (%) ^b
R	RESPIRATORY SYSTEM	27 (13.4)	41 (16.8)	68 (12.3)
R01	Nasal preparations	6	8	9
R02	Throat preparations	n.a. ^b	1	1
R03	Drugs for obstructive airway diseases	14	16	32
R05	Cough and cold preparations	3	4	4
R06	Antihistamines for systemic use	4	19	22
S	SENSORY ORGANS	4	5 (2.0)	6 (1.1)
S01	Ophthalmologicals	4	5	6
V	VARIOUS	2 (1.0)	10 (4.1)	11 (2.0)
V06	General nutrients	2	9	10
V60 ^c	Homeopathics & anthroposophics	n.a. ^b	1	1
total		201 (100.0)		554 (100.0)

^a Die Wirkstoffe wurden nach dem ATC-Code klassifiziert, der in der offiziellen deutschen Fachinformation angegeben wurde. Wo eine Gliederung nach der therapeutischen Hauptgruppe (Level 2) auf Grund der zu allgemeinen Summierung der Untergruppen nicht passend erschien, wurden zusätzlich die weiteren Untergruppen (Level 3 bis 5) angegeben

^b soweit eine Angabe möglich ist; in 47 Fällen konnte die Arzneimittelaufnahme nicht einem spezifischen Wirkstoff (Level 5), sondern nur der korrespondierenden therapeutischen Hauptgruppe (Level 2) zugeordnet werden (A: 3, C: 3, D: 3, H: 1, J: 19, M: 1, N: 2, P: 1, R: 4, S: 1, V: 9). Bei sechs Patienten, die eine antihypertensive Arzneimitteltherapie angaben, konnte die Einnahme nur der anatomischen Hauptgruppe „C – kardiovaskuläres System“ (Level 1) zugeordnet werden.

^c existiert nicht auf der Internetseite der WHO zur Klassifizierung der Wirkstoffe [61], aber in der offiziellen deutschen Klassifikation [62]

8.2 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die männliche Fertilität und Sexualfunktion

Tabelle 23: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die männliche Fertilität und Sexualfunktion durch Arzneimittel, die von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch eingenommen wurden (engl.)

- 1: positives Ergebnis (d.h. Beeinflussung der Fertilität/der Sexualfunktion)
- 0: negatives Ergebnis (d.h. keine Beeinflussung der Fertilität/der männlichen Sexualfunktion)
- X: keine Daten zur Beeinflussung der Fertilität
- f: Wirkstoff nur in Facts & Comparisons gelistet
- FI: Wirkstoff nur in der Fachinformation gelistet
- *Kursiv*: Daten aus Tierstudien
- (in Klammern): Studientiere, wenn diese angegeben wurden:
d: Hund (dog), m: Maus (mouse), mo: Affe (monkey), r: Ratte (rat), ro: Nagetier (rodent)
- Hormone:
FSH: Follikelstimulierendes Hormon, LH: Luteinisierendes Hormon, GnRH: Gonadotropinreisetzendes Hormon,
E: Östrogen, T: Testosteron, DHT: Dihydrotestosteron, SHBG: Sexualhormonbindendes Globulin, HPA-axis:
Beeinflussung auf Ebene der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse (HHG-Achse)
- OLU: Off label use; z.B. Anastrozol: zugelassen nur zur Behandlung von Frauen, keine Daten zur Anwendung bei Männern in der Fachinformation
- AR: unerwünschte Arzneimittelwirkung (adverse reaction)

Quellen:

aktuelle deutsche Fachinformation [63], Datenbank Facts & Comparisons [69]
in der zum Zeitpunkt des Zugriffs veröffentlichten Version

anatomical main group	ATC code	drug substance	N° of intakes	fertility impairment					adverse reactions on male sexual function													comments		
				animal studies		human data			semen production	semen quality	ejaculation	ejaculate quality	erectile dysfunction	impotence	priapism	libido	hormones	influenced hormones	testes / gonads	gynecomastia	sexual dysfunction			
				not differentiated according to gender	male	not differentiated according to gender	male	no data																
D	D07AC	Betamethasone	1	0 (r)																				topical use, low plasma concentration
	D10AD03	Adapalene	1					X																topical use, low plasma concentration
	D10AE01	Benzoyl peroxide	1					X																topical use, low plasma concentration
	D10AF02	Erythromycin	1	0																				topical use, low plasma concentration
	D10BA01	Isotretinoin	2					X	0	0		0*												* no relevant amount transferred via ejaculate
	D11AX10	Finasteride	4		0 (ra) 1 (r)*, **		1		0 (ra)	1**	1		1	1		1				0 (r, ra) 1	1			* time-dependent ** reversible
G	G02CB03	Cabergoline	4					X								1	1	prolactin				1*	* hypersexuality	
	G03BA03	Testosterone	26				1	1					1	1	1	1	1	T, DHT, E, SHBG, LH, FSH	1	1				
	G03GA01	human Chorionic gonadotropin	9														1*				1		infertility treatment * G03GA: gonadotropins → induction of testosterone production	

anatomical main group	ATC code	drug substance	N° of intakes	fertility impairment				no data	adverse reactions on male sexual function													comments			
				animal studies		human data			semen production	semen quality	ejaculation	ejaculate quality	erectile dysfunction	impotence	priapism	libido	hormones	influenced hormones	testes / gonads	gynecomastia	sexual dysfunction				
				not differentiated according to gender	male	not differentiated according to gender	male																		
G	G03GA02	Menotropin	1														1*								infertility treatment * G03GA: gonadotropins → induction of testosterone production
	G03GA05	Follitropin alfa	2	1 (r)					1*									1**				1		infertility treatment * stimulation of spermatogenesis ** G03GA: gonadotropins → induction of testosterone production	
	G03GA06	Follitropin beta	1						1*									1**				1		infertility treatment * stimulation of spermatogenesis ** G03GA: gonadotropins → induction of testosterone production	
	G03GB02 (OLU)	Clomifene	1															1*	GnRH, FSH, LH					OLU: male infertility treatment * dose-dependent decreased fertility or infertility	

anatomical main group	ATC code	drug substance	N° of intakes	fertility impairment					adverse reactions on male sexual function													comments	
				animal studies		human data			semen production	semen quality	ejaculation	ejaculate quality	erectile dysfunction	impotence	priapism	libido	hormones	influenced hormones	testes / gonads	gynecomastia	sexual dysfunction		
				not differentiated according to gender	male	not differentiated according to gender	male	no data															
H	H02AB06	Prednisolone	15	0					1*									1	sex hormones				* dose-dependent; reversible ** due to sex hormone secretion
	H02AB08	Triamcinolone	1					X		1								1	sex hormones				
	H02AB09	Hydrocortisone	1					X	1	1								1	sex hormones				
	H03AA01	Levothyroxine	32				1*											1	TSH HPA-axis**				* fertility impairment when overdosed ** indirectly sex hormones
	H03AA02	Liothyronine	1					X										1	TSH HPA-axis*				* indirectly sex hormones
	H03BB01	Carbimazole	1					X										1	TSH HPA-axis*				* indirectly sex hormones
	H03BC	Sodium perchlorate	1					X										1	TSH HPA-axis*				* indirectly sex hormones
	H03CA	Iodine oral	5					X															
H05BX01	Cinacalcet	2				0 (r)											1*	T				* in patients with terminal kidney insufficiency	
J	J01AA02	Doxycycline	8					X															
	J01AA08	Minocycline	1					X															
	J01CA04	Amoxicillin	3	0 (r)																			
	J01CE02	Penicillin V	1					X															
	J01DC02	Cefuroxime	2	0																			
	J01EE01	Co-Trimoxazole	3	0 (r)					1*														* time-dependent
	J01FA09	Clarithromycin	1					X															
	J01MA02	Ciprofloxacin	7	0																		1	
J01MA12	Levofloxacin	1	0 (r)																				

anatomical main group	ATC code	drug substance	N° of intakes	fertility impairment					adverse reactions on male sexual function													comments			
				animal studies		human data			semen production	semen quality	ejaculation	ejaculate quality	erectile dysfunction	impotence	priapism	libido	hormones	influenced hormones	testes / gonads	gynecomastia	sexual dysfunction				
				not differentiated according to gender	male	not differentiated according to gender	male	no data																	
J	J01XD01	Metronidazole	1					X									1				1 (r) *			* dose-dependent	
	J05AB01	Acyclovir	1	0 (m)					1 (d,r) *															* dose-dependent ** mostly reversible	
	J05AB04	Ribavirin	1					X		1 (m) *						1					1 (m)			accumulation in semen → barrier contraception during and 7 months after therapy * mostly reversible after 1-2 spermatogenic cycles	
	J05AB15	Brivudine	1	0																					
	J05AF07	Tenofovir	1	0																					contraception in men and women
	J05AF09	Emtricitabine	1	0																					contraception in men and women
	J05AF10	Entecavir	1	0 (r)																		0 (mo) 1 (d,ro) *			* dose-dependent
	J05AG05	Rilpivirine	1	0																					contraception in men and women
L	L01BB02	Mercaptopurine	1					X	1															contraception during and 6 months after therapy	
	L01XC02	Rituximab	1					X																	

anatomical main group	ATC code	drug substance	N° of intakes	fertility impairment					adverse reactions on male sexual function													comments				
				animal studies		human data			semen production	semen quality	ejaculation	ejaculate quality	erectile dysfunction	impotence	priapism	libido	hormones	influenced hormones	testes / gonads	gynecomastia	sexual dysfunction					
				not differentiated according to gender	male	not differentiated according to gender	male	no data																		
L	L02BA01 (OLU)	Tamoxifene	1					X	1 (r)						1			1	1	LH, FSH, T, E	1 (r)*			OLU: male infertility treatment * mostly reversible		
	L02BG03 (OLU)	Anastrozol	1															1	1	LH, FSH, T, E				OLU: male infertility treatment * dose-dependent and reversible		
	L02BG04 (OLU)	Letrozole	1					X										1	1	LH, FSH, T, E				OLU: male infertility treatment		
	L03AB08	Interferon beta	1			*									1									*experience with other interferons suggest a possible fertility impairment		
	L03AB11	Peginterferon alfa-2a	1					X							1*									* potential AR through ribavirin co-treatment		
	L04AA06	Mycophenolate	3	0 (r)											1										barrier contraception during therapy + 13 weeks	
	L04AB02	Infliximab	3	1 (r)																						
	L04AD01	Ciclosporin	1	0																						
	L04AD02	Tacrolimus	2		1 (r)					1 (r)	1 (r)															
L04AX01	Azathioprine	4							1 (r)*	1 (r)*														contraception during therapy + 6 months * dose-dependent		

anatomical main group	ATC code	drug substance	N° of intakes	fertility impairment					adverse reactions on male sexual function													comments					
				animal studies		human data			semen production	semen quality	ejaculation	ejaculate quality	erectile dysfunction	impotence	priapism	libido	hormones	influenced hormones	testes / gonads	gynecomastia	sexual dysfunction						
				not differentiated according to gender	male	not differentiated according to gender	male	no data																			
M	M01AB05	Diclofenac	5					X																			
	M01AE01	Ibuprofen	13					X																			
	M04AA01	Allopurinol	4			1								1													
	M04AC01	Colchicine	1		1		1		1	1*																contraception during therapy + 6 months * formation of aneuploid semen is likely	
N	N01BB02	Lidocaine topical	1	0 (r)																							
	N01BB04	Prilocaine topical	1	0 (r)																							
	N02AA59	Codeine	1					X						1		1											
	N02AX01	Tilidin/ Naloxone	2	0 (r,ra)																							
	N02BA01	Acetylsalicylic acid (500mg)	1					X																			
	N02BB02	Metamizol (FI)	1	1 *																							* dose-dependent
	N02BB04	Propyphenazon (FI)	1					X																			
	N02BE01	Paracetamol	4					X																			
	N02BG07	Flupirtine (FI)	2	0																							
	N02BG10	CBD + THC	2	0 (ro)			*		*	1	1																contraception during therapy + 3 months * endo-cannabinoid system disruption → negative effects on reproduction possible
	N03AB02	Phenytoin	1					X																			
	N03AE01	Clonazepam	1					X				1		1	1		1										
	N03AF01	Carbamazepine	1				1		1	1				1	1		1						1	1			
N03AG01	Valproic acid	3				1		1	1							1		T								1 (d,r)	

anatomical main group	ATC code	drug substance	N° of intakes	fertility impairment					adverse reactions on male sexual function														comments		
				animal studies		human data			semen production	semen quality	ejaculation	ejaculate quality	erectile dysfunction	impotence	priapism	libido	hormones	influenced hormones	testes / gonads	gynecomastia	sexual dysfunction				
				not differentiated according to gender	male	not differentiated according to gender	male	no data																	
N	N03AX09	Lamotrigine	2	0						1						1				1*			* epididymitis		
	N03AX11	Topiramate	1	0 (r)						1		1	1			1							1		
	N03AX12	Gabapentin	2	0 (r)						1			1			1				1	1				
	N03AX14	Levetiracetam	1	0 (r)																					
	N03AX16	Pregabalin	4		1 (r)*				1 (r) ***	0	1		1	1			1				1 (r) *** 1***	1	1** **	* dose-dependent ** reversible *** epididymitis **** sexual dysfunction, anorgasmia	
	N03AX18	Lacosamide	1	0 (r)																					
	N05AB10	Perazine (FI)	1								1		1			1	prolactin						1		
	N05AH02	Clozapine	1												1	1*	prolactin							* less than other neuroleptics	
	N05AH03	Olanzapine	1		1 (r)*								1		1	1	1	prolactin		1	1**		* dose-dependent ** sexual disorder		
	N05AH04	Quetiapine	2		1 (r)						1			1	1	1	1	prolactin	1*	1	1		1	* orchitis	
	N05AN01	Lithium	2												1									1	
	N05AX12	Aripiprazole	2		0 (r)					1 (r)*				1		1	1						1	1**	* dose-dependent ** anorgasmia
	N05BA06	Lorazepam	1		0 (m,r,ra)									1		1								1*	* decreased orgasm
	N05CH01	Melatonin	1		0											1	1	1					1		
N05CP01	Valerian	1																							
N06AA02	Imipramine	1												1		1					1*	1	1	* testicular swelling	

anatomical main group	ATC code	drug substance	N° of intakes	fertility impairment					adverse reactions on male sexual function													comments					
				animal studies		human data			semen production	semen quality	ejaculation	ejaculate quality	erectile dysfunction	impotence	priapism	libido	hormones	influenced hormones	testes / gonads	gynecomastia	sexual dysfunction						
				not differentiated according to gender	male	not differentiated according to gender	male	no data																			
N	N06AA06	Trimipramine	2					X		0	1*						1		1	1	1	1	prolactin	1**	1	1	* drugs having a parasympathetic effect, including tricyclic antidepressants, may alter the ejaculatory response ** testicular swelling
	N06AA09	Amitriptyline	2					X									1		1					1*	1		* testicular swelling
	N06AB03	Fluoxetine	2	0 (r)						1 (r)	1*	1			1	1	1	1	1	1	1	1	prolactin	1 (r)	1	1**	* AR SSRI; reversible ** sexual dysfunction, anorgasmia
	N06AB04	Citalopram	2	1*							1**	1					1	1	1	1	1	1	prolactin		1	1	* dose-dependent ** AR SSRI; reversible
	N06AB05	Paroxetine	2	1 (r)							1*	1					1	1	1	1	1	1	prolactin			1**	* AR SSRI; reversible ** sexual dysfunction + male genital disease + orgasm disturbance
	N06AB06	Sertraline	1	0 (ro)	0						1*	1			1	1	1	1	1	1	1	1	prolactin		1	1	* AR SSRI; reversible

anatomical main group	ATC code	drug substance	N° of intakes	fertility impairment					adverse reactions on male sexual function													comments	
				animal studies		human data			semen production	semen quality	ejaculation	ejaculate quality	erectile dysfunction	impotence	priapism	libido	hormones	influenced hormones	testes / gonads	gynecomastia	sexual dysfunction		
				not differentiated according to gender	male	not differentiated according to gender	male	no data															
N	N06AB10	Escitalopram*	1	1						1**	1				1	1	1			1	1	* citalopram data can be extra-polated to escitalopram ** AR SSRI; reversible	
	N06AP01	St. John's Wort	1	0 (r)																			
	N06AX12	Bupropion	2	0 (r)								1			1						1	1*	* painful erection
	N06AX18	Reboxetine (FI)	1	0							1		1							1			
	N06AX21	Duloxetine	3				0						1		1			1	prolactin	1*		1**	* testicular pain ** sexual dysfunction + abnormal orgasm + sexual disorder
	N06BC01	Caffein	1				1 (r) *														1 (r)**		* dose-dependent (very high doses) ** spermatogenic cell degeneration
	N06DP01	Ginkgo	1	0 (r,ra)																			
	N07AB02	Bethanechol chlorid	1						X														
	N07XX07	Fampridin (FI)	1	0 (r,ra)																			
N07XX09	Dimethyl fumarate	1				0 (r)														1 (d,r)			
R	R01AA05	Oxymetazoline	1					X															intranasal
	R01AA07	Xylometazoline	1					X															intranasal
	R01AC03	Azelastin	1					X															intranasal
	R01AD05	Budesonide	1					X															intranasal
	R01AD09	Mometasone	3	0 (r)																			intranasal

anatomical main group	ATC code	drug substance	N° of intakes	fertility impairment					adverse reactions on male sexual function												comments		
				animal studies		human data			semen production	semen quality	ejaculation	ejaculate quality	erectile dysfunction	impotence	priapism	libido	hormones	influenced hormones	testes / gonads	gynecomastia		sexual dysfunction	
				not differentiated according to gender	male	not differentiated according to gender	male	no data															
R	R06AX27	Desloratadine	1		1 (r)*				1 (r)*	1 (r)*										1 (r)*			* dose-dependent
S	S01EC04	Brinzolamide	1	0 (r)									1			1							ophthalmic
	S01EE03	Bimatoprost	1	0 (r)																			ophthalmic
	S01EE04	Travoprost	1					X															ophthalmic
	S01GX07	Azelastin	2	0 (r)																0 (r)			ophthalmic
V	V06D	L-arginine (f)	1					X															
	V06X	Cordyceps (f)	1					X															

8.3 Spermogrammparameter bei Arzneimitteleinnahme

Tabelle 24: Eingenommene Wirkstoffe und Spermogrammparameter nach Angaben von 160 Patienten

	Summe	Normozoospermie	Eingeschränkte Qualität	Azoospermie
Acetylcystein	1			1
Acetylsalicylsäure 50/100	5	1	1	3
Acetylsalicylsäure 500	1		1	
Aciclovir p.o.	1		1	
Agalsidase beta	1		1	
Allopurinol	2		1	1
Alprostadil	2		2	
Amilorid	1		1	
Amlodipin	3		2	1
Amoxicillin	3	1	1	1
Aripiprazol	1		1	
Atorvastatin	1			1
Azathioprin	3		3	
Bisoprolol	8	1	5	2
Brivudin	1		1	
Budesonid rekt.	1	1		
Cabergolin	3			3
Calcitriol	1		1	
Carbimazol	1			1
CBD/THC	1		1	
Cefuroxim	2		2	
Cetirizin	13	6	2	5
Chloroxinum	1	1		
Cinacalcet	2		2	
Ciprofloxacin	6		4	2
Clarithromycin	1		1	
Clozapin	1		1	
Codein	1	1		
Coffein	1	1		
Colchicin	1		1	
Darbepoetin alfa	1		1	
Desloratadin	1			1
Diclofenac	5	1	4	
Diltiazem	1			1
Dimethylfumarat	1		1	
Doxycyclin	5	1	3	1
Duloxetin	2		1	1
Emtricitabin	1			1

8 Anhang

	Summe	Normozoospermie	Eingeschränkte Qualität	Azoospermie
Enalapril	1		1	
Entecavir	1		1	
Escherichia coli	1		1	
Escitalopram	1		1	
Fampridin	1		1	
Fexofenadin	3	1	1	1
Finasterid	4	1	3	
Flohsamen	1		1	
Fluoxetin	1		1	
Flupirtin	1		1	
Gabapentin	2		2	
Ginkgo	1		1	
Glimepirid	1		1	
HCT	5	2	2	1
Ibuprofen	10	1	6	3
Infliximab	2		2	
Insulin	2		1	1
Iodid	3	2	1	
Isotretinoin	1		1	
Johanniskraut	1		1	
Lamotrigin	1	1		
Levothyroxin	23	9	9	5
Lidocain gland.	1		1	
Lithium	1		1	
Loperamid	1		1	
Loratadin	3	2	1	
Lorazepam	1			1
Mebeverin	1		1	
Melatonin	1			1
Mesalazin	1		1	
Metformin	8		5	3
Metoprolol	2		1	1
Metronidazol	1		1	
Montelukast	1		1	
Myrtol	1		1	
Natriumperchlorat	1			1
Novaminsulfon	1		1	
Olmesartan	1	1		
Omeprazol	2	1		1
Pankreatin	1			1
Pantoprazol	5	1	3	1
Paracetamol	4	1		3

	Summe	Normozoospermie	Eingeschränkte Qualität	Azoospermie
Paroxetin	1		1	
Phenprocoumon	3		2	1
Phenytoin	1		1	
Prasugrel	1			1
Prednisolon	9	1	7	1
Pregabalin	1		1	
Prilocain gland.	1		1	
Propyphenazon	1	1		
Pseudoephedrin	1		1	
Ramipril	7	2	2	3
Reboxetin	1			1
Rilpivirin	1			1
Rituximab	1	1		
Saccharomyces boulardii	1			1
Sertralin	1		1	
Sildenafil	2		2	
Simeticon	1	1		
Simvastatin	3	1	1	1
Sinupret	1		1	
Sitagliptin	1			1
Tadalafil	4	1	3	
Tamsulosin	3	1	1	1
Tenofovir	1			1
Testosteron	16		4	12
Tilidin	1		1	
Torasemid	1		1	
Triamcinolon syst.	1	1		
Trimipramin	2		1	1
Troxerutin	1			1
Urapidil	1		1	
Valproat	1			1
Vardenafil	1		1	
Verapamil	1			1
	265	48	138	79

8.4 Arzneimittelerfassungsbogen



Patientenetikett

Angaben zur medikamentösen Therapie

Sehr geehrter Patient,

durch Ausfüllen dieses Formulars helfen Sie uns, Ihnen eine möglichst umfassende Untersuchung zu bieten. Da Arzneimittel einen Einfluss auf andrologische Krankheitsbilder haben können, wird Ihre bisherige Medikation durch die Apotheker des Klinikums dahingehend überprüft.

BITTE IN BLOCKSCHRIFT AUSFÜLLEN UND DEM BEHANDELNDEN ARZT AUSHÄNDIGEN!

Größe: [cm] Gewicht: [kg]

Liegen bei Ihnen Erkrankungen vor? (z.B. Bluthochdruck, Diabetes, Heuschnupfen)

.....
.....

Leiden Sie an **Nierenfunktionsstörungen**? ja nein

Leiden Sie an **Leberfunktionsstörungen**? ja nein

Verordnen Ihnen mehrere Ärzte Medikamente? ja nein

Haben Sie eine **Arzneimittel-Allergie** oder **sonstige Allergie**? ja nein

Falls ja: wogegen?

Wie äußert sich die allergische Reaktion?

Atemnot Ausschlag Kreislaufversagen Rötung/Schwellung im Gesicht

Haben Sie eine **Arzneimittelunverträglichkeit**? ja nein

Falls ja: wogegen?

Rauchen Sie? ja nein

Falls ja: seit wann und wie viel pro Tag?

Haben Sie früher geraucht? ja nein

Falls ja: wie viel, wie lange, bis wann?

Bitte wenden →

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Seite 1 von 2

Bitte führen Sie alle Medikamente , die Sie regelmäßig oder bei Bedarf nehmen, auf! Geben Sie bitte auch Medikamente an, die Sie im letzten Jahr eingenommen haben, zur Zeit aber nicht (mehr) einnehmen.				
Präparat (Stärke)	Dosierung	Beginn	Einnahmegrund	Einnahmestatus
<i>Bsp: Delix 5mg</i>	<i>1-0-1</i>	<i>03/2012</i>	<i>Bluthochdruck</i>	<i>Regelmäßig / bei Bedarf / abgesetzt (Monat/Jahr)</i>
1.				
2.				
3.				
4.				
5.				
6.				

Verwenden Sie:

- Asthmasprays?
 Augentropfen?
 Spritzen?
 Wirkstoffhaltige Pflaster?

Falls ja, tragen Sie diese bitte ebenfalls in die obige Tabelle ein.

Haben Sie **vor mehr als 12 Monaten** Medikamente eingenommen, die Sie jetzt nicht mehr einnehmen? Welche waren das und wie lange haben Sie diese eingenommen?

.....

Bitte führen Sie hier die Präparate auf, die Sie ohne Rezept in Ihrer Apotheke oder in einem Drogeriemarkt o.ä. erworben haben, z.B. Magnesium, Calcium, Vitaminpräparate, Nahrungsergänzungsmittel, Homöopathie, pflanzliche Mittel wie Johanniskraut, Baldrian, andere Heilmittel?			
Präparat (Stärke)	Dosierung	Einnahmegrund	Einnahmestatus Regelmäßig/bei Bedarf
1.			
2.			
3.			
4.			

Gibt es zusätzliche Anmerkungen?

.....

Datum, Unterschrift:

8.5 Veröffentlichungen zur Dissertation

8.5.1 Poster und Kurzvorträge

Pompe SV, Strobach D, Becker AJ, Andraschko M, Stief CG, Trottmann M.

Arzneimittelkonsum bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch. 40. Gemeinsame Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie in Erlangen, 17.05.2014. (J Urol Urogynäkol 2014; 21: 32-33)

Strobach D, Pompe SV, Becker AJ, Andraschko M, Stief CG, Trottmann M.

Welche Arzneimittel nehmen Männer mit unerfülltem Kinderwunsch ein? 39. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) in Hamburg, 15.-18.05.2014. (Krankenhauspharmazie 2014; 35: 201-202)

Pompe SV, Strobach D, Becker AJ, Andraschko M, Stief CG, Trottmann M.

Beeinflussung der männlichen Sexualfunktion durch Antihypertensiva. 4. Kongress für Arzneimittelinformation des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) in Köln, 09.-10.01.2015. (Krankenhauspharmazie 2015; 36:64)

Pompe SV, Strobach D, Becker AJ, Andraschko M, Stief CG, Trottmann M.

Quality of information on male fertility in the Summary of Product Characteristics – cause for concern. 20th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP) in Hamburg, 25.-27.03.2015. (Eur J Hosp Pharm 2015; 22: Suppl 1 A86-A87)

Strobach D, Pompe SV, Andraschko M, Stief CG, Becker AJ, Trottmann M.

Unerfüllter Kinderwunsch: Arzneimittel als Risikofaktor für die Spermienqualität? 41. Wissenschaftlicher Kongress und Mitgliederversammlung des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) in Aachen, 02.-04.06.2016. (Krankenhauspharmazie 2016; 37:276-7)

Pompe SV, Strobach D, Stief CG, Becker AJ, Trottmann M.

Statistische Analyse von Risikofaktoren auf die Spermogramm-Qualität bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch mit besonderer Berücksichtigung der Arzneimitteltherapie. 42. Gemeinsame Tagung der Bayerischen Urologenvereinigung und der Österreichischen Gesellschaft für Urologie und Andrologie in Augsburg, 03.06.2016. (doi: 10.3205/16urobay078)

8.5.2 Publikation im Journal Pharmacoepidemiology & Drug Safety

Drug use among men with unfulfilled wish to father children – a retrospective analysis and discussion of specific drug classes

Die retrospektive Analyse *“Drug use among men with unfulfilled wish to father children – a retrospective analysis and discussion of specific drug classes“* wurde im Januar 2016 vom Journal Pharmacoepidemiology & Drug Safety zur Publikation angenommen und am 01. März 2016 online veröffentlicht [75]:

Pompe SV, Strobach D, Stief CG, Becker AJ, Trottmann M. Drug use among men with unfulfilled wish to father children: a retrospective analysis and discussion of specific drug classes. Pharmacoepidemiology and drug safety. 2016;25:668-77

8.5.3 Publikation im European Journal of Hospital Pharmacy

Transfer of knowledge into clinical practice as an ongoing problem: an example of adverse drug reactions impairing male fertility

Der Fallbericht des Patienten Nr. 37 der prospektiven Studie „*Transfer of knowledge into clinical practice as an ongoing problem: an example of adverse drug reactions impairing male fertility*“ wurde im Dezember 2015 vom European Journal of Hospital Pharmacy zur Publikation angenommen und am 20. Januar 2016 online veröffentlicht [79]:

Pompe SV, Trottmann M, Strobach D. Transfer of knowledge into clinical practice: an ongoing problem. An example of adverse drug reactions impairing male fertility. European journal of hospital pharmacy. Science and practice. 2016;23:121-2

Tabellen- und Abbildungsverzeichnis*Tabellen*

- Tabelle 1:** Referenzwerte der 5. Perzentile der Parameter der Spermiogramm-Diagnostik gem. WHO 2010, 5th edition
- Tabelle 2:** WHO-Nomenklatur zur Spermiogramm-Beurteilung
- Tabelle 3:** Prozentuale Verteilung der Diagnosen von 12945 Patienten auf Basis der Klinischen Datenbank Androbase
- Tabelle 4:** Spezifische systemische Erkrankungen und Störungen und ihre Auswirkungen auf die reproduktive Gesundheit des Mannes
- Tabelle 5:** Arzneimittel(-gruppen), für die eine Beeinträchtigung der männlichen Fertilität bzw. der männlichen Sexualfunktion in der Literatur beschrieben ist
- Tabelle 6:** Prävalenz der Arzneimittelanwendung in den letzten sieben Tagen
- Tabelle 7:** Patientencharakteristika von Beobachtungs- und Kontrollgruppe
- Tabelle 8:** Anzahl der Patienten pro Altersgruppe und korrespondierende Anzahl der eingenommenen Arzneimittel
- Tabelle 9:** Anzahl der Allergiker pro Jahr und die Verwendung antiallergischer Arzneimittel
- Tabelle 10:** Klassifikation der Arzneimittel nach ihrer anatomischen Gruppe (ATC-Code Level 1)
- Tabelle 11:** Wirkstoffe, die von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch eingenommen wurden und die unerwünschte Wirkungen auf die männliche Sexualfunktion hervorrufen können
- Tabelle 12:** Wirkstoffe, die von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch eingenommen wurden und die in der Literatur eine Fertilitätsbeeinträchtigung aufführen
- Tabelle 13:** Wirkstoffe, die von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch eingenommen wurden und über die keine Fertilitätsdaten vorliegen
- Tabelle 14:** Spermiogramme von Allergikern mit und ohne antiallergische Arzneimitteltherapie
- Tabelle 15:** Anzahl der Patienten mit Risikofaktoren unterteilt nach Spermiogrammparametern inkl. verbessernder Faktoren
-

- Tabelle 16:** Odds Ratios der Risikofaktoren bei eingeschränkter Spermienqualität gg. Normozoospermie
- Tabelle 17:** Odds Ratios der Risikofaktoren bei Azoospermie gg. Normozoospermie und Azoospermie gg. nicht-Azoospermie (N+eQ)
- Tabelle 18:** Assoziation der eingenommenen Wirkstoffe mit aufgetretenen Spermiogrammen
- Tabelle 19:** Verbesserung von Spermiogrammparametern
- Tabelle 20:** Patientencharakteristika der Teilnehmer der prospektiven Studie
- Tabelle 21:** Pharmazeutische Interventionen in der prospektiven Studie
- Tabelle 22:** Klassifikation der eingenommenen Arzneimittel nach ihrem ATC-Code (engl.)
- Tabelle 23:** Unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die männliche Fertilität und Sexualfunktion durch Arzneimittel, die von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch eingenommen wurden (engl.)
- Tabelle 24:** Eingenommene Wirkstoffe und Spermiogrammparameter nach Angaben von 160 Patienten

Abbildungen

- Abbildung 1:** Interdependenzen männlicher und weiblicher reproduktiver Funktionen
- Abbildung 2:** Hormonelle Steuerung der Hodenfunktion
- Abbildung 3:** Stichprobenpopulation und Arzneimittelanwender in den letzten sieben Tagen nach Alter
- Abbildung 4:** Assoziation zwischen der über die TSH-Werte ermittelte Schilddrüsenfunktion und dem Spermiogramm
- Abbildung 5:** Anteil der Patienten mit möglichen Risikofaktoren an den Patienten mit Spermiogramm insgesamt
- Abbildung 6:** Spermiogrammparameter nach Risikofaktoren
- Abbildung 7:** Patientenbaum zur Studie „Optimierung der männlichen Fertilität durch Medikationsanalyse“

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensinkonversions-Enzym (angiotensin converting enzyme)
AHFS	American Hospital Formulary Service
AMG	Arzneimittelgesetz
ASS	Acetylsalicylsäure
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisch
AZFc	Azoospermie Faktor c
Azo	Azoospermie
b.B.	bei Bedarf
bds.	Beidseits
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMI	body mass index
Ca	Calcium
ca.	circa
CBAVD	kongenitale bilaterale Aplasie des Vas deferens (congenital bilateral aplasia of vas deferens)
CF	Cystische Fibrose/Mukoviszidose
CI	Konfidenzintervall (confidence interval)
CMR	karzinogen, mutagen, reproduktionstoxisch (carcinogenic, mutagenic and toxic to reproduction)
COPD	chronisch obstructive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
E	Östrogen (estrogen)
ED	erektile Dysfunktion
EMA	European Medicines Agency
eQ	eingeschränkte Spermienqualität
FDA	Food and Drug Administration
Fe	Eisen
FI	Fachinformation
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
GnRH	Gonadotropinreisetzendes Hormon (gonadotropin releasing hormone)
HAART	hochaktive antiretrovirale Therapie (highly active anti-retroviral therapy)
K	Kalium
LH	Luteinisierendes Hormon

LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
μU	Mikrunits
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Mg	Magnesium
Mio.	Millionen
ml	Milliliter
N	Normozoospermie
n.a.	nicht verfügbar (not available)
NSAR	nicht-steroidale Antirheumatika
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
OR	Odds Ratio
Pat	Patient(en)
py	Packungsjahr (pack year)
QuaDeGA	Qualitätskontrolle der deutschen Gesellschaft für Andrologie
rez.	rezidivierend
RiLiBÄK	Richtlinien der Bundesärztekammer
s.c.	subcutan
SCO	Sertoli-Cell-Only
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SHBG	Sexualhormonbindendes Globulin
SP	Spermienproduktion
SQ	Spermienqualität
SSRIs	selektive Serotonin-Reuptake-Inhibitoren
T	Testosteron
Tbl.	Tablette(n)
TESE	Testikuläre Spermienextraktion
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor α
TSH	Thyroidea-stimulierendes Hormon
UAW	unerwünschten Arzneimittelwirkungen
UE	Unbedenklichkeitserklärung
V.a.	Verdacht auf
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation)
Z.n.	Zustand nach

Eidesstattliche Versicherung

Pompe, Sina Vanessa

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Der Einfluss von Arzneimitteln auf die männliche Fertilität“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 09. Juni 2016

Sina Vanessa Pompe

Danksagung

Mein sehr herzlicher Dank im Rahmen der Entstehung dieser Arbeit gilt:

Herrn Prof. Dr. med. Christian Stief für die Möglichkeit, dieses Thema an seiner Klinik zu bearbeiten.

Herrn Prof. Dr. med. Armin Becker für die Offenheit gegenüber diesem sehr pharmazeutischen Thema sowie dem mir entgegengebrachten Vertrauen und der damit verbundenen Möglichkeit der freien Ausgestaltung.

Frau Dr. rer. biol. hum. Dorothea Strobach und Herrn Dr. med. Matthias Trottmann für die fachliche und moralische Unterstützung bei der Entwicklung der Ideen für diese Arbeit sowie die hilfreiche und konstruktive Kritik. Danke für die beste Betreuung, die man sich als Doktorand nur wünschen kann. Die regelmäßigen Treffen mit euch, die stets zeitnahe Beantwortung meiner vielen Fragen, euer beneidenswert großes Wissen und eure positiven Worte haben mir sehr weitergeholfen.

Frau Dr. rer. biol. hum. Cornelia Vetter-Kerkhoff für ihren unermüdlichen Einsatz und den Willen, das Promotionsprogramm Klinische Pharmazie auf die Beine zu stellen. Es ist ein tolles Beispiel dafür, wie wichtig und bereichernd ein regelmäßiger Austausch für klinisch-pharmazeutische Doktoranden trotz verschiedenster Ausrichtung ihrer Promotionen sein kann. In diesem Zusammenhang vielen Dank an alle Betreuer für das Teilen ihres Wissens und ihrer Erfahrungen und Frau Monika Andraschko für die Unterstützung des Promotionsprogramms.

Herrn Dr. med. Dr. Alexander Crispin für die statistische Beratung und die Geduld mit meinen Fragen.

Meinen Mitdoktoranden. Ihr wart von der ersten Minute an wunderbare Mitstreiter, Begleiter, Motivatoren, Zuhörer und Freunde. Danke für den themenübergreifenden Austausch, der mich meine Arbeit überdenken lassen und neue Ideen gebracht hat. Aber auch danke für so vieles mehr, was sich gar nicht in Worte fassen lässt. Ohne euch wäre es einfach nicht dasselbe gewesen.

Meinen Freunden, die mich durch diese Promotionszeit begleitet haben. Durch euer Interesse habt ihr mir immer wieder gezeigt, von welcher gesellschaftlichen Relevanz dieses Thema ist.

Meiner Familie, allen voran meinen Eltern, die mich in jeder Hinsicht unterstützt und das Vorhaben Promotion erst möglich gemacht haben. Danke dass ihr immer für mich da seid!

Meinen Mann Cornelius. Dir gilt mein besonderer Dank. Du hast immer an mich geglaubt und in jeder Situation die richtigen Worte gefunden. Ohne deine Motivation, deine ausgleichende Art, deine Geduld und deine Liebe zu mir wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.