

# Male-Fertility-Tox: Erstellung von Arzneistoffmonografien zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die männliche Fertilität

Goldbrunner S<sup>1</sup>, Pompe SV<sup>1,2</sup>, Trottmann M<sup>2</sup>, Strobach D<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Apotheke & <sup>2</sup>Urologische Klinik des Klinikums der LMU München

## Hintergrund

Arzneistoffe können unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auf die männliche Fertilität und Sexualfunktion entfalten. Zu berücksichtigen sind dabei vielfältige Effekte, z.B. hormonelle, physiologische und mutagene. Obwohl zu vielen Arzneistoffen Informationen in der Literatur vorliegen, sind diese in der Praxis oft schwer zu finden. Ziel des Projektes im Rahmen eines Wahlpflichtpraktikums war es, eine Struktur für Arzneistoffmonografien mit dem Fokus auf UAW auf die männliche Fertilität und Sexualfunktion zu entwickeln, die dem Arzt zur Patientenberatung zur Verfügung gestellt und im Rahmen der Arzneimittelinformation der Apotheke genutzt werden kann.

## Methoden

Unter Berücksichtigung aller möglicherweise relevanten UAW auf die männliche Fertilität und Sexualfunktion wurde eine Monografiestruktur entwickelt. Zur Testung der praktischen Anwendbarkeit wurden Monografien aus verschiedenen Arzneistoffgruppen erstellt. Als Datenbasis dienten:





- die aktuelle deutsche Fachinformation, die nach Vorgaben der europäischen bzw. deutschen Zulassungsbehörden Angaben zur Fertilität und Reproduktionstoxizität enthalten muss,
- Standarddatenbanken der Arzneimittelinformation (Facts&Comparisons; drugs.com),
- ausführliche Literaturrecherche in Pubmed und Google Scholar.

## Diskussion

Die vorgeschlagene Monografiestruktur berücksichtigt möglichst alle Effekte, die die männliche Fertilität und Sexualfunktion beeinflussen können. Eine ausführliche Literaturrecherche ist für jeden Arzneistoff erforderlich. Der praktische Nutzen der Monografien wurde von klinischen Andrologen als hoch eingeschätzt.

## Ergebnisse

Die Gliederung der Monografiestruktur ist am Beispiel von Levetiracetam dargestellt. Jeder Punkt enthält eine Kurzanwort, darunter werden stichpunktartig ausführlichere Angaben und Literatur aufgeführt. Es wurden 22 Monografien aus unterschiedlichen Wirkstoffklassen erstellt. Die Literaturrecherche erbrachte in fast allen Fällen ergänzende Informationen zu Fachinformation und Datenbanken.

**Male-Fertility-Tox Monografie Levetiracetam**

**Fertilität:** in Tierstudien kein Einfluss

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden. Es liegen keine klinischen Daten vor. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.  
 Bei Verabreichung einer Dosis bis zu 1800mg/kg/Tag (6-faches der empfohlenen humanen Dosis) wurde bei einer Studie an Ratten weder in der Eltern noch in der Filialgeneration F<sub>1</sub> Generation eine Beeinträchtigung der männlichen oder weiblichen Fertilität oder das Fortpflanzungsverhalten beobachtet. [FI Nov 2015]

**Spermiogramm:** widersprüchliche Daten

Ceylan 2016: Verringerte Spermienanzahl, Verringertes „functional sperm count“, Verschlechterte Spermienmorphologie, Korrelation von Verringerung des „functional sperm count“ und verabreichten Dosen (26 Patienten; Monotherapie)  
 Xiaotian 2013: Morphologie unverändert (20 Patienten)

**Hormonveränderungen:** keine

Ceylan 2016: keine signifikante Änderung der Sexualhormonspiegel unter der Behandlung mit Levetiracetam (26 Patienten; Monotherapie)  
 Harden 2010: Testosteronspiegel erhöht (8 Patienten)  
 Svalheim 2009: keine Veränderungen von Sexualhormonen beobachtet (30 Patienten)  
 Xiaotian 2013: keine Veränderung von LH, FSH, Prolactin, Testosteronspiegel gegenüber Placebo (20 Patienten)

**Genotoxizität/Kanzerogenität/Mutagenität:** kein Risiko bekannt

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Genotoxizität und kanzerogenem Potential lassen die präklinischen Daten kein besonderes Risiko für den Menschen erkennen. [FI Nov 2015]

**UAW auf männliche Sexualfunktion (Libido, Erektion, Ejakulation):** eher nein

Fachinfo: keine Angaben  
 Svalheim 2009: keine sexuellen Nebenwirkungen erkennbar in Arizona Sexual Experience Scale scores  
 Xiaotian 2013: total International Index of Erectile Function Scale scores were significantly lower in the levetiracetam treatment group (20 patients)

**Einfluss der Grunderkrankung:** Epilepsie - ja

**Literatur:**  
 FI, Levetiracetam 250/500/750/1000 mg Filmtabletten Hormosan Pharma, Nov. 2015  
 Ceylan M et al, Effects of levetiracetam monotherapy on sperm parameters and sex hormones: Data from newly diagnosed patients with epilepsy. Seizure 2016;41:70-74  
 Harden et al. Effect of levetiracetam on testosterone levels in male patients. Epilepsia 2010;51:2348-51  
 Svalheim S et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. Epilepsy&Behaviour 2009;16:281-7  
 Xiaotian X et al. Effects of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function, sexual function and sperm parameters in Chinese Han men with epilepsy. J Clin Neurosci 2013;20:1492-7

Erstellt: 11/2016  
 Autor: SG; DS