



Synopsis

der medikamentösen Therapie der männlichen Infertilität

Inhaltsverzeichnis

Einleitung

Beratung über das Konzeptionsoptimum

Medikamentöse Therapien

1. Androgene
2. Antibiotika
3. Antiphlogistika
4. Anticholinergika
5. Antihypotonika
6. Antioestrogene
7. Antioxydantien
8. Dopaminagonisten
9. Gonadotropine
10. Immunsuppressiva
11. Kinine
12. Mastzellblocker
13. Phosphodiesterasehemmer
14. Zink
15. Testosteron-Aromatase-Hemmer
16. Carnitene

Anhang 1: Therapie der Viskosipathien

Anhang 2: Hyposemie

Psychologische Betreuung der Sterilitätspatienten

EINLEITUNG

Bei der männlichen Infertilität existiert eine Reihe von Störungen, deren pathophysiologische Ursachen bekannt sind und die rational behandelt werden können. Bei einigen Erkrankungen mit erkannten Ursachen aber gibt es (noch) keine rationale Therapie. Bei anderen, wie z.B. den Infektionen und den Lageanomalien der Hoden, kann durch präventive Behandlung die Infertilität verhindert werden. Schliesslich aber bleibt die Gruppe der Patienten mit einer idiopathischen Infertilität, für die weder die Ursache bekannt ist noch ein rationaler Behandlungszugang existiert. Diese Patienten bilden in jeder andrologischen Sprechstunde die weit-aus grösste Gruppe (rund 50%).

Die Diagnose idiopathische Infertilität darf erst nach Ausschluss anderer fertilitätsstörender Ursachen gestellt werden. Die klinischen Befunde können normal sein, und erst eine Erhöhung des FSH kann ein Hinweis auf eine Spermatogenesestörung ergeben. Hinter der Sam-meldiagnose „idiopathische Infertilität“ verbirgt sich wahrscheinlich eine Vielzahl von unterschiedlichen pathogenetischen Mechanismen, die erst noch aufgeklärt werden müssen.

Der Begriff **„idiopathische Infertilität“** wird in der Andrologie und Gynäkologie unterschiedlich gebraucht, spricht doch der Gynäkologe von idiopathischer Infertilität der Frau, wenn kein pathologischer Befund erhoben werden kann, der den unerfüllten Kinderwunsch erklären könnte.

Die Wirksamkeit der verschiedenen, in der Andrologie eingesetzten Therapieverfahren sind umstritten, handelt es sich doch meist um empirisch begründete Therapieverfahren. Zahlreiche Studien über die Effektivität der Behandlungen sind widersprüchlich. Dies beruht zum einen darauf, dass zur Beurteilung von Therapieerfolgen unterschiedliche Parameter herangezogen wurden, wie die Rate lebendgeborener Kinder, die Schwangerschaftsrate bzw. in IVF-Programmen die Fertisierungsrate oder aber lediglich die Aenderungen einzelner Spermiogrammparameter (Ochsendorf 1997). Aus andrologischer Sicht ist das primäre Ziel die Geburt eines gesunden Kindes, Voraussetzung dafür ist eine erhöhte Konzeptionsrate. **Die reine Verbesserung einzelner Spermiogrammparameter als Therapieziel darf nicht akzeptiert werden, da Verbesserungen beispielsweise der Spermatozoenzahl nicht zwangsläufig mit Verbesserung der Spermatozoenfunktionen und damit der Schwangerschaftsrate einhergehen!** Zum anderen wird die Wirksamkeit einer Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen auch durch die komplexen Interaktionen weiblicher Faktoren bei der Fertisierung beeinflusst, die nicht standardisiert werden können.

In offenen Studien wird oft ein positiver Effekt beobachtet, der sich dann in kontrollierten Untersuchungen nicht bestätigen lässt. Prospektive kontrollierte Studien sind daher dringend erforderlich (das Postulat der Evidence based medicine nach kontrollierten Studien ist hier besonders angebracht). Diese durchzuführen ist schwierig, da grosse Patientenkollektive nötig sind. Je geringer die Zahl der Untersuchten ist, desto eher werden kleinere Behandlungseffekte übersehen (Hargreave 1994). Grundsätzlich ist der Arzt gefordert, Patienten mit „idiopathischen“ Fertilitätsstörungen an grösseren Zentren vorzustellen, um diese im Rahmen kontrollierter Studien behandeln zu lassen oder aber selbst an derartigen Studien teilzunehmen.

In der vorliegenden kurzen Synopsis sollen nun verbreitete Therapieverfahren, ihre Wirkungen und - soweit möglich - ihre begründeten Indikationen dargestellt werden. In Anbetracht der Problematik der Behandlung männlicher Fertilitätsstörungen (rund 75% der Männer zeigen eine schwer oder nicht behandelbare Subfertilität) bleibt die Forderung nach kontrollierten Studien vorrangig.

BERATUNG ÜBER KONZEPTIONSOPTIMUM UND KOHABITATIONSHÄUFIGKEIT

Da die Samenqualität mit der sexuellen Karenz ansteigt, ist vor allem bei Patienten mit eingeschränkter Samenqualität eine etwa 5-tägige Abstinenz sinnvoll. Der Geschlechtsverkehr sollte dann knapp vor, spätestens aber zum Zeitpunkt der Ovulation und damit ein bis zwei Tage vor dem zu erwartenden Anstieg der Basaltemperaturkurve stattfinden. Da die Eizelle nur wenige Stunden (2 - 6) befruchtungsfähig bleibt, die Spermatozoen aber etwa zwei Tage überleben, ist die Wahrscheinlichkeit, dass die befruchtungsfähige Eizelle in der Tube auf dort bereits vorhandene Spermatozoen trifft, auf diese Weise am grössten.

Früher wurde den Patienten - unter der Vorstellung der Erschöpfungsoligozoospermie - meist zu einmaligen Kohabitationen zum Ovulationszeitpunkt geraten. Da aber im Gegensatz zu Männern mit Normozoospermie, bei denen wiederholte Ejakulationen zur Abnahme der Zahl motiler Spermatozoen führten, bei Patienten mit Oligozoospermie die Zahl motiler Spermatozoen in nacheinander gewonnenen Ejakulaten konstant bleibt (1,4 und 24 Stunden), wird heute bei eingeschränkter Samenqualität zu täglichen Kohabitationen um den Zeitpunkt der Ovulation geraten.

Kann jedoch der Eisprung nicht verlässlich erfasst werden, sind aus statistischen Gründen 3 - 4 Kohabitationen pro Woche zu empfehlen (Cave: der Kinderwunsch darf nicht zum Leistungssport gemacht werden!) (Ochsendorf 1997)

MEDIKAMENTÖSE THERAPIEN (modifiziert nach F. Ochsendorf)

1. Androgene

Indikation:

Hypogonadismus mit Androgenmangel, Bläschendrüsensuffizienz, Pubertas tarda bei Knaben, übermässiges Längenwachstum bei Knaben.

Weitere Indikationen sind nichtentzündliche Störungen der Nebenhoden und Störungen des Spermatozoen-Outlet.

Um den First Pass Effekt der Leber nach oraler Applikation zu vermeiden, wurde Testosteron mit Undecansäure in Position 17 Beta verestert und eignet sich vor allem zur Substitutions-therapie, wenn noch eine Eigenproduktion von Testosteron vorhanden ist (z.B. Klinefelter Patienten, partielle Leydigzellinsuffizienz).

Methyltestosteron resultiert aus Versuchen zur chemischen Modifikation des Testosteronmoleküls, wird heute aber wegen der Lebertoxizität nicht mehr eingesetzt.

Mesterolol leitet sich vom 5-Alpha-reduzierten Testosteronmetaboliten 5-Alpha-Dehydrotestosteron (DHT) ab, und ist nach oraler Verabreichung ebenfalls vor dem unmittelbaren Metabolismus in der Leber geschützt. Als DHT-Derivat kann es jedoch nur die Funktionen des DHT übernehmen und z.B. nicht die direkten Wirkungen des Testosterons.

Testosteron-Cyclodextrin: durch den Einbau in zyklische Dextrine sind neue Testosterone entstanden, die in wässrigen Flüssigkeiten löslich sind. Solche Präparate können sublingual oder bukkal angewandt werden und Testosteron im Serum steigt sehr schnell an (allerdings ist der Abfall so gross, dass die Dosis täglich mehrfach verabreicht werden muss).

Testosteron-Enanthat: um die kurze Halbwertszeit von intramuskulär verabreichtem Testosteron zu verlängern, wurde Testosteron in Position 17 verestert. Die am weitesten verbreitete Substitutionstherapie besteht in Testosteronenanthat. Weitere Testosteronester sind Testosteron-Propionat und schliesslich Testosteronbuciclat. Allen Testosteronestern ist gemeinsam, dass ein rascher Anstieg im Serum erfolgt mit oft ebenfalls raschem Abfall, sodass ein Sägezahnprofil bei wiederholten Injektionen entsteht. Erst Testosteronbuciclat zeigt eine flache Testosteronserumkurve, wie sie grundsätzlich erwünscht ist.

Ein neues, sehr vielversprechendes Testosteron steht in Kürze mit dem MENT (7 alpha-Methyl-19 Nortestosteron) zur Verfügung.

Therapieerfolge mit Androgenen bei idiopathischer Infertilität konnten bisher nicht sicher bewiesen werden - Testosteron ist damit in dieser Indikation nicht vorgesehen.

Dosierung:

Entsprechend der verschiedenen Präparate unterschiedlich.

Kontraindikation:

Androgenabhängige Karzinome der Prostata oder der männlichen Brustdrüsen; Hyperkalzämie bei malignen Tumoren.

Nebenwirkungen:

Testosterone zeigen eine grosse therapeutische Breite und gravierende Nebenwirkungen sind kaum zu erwarten. Beschrieben sind in der Literatur Funktionsstörungen des Hypophysenvorderlappens (bleibende Azoospermie!) selten Priapismus, Oedeme, Gynäkomastien, orale Androgentherapie (17-alkylierte Androgene) können zu cholestatischem Ikterus führen.

Wechselwirkungen:

Die Wirkung oraler Antikoagulation wird verstärkt.

Therapieüberwachung:

Erythrozyten (Testosteron steigert die Erythropoese); Ejakulatvolumen; Mineralisation des Knochens; Prostatakontrolle

Therapiebeispiel:

1. *Testosteronundekanoat (Andriol)*

Indikation:

Nichtentzündliche bedingte Nebenhodenfunktionsstörungen, Störungen des Spermatozoen-Outlet, postpubertäre Leydig-Zellinsuffizienz, Bläschendrüsensuffizienz, Androgenmangel bei Hypogonadismus.

Dosierung:

160 mg/die

2. *Testosteronenanthat (Testoviron)*

Indikation:

Langzeitsubstitution von Testosteron bei Hypogonadismus, Spermatogenesestillstand

Dosierung:

Alle 14 - 21 Tage 250 mg Testosteronenanthat i.m.

3. *Testosteron Gel*

Indikation:

Bläschendrüsensuffizienz

Dosierung:
2x50mg/die

Cave: zur Testosteronsubstitution bei Aging Male sehr gut geeignet, aber wegen einiger Haut-irritationen und wegen der Gefahr der Übertragung durch Körperkontakt auf Frauen und Kin-der nicht unproblematisch.

4. *Nasale Anwendungen (NasenGel) (Nasobol) (in Entwicklung)*

in Entwicklung befindet sich eine Anwendungsart mittels Nasen Gel: dabei werden mittels äusserst geringen Mengen (15mg) innerhalb von wenigen Minuten bei hypogonadalen Män-ern normale Tagesspiegel erreicht. In funktionellen MRI Untersuchungen zeigt sich eine zentrale Wirkung direkt am Hirn. Die bei dieser Anwendungsart entstehenden Mengen an DHT sind deutlich geringer als mit jeder anderen Methode. Die Einhaltung der natürlichen Tagesrhythmen gelingt ebenfalls

5. *Testosteron-Undecaonat als Injektion in Castoroil*

Vorteile: Keine oder nur geringe Schwankungen der Blutspiegel; Depotwirkung von bis zu (max) 12 Wochen.

Nachteile: grosses Injektionsvolumen, keine rasche Steuerbarkeit bei Nebenwirkungen, Auf-hebung der physiologischen Tagesrhythmen.

Dosierung:

1000 mg alle drei Monate

Indikationen:

wie Testosteroninjektionen

2. Antibiotika

Indikation:

Vor antibiotischem Einsatz bei männlicher Infertilität sind die Indikationen durch eingehende mikrobiologische und klinische Untersuchungen zu sichern. Grundsätzlich muss die Frage nach kombiniertem Einsatz mit Antiphlogistika gestellt werden. Die Auswahl des zu verab-reichenden Antibiotikums richtet sich nach dem Antibiogramm der nachge-wiesenen Erreger.

Cave: Zahlreiche Antibiotika können die Spermatogenese negativ beeinträchtigen (bei vielen Wirkstoffgruppen fehlen die entsprechenden Untersuchungen heute noch). Der Einsatz derartiger Antibiotika muss deshalb längerfristig geplant werden! (Ochsendorf)

| Substanz | Effekt auf die Spermatogenese | Effekt auf die Spermatozoen |
|-------------------------|--|---|
| Nitrofurantoin | Verminderung des DNS Gehaltes der Keimzellen | Motilitätsstörungen (vor allem bei hoher Dosierung) |
| Makrolide | Verminderung der Mitotischen Teilungen | Einschränkung von Beweglichkeit und Vitalität |
| Aminoglycoside | Meiose-Störung, Verminderung der DNS der Keimzelle | - |
| Tetrazykline | Kein sicherer Effekt nachgewiesen | Toxisch für ejakulierte Spermatozoen, Motilitätsverlust |
| Gyrasehemmer | Kurzzeitbehandlung ohne negativen Effekt | Nicht untersucht |
| Beta-Laktam-Antibiotika | Spermatogenesestillstand | Offenbar nicht toxisch |
| Sulfasalazine | Spermatogenesestörung | Motilitätsbeeinträchtigung |
| Cotrimoxazol | Spermatogenesestörung | Beeinträchtigung der Motilität, Morphologie und Zahl |

Doxycyclin

Indikation:

Chlamydien und Ureaplasmeninfekte

Kontraindikation:

Überempfindlichkeit gegen Tetracycline, Vorsicht bei Leberfunktionsstörungen

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen:

siehe separate Medikamenteninformationen

Gyrasehemmer

Indikation:

Chlamydien und gramnegative Keime

Kontraindikation:

Vorsicht bei erniedrigter Krampfschwelle, Niereninsuffizienz

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen:

siehe separate Medikamenteninformationen

Makrolidantibiotika

Indikation:

Chlamydien oder Mykoplasmen nach Antibiogramm

3. Antiphlogistika

Indikation:

Chronische Entzündungen des Nebenhodens lassen sich durch das Vorkommen von Makrophagen im Sperma und eine atypische Anfärbarkeit der Spermatozoenflagellen in der Shorr-Färbung nachweisen. Hier sind zusätzlich zu antibiotischen Behandlungen antiphlogistische Massnahmen empfohlen, um örtlichen Verschlüssen und vor allem auch den lokalen immunpathologischen Effekten vorzubeugen.

Bei Azoospermien und normaler Hodengrösse rechtfertigt sich eine probatorische Therapie mit 2 x 100 mg Diclofenac während zwei Wochen, um eine entzündlich bedingte Verschlussituation auszuschliessen (Campana).

Kontraindikation:

Magen-Darmulcera; hepatische Porphyrien, Asthma bronchiale, Niereninsuffizienz

Nebenwirkungen und Wechselwirkungen:

(in bis zu 12% der Fälle)

(siehe separate Medikamenteninformationen)

Dosierung:

2 x 50 mg Diclofenac über 4 - 6 Wochen

4. Anticholinergika

Indikationen:

Transportstörungen (bei Diabetes mellitus oder nach retroperitonealer Lymphknotendissektion, retrograde Ejakulation).

Kontraindikation:

Prostataadenom, Engwinkelglaukom (Brompheniramin: Prostatahypertrophie, Pylorusstenose, Engwinkelglaukom).

Wechselwirkungen:

Verstärkte Wirkung von Alkohol und zentraldämpfenden Pharmaka, verstärkte Erregungsleitungsstörungen von Antiarrhythmika, erhöhte Spiegel von Phenytoin.

Dosierung:

Brompheniramin 2 - 3 mal täglich 12mg

Imipramin 25 - 75 mg/die

5. Antihypotonika

Das Sympathomimetikum Midrodrin kann eine Kontraktion der glatten Muskulatur bewirken und wird insbesondere bei Verdacht auf Vorliegen einer Transportstörung bei der Ejakulation diagnostisch und schliesslich therapeutisch eingesetzt.

Indikation:

Retrograde Ejakulation; Transportazoospermie.

Kontraindikation:

Vorliegende mechanische Abflussbehinderung, Thyreotoxikose; Engwinkelglaukom, Blasenentleerungsstörungen, schwere Herz- und Gefässveränderungen, Rhythmusstörungen.

Dosierung:

Eine Amp. i.v. (5mg Midrodrin-HCl), bei ausbleibendem Erfolg 2 - 3 Amp. als Einzelinjektionen hintereinander.

6. Antioestrogene

Antioestrogene blockieren die hypothalamischen Oestrogenrezeptoren und führen zu einer verstärkten Gonadotropin-freisetzung der Hypophyse. Der Therapieerfolg bei Oligozoospermie ist letztlich nicht gesichert, gesichert dagegen ist ein Anstieg der Serumspiegel von FSH und LH sowie ein Anstieg der Spermatozoenkonzentration nach Tamoxifen. Dennoch bleibt die Verabreichung der Antioestrogene immer noch kontrovers. **Möglicherweise existiert eine Untergruppe von Patienten mit idiopathischer Infertilität, die von dieser Behandlung profitieren könnte.**

Therapeutisch werden heute Tamoxifen und Clomifen eingesetzt, wobei in der Regel Tamoxifen bevorzugt wird, da es in bezug auf die andrologischen Indikationen scheinbar günstigere Wirkungen und geringeres Nebenwirkungspotential aufweist.

*Tamoxifen***Indikation:**

Schwere Oligozoospermien (bei indifferentem Kallikreintest nach Ochsendorf, siehe Kal-likrein).

Vor allem zu Therapiebeginn Kontrollen der Leukozytenkonzentration und Thrombozyten. Vierteljährlich Kontrolle des Kalziumspiegels.

Kontraindikation:

Schwere Störungen des Blutbildes, schwere Hyperkalzämie

Nebenwirkungen:

Selten Hautstörungen, Störungen der Leukozytenkonzentration und Thrombopenien

Dosierung:

2 mal 10 mg/die für 3 Monate

*Clomifen***Kontraindikation:**

Hypophysentumoren, Blutgerinnungsstörungen, Leberfunktionsstörungen

Nebenwirkungen:

Durch zentrale Wirkung Nervosität, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Müdigkeit und Depressionen sowie Gynäkomastien.

Dosierung:

25 mg/die für 3 - 6 Monate

7. Antioxidantien

Bei der Umwandlung von molekularem Sauerstoff zu Wasser können reaktive Zwischenprodukte entstehen. Diese Radikale sind valenzmässig ungesättigt und daher reaktive Moleküle. Derartige Stoffe mit hoher Oxidationsfähigkeit werden als reaktive Sauerstoffspezies bezeichnet. Der Körper schützt sich durch Antioxidantien zum einen und zum anderen durch Blockierung der Prozesse, bei denen bevorzugt ROS entstehen. **Besteht ein Ungleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien bezeichnet man den Zustand als oxidativen Stress.**

Menschliche Spermatozoen sind aus folgenden Gründen durch reaktive Sauerstoffspezies und eine nachfolgende Lipidperoxidation besonders gefährdet:

1. Reaktive Oxidantien führen zur Autooxidation der Plasmamembran
2. Die Membranen menschlicher Spermatozoen enthalten hohe Konzentrationen ungesättigter, oxidationsempfindlicher Fettsäuren. Die Lipidperoxidation der Plasmamembran führt zur Verminderung der Membranfluidität und entsprechender Funktionsstörungen (Motilitätsverlust!).
3. In Spermatozoen sind die der Gegenregulation dienenden Schutzmechanismen aufgrund des kleinen Zellvolumens nur begrenzt.

Die ROS, deren Bildungsort wahrscheinlich Leukozyten im Ejakulat oder aber die Spermatozoen selber sind, sind von grosser klinischer Bedeutung. In verschiedenen Untersuchungen konnten bei bis zu 40% der Patienten mit Oligozoospermie erhöhte ROS Bildungsraten im Ejakulat gemessen werden. Zusammenhänge mit verminderten Funktionstests (Motilitätsfunktionen) und die Bedeutung der reaktiven Sauerstoffspezies als prognostischer Faktor sind heute gesichert. Bemerkenswert ist, dass es bei der Aufarbeitung des Ejakulates z.B. durch Zentrifugationen zu einer verstärkten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies kommt. (Methoden der Spermatozoenaufbereitung die in den ersten Schritten ohne Zentrifugationen auskommen (Swim-up, Glaswollfiltration) sind daher zu bevorzugen). (Übersicht bei Ochsendorf 1997)

Seitdem nachgewiesen werden konnte, dass reaktive Sauerstoffspezies durch die im Ejakulat vorliegenden Zellen bei Patienten mit Oligozoospermie signifikant höher sind als bei fertilen Männern, ist in solchen Fällen ein empirischer Therapieversuch mit Vitamin E und Vitamin C indiziert.

Vitamin E

Dosierung:

800 mg Alpha-Tocopherol Azetat/die für 3 - 6 Monate

Vitamin C

Dosierung:

1000 - 2000 mg Ascorbinsäure/die für 3 - 6 Monate.

8. Dopaminagonisten

Durch diese Substanzen wird die Prolaktinsekretion gehemmt. Gleichzeitig kann die gestörte Spermatogenese günstig beeinflusst werden. Bei normalen oder nur leicht erhöhten Prolaktinwerten dagegen sind diese Medikamente nicht effektiv.

Indikation:

Idiopathische Infertilität bei Hyperprolaktinämie und normalen Testosteronwerten.

Kontraindikation:

Hypertonie, koronare Herzkrankheit

Nebenwirkungen:

Leichte Übelkeit, Erbrechen, allergische Ausschläge, Blutdruckabfall, Herzrhythmusstörungen.

Dosierung:

1,25 mg Bromocriptin abends, Steigerung bis zur Normalisierung der Prolaktinspiegel. Nicht auf nüchternem Magen einzunehmen.

9. Gonadotropine

Bei ungenügender Funktion des Hypophysenvorderlappens oder Hypothalamusschädigung sind Humangonadotropine als kausale Behandlung längst anerkannt. Bewährt hat sich die kombinierte Therapie mit HCG und FSH. HCG stimuliert die Leydigzellen (Androgensynthese) während HMG durch seinen FSH Anteil die Sertolizellfunktion reguliert. Beide Hormone zusammen setzen die Spermatogenese in Gang und erhalten sie aufrecht. HCG allein ist dazu aber nicht in der Lage!

Eine 1997 publizierte Studie hat gezeigt, dass die kombinierte Behandlung mit reinem FSH und HCG bei der Stimulation der Spermatogenese, der Steroidogenese und des Wachstum der Hoden der Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus wirkungsvoll ist (Burgués et al, 1997). Nach maximal 9 Monaten Therapie zeigte ein Grossteil der Patienten eine signifikante Verbesserung dieser Parameter.

Die Dauer einer Therapie mit Humangonadotropinen bei hypogonadotropem Hypogonadismus richtet sich nach der Ansprechbarkeit der Gonaden, in manchen Fällen erst nach mehrjähriger Anwendung! Meist gelingt es dennoch nicht, eine normale Spermatozoenzahl zu erzielen, so-dass gelegentlich nach einer gewissen Zeit auf Methoden der assistierten Reproduktionsmedizin zurückgegriffen werden muss.

Gonadotropine werden wiederholt auch zur Behandlung der idiopathischen Oligozoospermie beim Vorliegen niedriger FSH- und LH-Spiegel im Serum eingesetzt, wobei eine Verbesserung der Spermogrammparameter durch verschiedene Gruppen beobachtet werden konnte, verschiedene Untersuchungen belegten nun den positiven Einfluss von hochgereinigtem oder re-kombinantem FSH (r-FSH) auf die Fertilitätsrate bei IVF/ICSI Behandlungen (Acosta et al., 1991; Sigg, Fertility and Sterility, submitted). In diesen Fällen ist ein Therapieversuch durchaus vertretbar.

Die pharmakologische Weiterentwicklung der Präparate erlaubt es heute aus medizinischer Sicht, nur noch hochgereinigte FSH oder rekombinante FSH einzusetzen. Im Gegensatz zu den Produkten der ersten Generation (humanen Menopausengonadotropine, HMG), können hochgereinigtes und rekombinantes FSH, durch den Patient oder seine Partnerin subkutan injiziert werden. Bei der Behandlung der männlichen Sterilität, die sich über mehrere Monaten erstreckt, stellt dies eine wesentliche Verbesserung gegenüber den intramuskulären Injektionen dar.

Die Einführung von rekombinantem FSH z. B. (Gonal-F) hat in der Sterilitätsbehandlung zusätzliche Vorteile gebracht. Diese Präparate sind mit dem in der Natur vorkommenden FSH identisch. Sie sind aber, im Gegensatz zu urinären Präparaten, absolut frei von Fremdproteinen. Bedenken bezüglich möglicher Nebenwirkungen von Stoffen, die unweigerlich zusammen mit dem Wirkstoff aus dem Urin extrahiert werden, können somit ausgeräumt werden. Besonders im heutigen Zeitalter, in dem die Verwendung menschlichen Materials angesichts des Auftretens neuer Infektionen zunehmend gefährlicher ist, bewährt sich der Einsatz von rekombinanten Präparaten.

r-FSH

Indikation:

Grundsätzlich sind FSH Therapien bei dem seltenen Krankheitsbild des isolierten FSH Mangels einwandfrei indiziert. Zur Behandlung einer Hypothalamusinsuffizienz wird FSH stets mit LH kombiniert angewandt.

Bei idiopathischer Oligozoospermie und normalen bis tiefnormalen FSH Werten sind 3 - 6 monatige Kuren mit hochgereinigtem FSH durchführbar.

Vor ICSI-Massnahmen wird während 30 Tagen täglich 150/E FSH empfohlen.

Kontraindikation:

Erhöhte FSH Werte primärer Ursachen, z.B. primärer Hodenschaden, Hypophysen- Hypothalamustumor; Prostatakarzinom; Verschlussazoospermie.

Nebenwirkungen:

Aeusserst selten allergische lokale Reaktionen

Wechselwirkungen:

Keine

Kontrolle:

Spermiogrammkontrolle nach 3 Monaten

Dosierung:

3 mal pro Woche 150 I.E. FSH i.m. oder s.c.; bei ungenügendem Anstieg der Spermatogenese sind Versuche mit 5 mal wöchentlich 150 I.E. vertretbar.

HCG (LH)

Indikation:

Die alleinige Behandlung mit HCG wird zur Therapie des fertilen Eunuchen (=isolierter LH Mangel) und zur Behandlung des Malescensus testis mit Erfolg eingesetzt.

Zur Therapie des hypogonadotropen Hypogonadismus wird HCG stets mit FSH kombiniert.

Kontraindikation:

Sexualhormonabhängige Tumoren, primäre Hodenschaden, nicht hormonell bedingter Hoden-hochstand

Nebenwirkungen:

Gynäkomastie, (häufig) Akne vulgaris, Aszites, Wasserretention, Thromboembolien

Wechselwirkungen:

Keine

Kontrolle:

Alle 2 Wochen Bestimmungen der Testosteron- und Oestrodioolkonzentrationen, Kontrollen des Blutbildes

Dosierung:

Maldescensus testis: 2 Injektionen wöchentlich mit 1000 - 2500 IE HCG HMG
hypogonadotroper Hypogonadismus 2 - 3 mal pro Woche 2500 - 5000 IE HCG

Gonadotropin-Releasing-Hormon

Bei hypothalamisch bedingten Insuffizienzen (z.B. Kallmann-Syndrom, Pubertas tarda, idio-pathischem hypogonadotropem Hypogonadismus) ist die pulsatile Behandlung mit Gonatropin-Releasing-Hormonen als Alternative zur LH-FSH-Behandlung möglich.

Indikation:

Zur Therapie des Maldescensus testis sind LH-RH Analoga (Nasenspray) bewährt, zur Behandlung präpubertärer Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus wegen der Down-Regulation der hypophysären Hormonrezeptoren dagegen nicht.

Die Literaturangaben über die Behandlungserfolge mit pulsatilem LH-RH-Verabreichung sind widersprüchlich. Das Krankheitsbild der sogenannten Slow-pulsing Oligozoospermie stellt eine klare Indikation für diese Behandlung dar, ist jedoch äusserst aufwendig zu diagnostizieren und entzieht sich der andrologischen Routinediagnostik.

Kontraindikation:

Hypophysenschäden, primärer Hodenschaden, Verschluss Azoospermie.

Nebenwirkungen:

Priapismus, Gynäkomastie (selten), Lokalreaktionen (selten)

Wechselwirkungen:

Keine

Kontrolle:

regelmässige LH-, FSH-, und Testosteronwertkontrollen, Spermioqrammkontrollen nach frühestens 3 Monaten.

Dosierung:

Bei Hypothalamus-Insuffizienz wird die subkutane pulsatile Verabreichung mit Minipumpe empfohlen. Die Dosierung muss sich nach den LH-FSH- und Testosteronwerten richten. Beginn mit 10 µg GnRH/Puls, spätere Steigerungen auf 40 µg/Puls vertretbar. Zu hohe Dosen führen zu kontinuierlichen und nicht mehr - wie physiologisch notwendig - pulsatilem Freisetzung des Releasing-Hormones aus subkutanen Depots und damit zu Down-Regulation der Hypophyse!

Zur Therapie des Maldescensus testis ist GnRH als Nasenspray erhältlich (5 Sprühstösse pro Tag für die Dauer eines Monats).

Die Behandlung mittels pulsatilem LH-RH-Gabe bleibt erfahrenen Andrologen vorbehalten. Die Behandlungsdauer beträgt mindestens 1 Jahr, nicht selten auch mehrere Jahre. Wird Releasing-Hormon kontinuierlich und nicht pulsatilem verabreicht, kann als unerwünschte Nebenwirkung eine starke Abnahme des Testosteronspiegels auftreten (es wird ein Verlust der Gonadotropin-Rezeptoren der Leydig-Zellen vermutet und eine damit verbundene Desensibilisierung der Hodengewebe!).

10. Immunsuppressiva

Indikation:

Spermatozoen Autoantikörper

Kontraindikation:

Leberschäden, Knochenmarkstörungen.

Nebenwirkungen:

Knochenmarksdepressionen, Uebelkeit, Erbrechen, Durchfälle, selten allergische Reaktionen, rheumatische Beschwerden.

Kontrolle:

Blutbild und Leberwerte alle 2 Wochen

Dosierung:

1 - 2,5 mg Azathioprin / kg / Körpergewicht / die

11. Kinine

Die Umwandlung von Kininogen zu Kinin erfolgt durch Kallikrein, während das Kinin seiner-seits durch Kininase zu einem inaktiven Peptid umgewandelt wird. Grundsätzlich werden zwei verschiedene Substanzen bei der idiopathischen Infertilität eingesetzt, die im Kininsystem Einfluss nehmen: Kallikrein und Captopril.

Durch zahlreiche Untersuchungen fanden sich Hinweise darauf, dass das Kallikrein-Kinin-System günstigen Einfluss auf die Aktivitätssteigerung der Sertolizellen aufweist, zudem die akzessorischen Geschlechtsdrüsen aktiviert, die Spermatozoen-Motilität steigert und zu einer Vermehrung des Spermatozoen-Outlet sowie zu einer Differenzierung der Spermatozoen im Nebenhoden führt.

Beide Wirksubstanzen (Kallikrein wie auch Captopril) sind bislang empirisch eingesetzt, es gibt noch keine eindeutigen Kriterien, den Behandlungseffekt vorherzusagen.

Kallikrein (heute allerdings in der Andrologie weitgehend verlassen)

Indikation:

Oligozoospermien, vor allem Asthenozoospermien, Nachbehandlung von Varikozelen-Therapien.

Kontraindikationen:

Kinine sind Entzündungsmediatoren! Vor Therapiebeginn muss eine Entzündung im Genitalbereich ausgeschlossen werden. Bei Verschlechterung der Samenqualität in ersten Kontrollen muss die Behandlung abgebrochen werden!

Nebenwirkungen:

Gelegentlich leichte Diarrhö

Wechselwirkungen:

Keine

Kontrolle:

1. Nach 5 - 6 Wochen Kontrollspermiogramm (Nebenhodenausreifung, Spermatozoen-Outlet, Spermatozoenmorphologie)
2. Nach 12 Wochen Kontrolle bei Oligozoospermien

Dosierung:

3 mal täglich 200 biologische Einheiten Kallikrein

Captopril

Captopril ist ein ACE-Hemmer und erhöht damit den Kinin-Spiegel im männlichen Genital-tract. In mehreren Studien zeigte sich ein Anstieg der Spermatozoendichte und Verbesserung der gestörten Motilität, andere Studien konnten keine Zunahme der Schwangerschaftsrate nachweisen. Zur Behandlung der Oligozoospermie und der Asthenozoospermie sind ACE-Hemmer vorerst nur als begrenzt geeignet zu betrachten.

Indikation:

Oligozoospermien und Asthenozoospermien bei idiopathischer Infertilität (mässig ausgeprägt)

Kontraindikation:

Aortenstenose, Hyperaldosteronismus, Nierenarterienstenose, Nierenfunktionsstörungen, Leber-funktionsstörungen, Kollagenkrankheiten

Nebenwirkungen:

Gelegentlich Ueberempfindlichkeitsreaktionen, Schlafstörungen, Depressionen, Mundtrocken-heit, selten Elektrolytstörungen, Parästhesien

Wechselwirkungen:

Immunsuppressiva, Allopurinol, Zytostatika und Cortikoide erhöhen das Risiko des Auftretens von Nebenwirkungen. Die Einnahme von Captopril zur Verbesserung der Spermaqualität bei vorbestehenden Bluthdruckerkrankungen ist kontraindiziert.

Kontrollen:

Blutbild, Leberwerte, Kalium, Natrium, Leber-Nierenfunktionsstoffe

Dosierung:

50 mg Captopril/die für 3 Monate

12. Mastzellblocker

Histologisch konnte das Phänomen in grossen Studien nachgewiesen werden, dass bei zunehmendem tubulären Atrophiegrad die Zahl der Mastzellen im Hodengewebe steigt. Bei Patienten mit Hinweis auf beginnende tubuläre Störung sowie einer positiven Atopie-Anamnese sind derartige Behandlungen zu diskutieren.

Da histologisch bei entzündlichen Hodenschäden vermehrt Mastzellen nachgewiesen werden, kann die Behandlung mit Mastzellblockern auch zur Nachbehandlung von Entzündungen eingesetzt werden.

Indikation:

Entzündliche Testeschäden (Atopiebelastung) sowie Nachbehandlung bei entzündlichen Nebenhodenschäden in Kom-

bination mit Vitamin C, Vitamin E und Zink. Mässig ausgeprägte Oligozoospermie Grad I bis II.

Kontraindikation:

Keine

Nebenwirkungen:

Selten Müdigkeit, Mundtrockenheit, Schwindel, Uebelkeit und Kopfschmerzen

Wechselwirkungen:

Sedative und Hypnotika, Antihistaminika und Alkohol (Wirkungen verstärkt)

Kontrolle:

Spermiogramm nach 3 Monaten

Dosierung:

2 x 1 mg/die Ketotifen

13. Phosphodiesterase-Hemmer

Ueber Erhöhung des Pools an zyklischem AMP sollen Phosphodiesterase-Hemmer zu einer Verbesserung der arteriellen Mikrozirkulation führen. In mehreren Studien konnte ein stimulierender Einfluss dieser Substanz auf die Motilität der Samenzellen nachgewiesen werden. Im Rahmen von IVF-Programmen kann bei Patienten eine Vorbehandlung der Samenzellen in vitro mit Pentoxyphyllen die Fertilerungsrate verbessern (3,6 mmol für 30 min.). Vor allem bei Patienten, deren Samenzellen eine ungenügende ionophoreninduzierte Akrosomenreaktion aufweisen, ist diese Massnahme angezeigt.

Indikation:

Idiopathische Asthenozoospermie; verminderte Akrosomenreaktion

Kontraindikation:

Tendenz zu Blutungen, schwere Herzrhythmusstörungen, Hypertonie

Nebenwirkungen:

Sehr selten Ueberempfindlichkeitsreaktionen, Flush, Kopfschmerzen

Wechselwirkungen:

Blutdrucksenkende Mittel und Antidiabetika werden verstärkt.

Kontrolle:

Spermiogramm nach 3 Monaten

Dosierung:

3 mal 400 mg Pentoxyphyllin/die während mindestens 6 Monaten

14. Zink

Das Zytoplasma unreifer Spermatogenezellen enthält reichlich Zink. Bei einer vorzeitigen Ablösung dieser Zellen - ohne genügende Resorption des Zytoplasmas durch Sertolizellen - verliert der Hoden deshalb grössere Mengen an Zink. Ebenso können Entzündungsvorgänge der Prostata und der Bläschendrüsen ein starkes lokales Zinkdefizit nach sich ziehen. In manchen Fällen erweist sich eine Zinkbehandlung bei leichter Störung der Spermatozoenreifung und der akzessorischen Sekretion als erfolgreich, gesicherte Untersuchungen liegen jedoch nicht vor.

Indikation:

Zinkverlust bei starker Exfoliation unreifer Keimzellen
Asthenozoospermie bei gleichzeitigem Anhaltspunkt für Zinkdefizit
Unterstützende Therapie bei antientzündlicher Behandlung (Mastzellblocker).

Kontraindikation:

Schwere Nierenfunktionsstörungen

Nebenwirkungen:

Selten

Wechselwirkungen:

Verminderte Aufnahme von Kupfer und Eisen, Komplexbildung mit Tetrazyklinen oder Penicillamin.

Kontrolle:

Spermiogramm nach 3 Monaten

Dosierung:

150 - 200 mg/die (Zinkglukonat bzw. Zinkhydrogenaspartat)

15. Testosteron-Aromatase-Hemmer

Aromatase-Hemmer können die Umwandlung von Testosteron zu Oestradiol und von Androstendion zu Oestron verhindern. Auf diese Weise lässt sich der Testosteronspiegel im Hoden erhöhen.

Zwar liegen bereits zwei Studien zur Wirkung dieser Präparate vor, der Effekt wird allerdings nicht einheitlich diskutiert. Zur Zeit existiert kein entsprechendes Präparat auf dem Markt zur Fortsetzung einer kontrollierten Studie.

16. L-Carnitin

Levocarnitin (L-Carnitin) ist ein bedeutendes Trägermolekül für langkettige Fettsäureester und ist wichtig für deren Transport in die Mitochondrien, wo sie für die Beta-Oxydation mitverantwortlich sind. Levocarnitin ist ein Bestandteil des Seminalplasmas und spielt eine entscheidende Rolle in der Reifung und der Motilitätsgebung der Spermatozoen. Carnitin allein oder in Kombination mit Acetyl-L-Carnitin wird bei Motilitätsstörungen verabreicht.

Dosierung:

Bei einem Körpergewicht bis 70kg Tagesdosis 2g/die; bis 80kg 3g/die; darüber 4g/die

Behandlungsdauer:

mind. 3 Monate

17. Hinweis auf mögliche Wirkung auf die Spermatogenese durch andere Wirkstoffgruppen

In der andrologischen Literatur finden sich Publikationen über eine Steigerung der Spermato-zoenzahl und Verbesserung der Motilität durch psychotrope Medikamente (Amitriptylin), durch Phytotherapeutika, Folsäure, Glutathion und Vitamin B 12.

ANHANG: THERAPIE DER VISKOSIPATHIEN

Definition:

Wird innerhalb einer Stunde post-ejaculationem keine ausreichende Durchmischbarkeit des Ejakulates erreicht, liegt eine Viskosipathie vor.

Die Ursachen einer derartigen Störung können in einer bakteriellen Besiedelung sein (bakteriologische Untersuchung und Resistenzprüfung), Insuffizienz der Prostata (Zinkbestimmung, saure Prostata-Phosphatase), Androgenmangel (LH, Testosteron und freies Testosteron im Serum) oder übermässiger Alkoholenuss.

Therapie:

Zugabe von Chymotrypsin oder anderer Proteasen zum Ejakulat in vitro zur Vereinfachung der Spermatozoenaufbereitung.

ANHANG: HYPOSEMIE (Parvisemie)

Definition:

Vermindertes Ejakulatvolumen der 1,5 ml, der Aetiologie: Beeinträchtigung der Funktionen der Adnexorgane (verminderter Fructosegehalt, pH unter 7, verminderte alpha-Glucosidaseaktivität), entzündliche Veränderung der Adnexorgane. Ein Androgendefizit kann durch verminderte Stimulation der testosteronabhängigen Organe zur Herabsetzung des Ejakulatvolumens führen. Aber auch Obstruktionen der Ductus ejaculatorii führen durch fehlendes Bläschendrüsensekret zu einer Hyposemie.

Schliesslich sind Gewinnungsfehler bei der Untersuchung und vor allem auch partielle retro-grade Ejakulationen in die Untersuchung miteinzubeziehen. Auch Anomalien der Urethra können über Versackungen von Ejakulatanteilen eine Reduktion des Volumens bedingen. (Ochsendorf 1997)

Therapie:

Anlagebedingte Störungen wie Agenesie der Samenblasen sind - ausser Möglichkeiten der assistierten Reproduktionsmedizin nicht behandelbar. Verschlüsse im Bereiche des Colliculus seminalis sind operativ angehendbar.

Beruhet die Hyposemie auf einem Androgendefizit, ist eine mehrwöchige Therapie mit Testosteronundekanoat indiziert. Bei Hinweisen auf vorausgegangene entzündliche Veränderungen der Adnexorgane sind Nachbehandlungen mit Ketocifen bzw. Zink hilfreich.

PSYCHOLOGISCHE BETREUUNG DER STERILITÄTSPATIENTEN

Die belastenden, langdauernden und oftmals erfolglosen sowie stressfördernden Prozeduren der Infertilitätsdiagnostik und der Therapie stellen für das betroffene Paar eine schwere Belastung dar. Diese sinkt vielleicht mit zunehmender Dauer der Infertilität. Oft resultiert aber aus den Schwierigkeiten, über das Problem sprechen zu können, ein Gefühl der Isolation von Freunden und Verwandten sowie ein Gefühl der Hilflosigkeit und des Kontrollverlustes über die eigene Zukunft. Es ist daher nicht einfach, psychologische Faktoren, die sich im Laufe der Behandlung einstellen, von primär vorhandenen und möglicherweise ursächlichen zu unterscheiden. Auch wenn Patienten der Infertilitätssprechstunde oft über seelische Bedrängnisse berichten, gibt es keine gesicherten Hinweise darauf, dass emotionale Störungen von signifikanter Bedeutung für die Fertilität sind. Bisher konnte kein definierter psychopathologischer Faktor als Ursache der männlichen Infertilität ermittelt werden. Die emotionale Belastung beim Patienten mit organisch bedingter Infertilität ist mindestens gleich hoch wie bei solchen mit idiopathischer Fertilitätsstörung. Beim Patienten jedoch, deren Fertilität primär bereits grenzwertig ist, können psychosoziale Faktoren durchaus von Bedeutung sein.

Der betreuende Arzt muss sich immer wieder bewusst werden, dass Patienten der Sterilitätssprechstunde enormen seelischen Belastungen ausgesetzt sind, die ihrerseits therapiebedürftig sein können. In der Sprechstunde sollten die emotionalen Bedürfnisse der infertilen Paare möglichst berücksichtigt werden. Dazu gehört, dass beide Partner in die Aufklärung und Beratung mit einbezogen werden. Ferner sollten den Paaren Informationen über den gegenwärtigen Stand der Diagnostik, die Chancen und die geplante Behandlung mitgegeben werden. Da sich wenig vernünftiges Informationsmaterial im Handel findet, empfiehlt sich die Abfassung eigener Broschüren.

Grosse Untersuchungen zeigten, dass Paare mit ihrer Sterilitätsbehandlung dann am zufriedensten waren, wenn alle beteiligten Ärzte fachlich kompetent und vor allem einfühlsam waren, über die Behandlung in verständlichen Worten und laufend informierten und beide Partner in den Behandlungsplan einbezogen. Die bekannten Schwächen der andrologischen Behandlung bedingen eine schonungslose Offenheit gegenüber dem Patienten, der erfahrungsgemäss auch mit schlechten Resultaten durchaus umzugehen weiss, solange das Vertrauensverhältnis zwischen Arzt und Patient nicht gestört ist. (Ochsendorf 1997)

Impressum

unterstützt durch SERONO SA