

Projektarbeit Weiterbildung Fachapotheker für Allgemeinpharmazie

**Pharmazeutische Betreuung von männlichen Patienten mit  
unerfülltem Kinderwunsch und Arzneimitteleinnahme**

**Notwendigkeit und Realisierbarkeit in der öffentlichen Apotheke**

Verfasser:

Dr. Sina Pompe, Rathaus-Apotheke, Donauwörther Str. 3, 86368 Gersthofen

Apothekerkammer:

Bayerische Landesapothekerkammer, Maria-Theresia-Straße 28, 81675 München

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	3
Tabellenverzeichnis	3
1. Einleitung	4
2. Projektbeschreibung	6
2.1 Patienten erkennen	6
2.2 Ablauf der Beratung	6
2.3 Patienten mit Arzneimitteleinnahme und unerfülltem Kinderwunsch	8
3. Zusammenfassung	11
Literaturverzeichnis	14
Erklärung	16
Anhang	17
Anhang 1: Hormonelle Steuerung der Hodenfunktion	17
Anhang 2: Fragebogen	18
Anhang 3: Ausführliche Bearbeitung eines Patientenfalls	20

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACE:	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensin-Konversions-Enzym)
ED:	Erektile Dysfunktion
FI:	Fachinformation
GV:	Geschlechtsverkehr
KiWu:	Kinderwunsch
UAW:	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO:	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Hormonelle Steuerung der Hodenfunktion	15
---	----

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Patienten mit Arzneimitteleinnahme und unerfülltem Kinderwunsch	9
--	---

## 1. Einleitung

Eine Studie des Allensbach-Instituts aus dem Jahr 2006 zeigt, dass ca. 1,4 Millionen Menschen in Deutschland zwischen 25 und 59 Jahren ungewollt kinderlos sind, obwohl sie einen Partner/eine Partnerin haben um eine Familie zu gründen und seit mindestens einem Jahr regelmäßigen, ungeschützten Geschlechtsverkehr haben [1]. Nach der klinischen Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) spricht man demnach von Infertilität [2]. Im allgemeinen Sprachgebrauch werden die Begriffe Unfruchtbarkeit oder Sterilität häufig synonym verwendet.

Die zugrundeliegenden medizinischen und biologischen Störungen für eine ungewollte Kinderlosigkeit verteilen sich mit jeweils 30 - 35 % etwa zu gleichen Teilen auf Männer wie auf Frauen [1,3,4]. In etwa 20 % der Fälle liegen fertilitätseinschränkende Faktoren bei beiden Partnern vor [5]. Bei ca. 15 % der Paare lässt sich keine Ursache für die Infertilität feststellen [3,5]. Dies zeigt, dass bei bis zur Hälfte der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch auch beim Mann Störungen vermutet werden müssen [3].

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

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

Die Sexualhormone spielen eine entscheidende Rolle bei der endokrinen Funktion des Hodens und der Spermatogenese (s. Abbildung 1, Anhang 1). 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. Allgemeine oder systemische Erkrankungen können sich auf allen Ebenen auf Gonadenfunktion und Fertilität auswirken [3].

Doch nicht nur die Krankheit selbst sondern auch ihre Therapie kann die reproduktive Gesundheit des Mannes auf Grund folgender grundlegender Mechanismen beeinträchtigen [6]:

- 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.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die die männliche Fertilität und Sexualfunktion beeinträchtigen, können aber einen möglicherweise modifizierbaren Risikofaktor darstellen.

Annähernd 50 % der Männer mit unerfülltem Kinderwunsch nehmen Arzneimittel ein [7]. 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 [8].

Ziel dieser Projektarbeit war es zu sehen, ob sich eine umfassende pharmazeutische Beratung von männlichen Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch und Arzneimitteleinnahme, wie sie im klinischen Setting im Rahmen von Kinderwunsch-Sprechstunden möglich ist, auch in der öffentlichen Apotheke umsetzen lässt. Dazu zählen eine Sensibilisierung der Mitarbeiter für dieses Thema, das Erkennen der entsprechenden Patienten und eine Recherche mit den in öffentlichen Apotheke zugänglichen Materialien.

Zu erwartende Schwierigkeiten sind zum einen das Erkennen bzw. Ansprechen der potentiellen Patienten sowie der beschränkte Zugang zu wissenschaftlichen Datenbanken in der öffentlichen Apotheke. Zum anderen ist es eine zusätzliche pharmazeutische Leistung, die nicht dauerhaft kostenlos angeboten werden kann.

## **2. Projektbeschreibung**

### **2.1 Patienten erkennen**

Männer können theoretisch bis ins hohe Alter Kinder zeugen [9]. Da auch immer jüngere Männer auf Grund chronischer Erkrankungen immer häufiger Medikamente einnehmen [1,8,10], gibt es außer dem männlichen Geschlecht und einer aktuellen bzw. seit maximal einem Jahr zurückliegenden Arzneimittelaufnahme (unter Berücksichtigung der Angaben mancher Fachinformationen) keine nähere Spezifikation der Zielgruppe.

Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch bieten einen Einstieg in ein Beratungsgespräch bzw. geben sich zu erkennen, indem sie

- es offen ansprechen,
- sich über mögliche Nebenwirkungen eines Medikaments auf die männliche Fertilität/Sexualefunktion erkundigen,
- oder fertilitätsfördernde Präparate bzw. Nahrungsergänzungsmittel, wie z. B. Orthomol® fertil kaufen.

Ein grundsätzliches Ansprechen der Patienten auf eine mögliche Beeinträchtigung der Spermienqualität auf Grund der Einnahme eines potentiell schädlichen Medikaments ist schwierig und sollte nur nach sorgfältigem Abwägen des „Nutzen-Risiko-Verhältnisses“ erfolgen (Ist mir der Patient bekannt? Kann ich davon ausgehen, dass er z. Zt. Kinder zeugen möchte?).

Patienten, die beraten werden möchten, werden, sofern es der Betrieb zulässt, in die Beratungsecke gebeten, um mit ihnen in Ruhe über dieses sensible Thema zu sprechen. Ist eine sofortige Beratung durch einen Apotheker/eine Apothekerin nicht möglich, wird die Telefonnummer des Patienten notiert, um das Einführungsgespräch bei einem weiteren Termin oder telefonisch durchzuführen.

## **2.2. Ablauf der Beratung**

### **2.2.1 Einführungsgespräch**

Das Patientengespräch sollte nur von entsprechend geschulten Apothekern durchgeführt werden. So ist es möglich, alle nötigen Informationen möglichst in einem Gespräch abzufragen und auf Patientenfragen adäquat reagieren zu können.

In diesem Gespräch wird der Patient über den Ablauf der Beratung aufgeklärt. Die grundlegenden Erkenntnisse werden mit Hilfe eines Fragebogens festgehalten (s. Anlage 2). Mit Unterzeichnung des Fragebogens erklären sich die Patienten mit der Speicherung ihrer Daten einverstanden. Auf Wunsch können die Patienten den Fragebogen auch zu Hause vervollständigen und persönlich zurückbringen oder per E-Mail schicken. Dies erhöht die Richtigkeit der Angaben zu möglichen urologischen Untersuchungen und eingenommenen Wirkstoffen.

### **2.2.2 Recherche und Dokumentation**

Die vom Patienten angegebenen Arzneimittel werden hinsichtlich ihres potenziell kritischen Einflusses auf die Fertilität überprüft. Angaben wie Hinweise auf mutagenes Potential werden zusätzlich erfasst. Diese Überprüfung erfolgt auf Basis der Fachinformation [11], unter Zuhilfenahme nationaler und internationaler Datenbanken der Arzneimittelinformation (z.B. Facts & Comparisons® e-Answers [12], soweit zugänglich) bis hin zur ausführlichen Literaturrecherche mithilfe von MEDLINE (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) oder google scholar (<https://scholar.google.de/>). Das Ergebnis der Recherche wird schriftlich festgehalten (ausführliches Rechercheergebnis s. Anlage 3) und von einem Apotheker gegengelesen. Soweit möglich, werden Umstellungsempfehlungen gegeben.

### **2.2.3 Abschlussgespräch**

Nach Abschluss der Recherche wird der Patient telefonisch kontaktiert und das Ergebnis am Telefon oder, wenn gewünscht, im persönlichen Gespräch mit ihm besprochen. Auf Wunsch der Patienten wird ein ihn behandelnder Arzt kontaktiert um ihm das Ergebnis der Recherche mitzuteilen.

Im Zuge des Gesprächs wird der Patient befragt, ob er bereit gewesen wäre für diese Zusatzleistung zu zahlen und wenn ja, was er dafür bezahlt hätte.

## 2.3 Patienten mit Arzneimittelleinnahme und unerfülltem Kinderwunsch

### 2.3.1 Allgemeines

Im Projektzeitraum von 01.10.2017 bis 30.04.2018 wurden 6 Patienten beraten.

Nr.	Alter	Grunderkrankung	Medikation	KiWu seit > 1Jahr?	Urologische Betreuung
1	35	Epilepsie	Levetiracetam	Nein	Nein
2	39	Hypertonie	Bisoprolol	Ja (2 Jahre)	Nein
3	33	Haarausfall	Finasterid 1mg	Nein	Nein
4	38	Epilepsie	Valproat Quetiapin Venlafaxin	Ja (3 Jahre)	Nein
5	36	Gelenkschmerzen Allergie	Ibuprofen Cetirizin	Ja (1,5 Jahre)	Nein
6	45	Unerfüllter Kinderwunsch	Testosteron	Ja (10 Jahre)	Ja

Tab. 1: Patienten mit Arzneimittelleinnahme und unerfülltem Kinderwunsch

Die Patienten waren durchschnittlich 37,7 Jahre alt. Drei der Patienten (Nr. 2, 4 und 5) haben von sich aus von ihrem unerfüllten Kinderwunsch erzählt, die anderen Patienten wurden auf Grund ihrer Medikation (Nr. 3 und 6) bzw. ihres Zusatzeinkaufes (Nr. 1, Orthomol® fertil) vom pharmazeutischen Personal angesprochen.

Bei vier Patienten (Nr. 2, 4, 5 und 6) lag der unerfüllte Kinderwunsch seit mehr als einem Jahr vor, durchschnittlich 4,1 Jahre. Nur ein Patient befand sich deswegen in urologischer Betreuung (Nr. 6).

Nur ein Patient (Nr. 5) hat bereits ein Kind (sekundäre Infertilität), die anderen Patienten haben bisher keine Kinder gezeugt (primäre Infertilität).



### 2.3.2 Zusammenfassung der Rechercheergebnisse

Mit den Patienten wurden die folgenden Rechercheergebnisse besprochen:

- **Patient 1: Levetiracetam**

KiWu < 1 Jahr ≠ Infertilität

Widersprüchliche Daten zur Spermienmotilität → urologische Beratung und Erstellung eines SpermioGRAMMS sinnvoll wenn unerfüllter KiWu > 1 Jahr

In tierexperimentellen Studien konnte kein Einfluss auf die Fertilität festgestellt werden

kein mutagenes Risiko bekannt

evtl. Beeinträchtigung der Fertilität durch Grunderkrankung

→ Therapie kann weitergeführt werden, ein Einfluss auf die Fertilität ist nicht zu erwarten

- **Patient 2: Bisoprolol**

Patient äußerte im Gespräch v. a. erektile Dysfunktion (ED) als Problem, dadurch kein regelmäßiger Geschlechtsverkehr (GV) möglich

ED bekannte UAW von  $\beta$ -Blockern

→ Rücksprache mit behandelndem Hausarzt, ob Wechsel auf anderes Antihypertensivum geringerer UAW auf erektile Funktion möglich ist (z.B. ACE-Hemmer); kein eigenständiges Absetzen, da Grunderkrankung behandlungsbedürftig ist

→ Urologische Beratung empfohlen

- **Patient 3: Finasterid**

KiWu < 1 Jahr ≠ Infertilität, Patient nimmt Finasterid, aber bereits seit 5 Jahren Finasterid hat einen negativen Einfluss auf die Spermienmotilität, was die Fertilität reduzieren kann

→ Sollte der unerfüllte KiWu länger als 1 Jahr andauern, bitte Konsultation eines Urologen + Erstellung eines SpermioGRAMMS

→ wenn möglich, Einnahme von Finasterid pausieren

- **Patient Nr. 4: Valproat, Quetiapin und Venlafaxin**

Patient nach vielen Umstellungen gut auf Medikation eingestellt

Beeinträchtigung der Spermienqualität durch Valproat ist sehr wahrscheinlich

Quetiapin und Venlafaxin beeinträchtigen eher die sexuelle Funktion, hier bitte

Prolaktin- und TSH-Spiegel beobachten

Beeinträchtigung der Spermienqualität durch Venlafaxin ist nicht auszuschließen

evtl. Beeinträchtigung der Fertilität durch Grunderkrankung

→ Therapieumstellung schwierig, da gute Einstellung und wenig UAW bzgl. sexueller Dysfunktion

→ urologische Beratung mit Erstellung eines Spermioграмms empfohlen (ausführliches Rechercheergebnis als Bearbeitungsbeispiel s. Anhang 3)

- **Patient Nr. 5: Ibuprofen, Cetirizin**

Sekundäre Infertilität, Patient konnte bereits ein erstes Kind zeugen

Einnahme von Cetirizin bereits seit vielen Jahren zur Heuschnupfenzeit (Mai-August), Ibuprofen in Phasen in Hochdosis (1200-1800mg/d) seit 2 Jahren

Widersprüchliche Daten zu beiden Arzneistoffen, eine Beeinträchtigung der Fertilität ist auf Grund der Literaturdaten möglich

Auch die Grunderkrankungen (Entzündung, Allergie) werden mit einer reduzierten Fertilität in Verbindung gebracht und müssen behandelt werden

→ urologische Beratung mit Erstellung eines Spermioграмms empfohlen, beide Arzneistoffe werden mit einer Reduktion der Spermienmotilität in Verbindung gebracht

→ Umstellung des Ibuprofens auf Nicht-NSAR möglich?

- **Patient Nr. 6: Testosteron**

Exogen zugeführtes Testosteron ist kontraindiziert bei unerfülltem Kinderwunsch!

→ liegt keine Grunderkrankung vor, die den Einsatz des Testosterons rechtfertigt, sollte das Testosteron abgesetzt werden

### 2.3.3 Vergütung der Beratung

Die Patienten wurden nach dem Abschlussgespräch gefragt, ob sie für die Beratung bezahlen würden. Alle Patienten, auch die mit unerfülltem Kinderwunsch < 1 Jahr, beantworteten diese Frage mit „ja“.

Die Patienten wurden gefragt, was sie bereit gewesen wären für diese Beratung (enthält Einführungsgespräch, Recherche und Abschlussgespräch) zu bezahlen:

< 50 €: 1 Patient (Nr. 2)

50 - 100 €: 4 Patienten (Nr. 1,3,4,5)

> 100 €: 1 Patient (Nr. 6)

Eine Vergütung nach zeitlichem Aufwand für die Recherche (Berechnung z. B. über den LeiKa - <https://www.abda.de/fuer-apotheker/leika/>), ohne vorher zu wissen was man am Ende bezahlt, lehnten alle Patienten ab. Eine Staffelung nach Anzahl der eingenommenen Arzneistoffe hielten 5 von 6 Patienten (Nr. 1, 3, 4, 5 und 6) für die beste Lösung.

### 3. Zusammenfassung

Das Projekt zeigt, dass die Identifikation und Beratung von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch und Arzneimittelleinnahme in der öffentlichen Apotheke durchaus realisierbar ist. Es besteht ein Beratungsbedarf, auch wenn es ein Nischenthema ist.

Folgende Punkte sind vor bzw. bei der Implementierung zu berücksichtigen:

- Eine ausführliche Literaturrecherche ist Basis einer jeden Beratung. Ein DocCheck-Passwort sollte vorliegen, um Zugang zur Fachinfo-Homepage zu haben. Zugänge zu Datenbanken wie z.B. Facts & Comparisons® e-Answers wären wünschenswert, diese sind aber wie in diesem Fall mit 799 \$ nicht für jede Apotheke erforderlich [13]. Eine qualitativ hochwertige Beratung ist mit der Fachinformation unter Zuhilfenahme von Primärliteratur möglich.
- Potentielle Patienten zu identifizieren ist schwierig, wenn sie es nicht selbst ansprechen. Da Patienten bei einer Arzneimitteltherapie aber möglicherweise keine UAW diesbezüglich vermuten, sprechen sie es auch nicht an. Eine Möglichkeit wäre, diese Beratung gezielt im Internet auf der Homepage der

Apotheke oder mit Flyern auch mit einer Kontaktmailadresse zu bewerben. So können die Patienten ohne Scham direkt das Beratungsangebot nutzen. Ein persönliches Gespräch wäre zur Aufnahme aber trotzdem sinnvoll.

- Um eine möglichst umfassende Beratung bieten zu können, ist es wichtig, möglichst viele Details in einem ersten Gespräch zu erfahren, um einordnen zu können wie groß der mögliche Einfluss durch das eingenommene Arzneimittel wirklich ist. Liegen Grunderkrankungen vor? Seit wann nimmt der Patient das Medikament? Ist er in urologischer Betreuung? Liegt regelmäßiger GV vor? Ein Arzneimittel kann ein mögliches Risiko darstellen, es muss aber der Gesamtzusammenhang und jeder Patient individuell betrachtet werden.
- Die Ergebnisse sind für die Patienten schwierig einzuordnen. An die Beratung knüpfen sich Hoffnungen, die man auf Grund zu vager Daten evtl. nicht erfüllen kann. Dies muss den Patienten im ersten Gespräch vermittelt werden.
- Die Einordnung des Risikos durch ein Arzneimittel ist schwierig, wenn man keine genauen Daten zu Blutwerten oder Ergebnisse von Spermogrammen zur Verfügung hat. Deswegen wäre es hier sinnvoll, mit Urologen zusammenzuarbeiten, die die Diagnostik übernehmen würden. So könnte man möglicherweise einen direkten Einfluss eines Arzneimittels auf die Spermienqualität feststellen.
- Auch wenn die Beratung für die Patienten möglicherweise zu vage ist, muss sie vergütet werden. Im Rahmen der Projektarbeit wurde die Beratung kostenlos angeboten. Da mit der Beratung und Recherche aber möglicherweise ein großer zeitlicher Aufwand verbunden ist, sollte es nicht kostenlos bleiben. Auf Grund der Rücksprache mit den Patienten wäre eine Vergütung nach Anzahl der Arzneistoffe anzustreben. Dies könnte wie folgt aussehen:

Einführungsgespräch ca. 20 Minuten: 20 €

Recherche: 15 € je Arzneistoff

Abschlussgespräch ca. 15 Minuten: 15 €

Im Fall der im Rahmen der Projektarbeit betreuten Patienten würde es sich also auf 50 - 80 € belaufen, eine Vergütung, mit der alle Patienten einverstanden gewesen wären.

- Je mehr Erfahrung, desto schneller die Einordnung der Arzneistoffe in den Gesamtzusammenhang, desto schneller die Recherche und desto mehr Ertrag. Dieses ganze Projekt lebt von und mit der Erfahrung. Die Schulung der Mitarbeiter ist sinnvoll und wichtig, um sie zu sensibilisieren und die Patienten zu erkennen. Die Gesprächsführung und die Recherche muss schnell aber gründlich erfolgen, um das Vergütungsmodell auch rechtfertigen zu können.

Seitdem ich in der Arzneimittelinformation der Krankenhausapotheke (Kooperation Apotheke & Urologische Klinik, Klinikum Großhadern, LMU) mit diesem Thema in Kontakt kam, ist es eine Herzensangelegenheit für mich. Es sind viele andrologische Risikofaktoren bekannt, die die männliche Fertilität beeinträchtigen können. Arzneimittel werden häufig weder vom Patienten noch vom Arzt als mögliche Risikofaktoren wahrgenommen. Patienten, die unter einem unerfüllten Kinderwunsch leiden, sind dankbare Patienten, die froh sind, wenn sie eine umfassende Beratung erfahren, die alle möglichen Risikofaktoren abdeckt. Auch wenn die Klientel klein zu sein scheint, ist es ein Thema, das in der heutigen Gesellschaft immer mehr an Aktualität gewinnt. Und mit jedem Patienten, dem so geholfen wird, wird das Berufsbild des Apothekers gestärkt.

## Literaturverzeichnis

- [1] 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.  
<https://www.berlin-institut.org/publikationen/studien/ungewollt-kinderlos.html>  
letzter Zugriff: 10/2019
- [2] World Health Organization. Infertility definitions and terminology.  
<http://www.who.int/reproductivehealth/topics/infertility/definitions/en/>  
letzter Zugriff: 10/2019
- [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] Irvine DS. Epidemiology and aetiology of male infertility. Human reproduction. 1998;13:33-44
- [5] Poppe K, Glinöer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy. Human reproduction update. 2003;9:149-61
- [6] Sigman M. Medications that impair male fertility. srm. 2007;5:11-6
- [7] Pompe SV, Strobach D, Stief CG, Becker AJ, Trottman 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] Pompe SV. Der Einfluss von Arzneimitteln auf die männliche Fertilität. Dissertation, LMU München: Medizinische Fakultät, 2017.  
<https://edoc.ub.uni-muenchen.de/22291/>  
letzter Zugriff: 10/2019
- [9] Statistisches Landesamt Baden-Württemberg. "Späte Vaterschaft" liegt im Trend. Stuttgart, 2014.  
<http://www.statistik-bw.de/Pressemitt/2014048.asp>  
letzter Zugriff: 05/2018
- [10] 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/anzneimittelgebrauch.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/anzneimittelgebrauch.pdf?__blob=publicationFile)

letzter Zugriff: 10/2019

[11] 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.

[12] Facts & Comparisons® eAnswers (online database), Wolters Kluwer Health, Inc., St. Louis, USA.

<http://www.wolterskluwer CDI.com/facts-comparisons-online/>

[13] Facts & Comparisons® eAnswers (online database), Wolters Kluwer Health, Inc., St. Louis, USA.

<https://www.wolterskluwer CDI.com/markets/pharmacists/retail/international/>

letzter Zugriff: 10/2019

## **Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die bei der Bayerischen Landesapothekerkammer eingereichte Projektarbeit mit dem Titel "Pharmazeutische Betreuung von männlichen Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch und Arzneimittelleinnahme - Notwendigkeit und Realisierbarkeit in der öffentlichen Apotheke" selbst angefertigt habe.

Alle von mir benutzten Quellen zur Anfertigung der Arbeit wurden im Literaturverzeichnis angegeben.

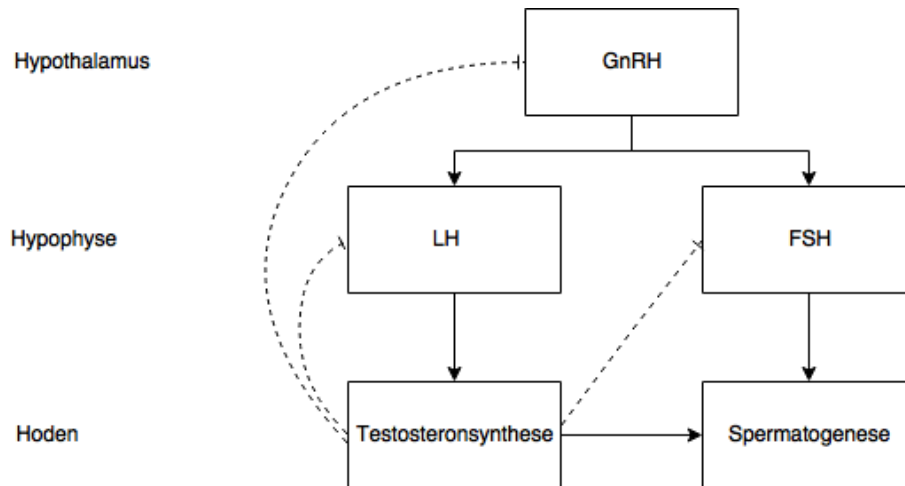
Stadtbergen, den 10. Oktober 2019

Dr. Sina Pompe



## Anhang 1

**Abb. 1: Hormonelle Steuerung der Hodenfunktion** (modifiziert nach Nieschlag et al. (2009) [3])



Das hypothalamische gonadotropin-freisetzende 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].

## Anhang 2 – Fragebogen

### Fragebogen zur Beurteilung der Fertilitätsbeeinträchtigung durch Arzneimitteleinnahme

Name, Vorname:

Geburtsdatum:

Größe: ..... [cm]                      Gewicht: ..... [kg]

Wurde ein SpermioGramme erstellt?                       ja                       nein

Falls ja: wie häufig? Wann? Wie lautete das Ergebnis? .....

.....

Befindet sich Ihre Partnerin in Behandlung?                       ja                       nein

Wurden urologische Eingriffe bei Ihnen durchgeführt?                       ja                       nein

Falls ja: Was wurde wann durchgeführt? .....

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

.....

.....

Leiden Sie an **Nieren**funktionsstörungen?                       ja                       nein

Leiden Sie an **Leber**funktionsstörungen?                       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? .....

**Angaben zur Arzneimitteleinnahme**

Bitte führen Sie <b>alle Medikamente</b> , die Sie <b>regelmäßig</b> oder <b>bei Bedarf</b> 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: Bisoprolol 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.				

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 <b>ohne Rezept</b> in Ihrer <b>Apotheke</b> oder in einem <b>Drogeriemarkt</b> 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.			

Gibt es zusätzliche Anmerkungen? .....

Meine Daten dürfen in anonymisierter Form für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden:

- ja                     
  nein

Datum, Unterschrift: .....

## **Anhang 3 – Ausführliche Bearbeitung eines Patientenfalls**

### **Können Valproat, Quetiapin oder Venlafaxin die Spermienqualität beeinträchtigen?**

#### **Valproat**

FI Ergenyl® chrono 300 mg/500 mg [Stand 03/2015]

- 4.6 Fertilität: Die Verabreichung von Valproat kann auch die Fruchtbarkeit bei Männern beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.8). Aus Fallberichten geht hervor, dass die Fertilitätsstörungen nach dem Absetzen der Behandlung reversibel sind
- 4.8 Nebenwirkungen:  
Selten: Unfruchtbarkeit bei Männern, erhöhte Testosteronspiegel
- 5.3: Chronische Toxizität  
In Untersuchungen zur chronischen Toxizität wurden bei Dosierungen ab 250 mg/kg bei Ratten und ab 90 mg/kg bei Hunden eine Atrophie der Hoden (Degeneration des Ductus deferens und eine insuffiziente Spermatogenese) und Prostataveränderungen festgestellt
- Präklinische Daten zur Reproduktionstoxizität bei Männern werden nicht gegeben
- Mutagenitätstests an Bakterien sowie an Ratten und Mäusen verliefen negativ.

Schon ältere Fallberichte von Curtis (1994), Yerby (1999) und Hayashi (2005) beschreiben einen unerfüllten Kinderwunsch und eine eingeschränkte Spermienqualität unter Valproat-Therapie. Nach Umstellen der Therapie auf Felbamat, Carbamazepin oder Phenytoin verbesserte sich die Spermienqualität und der Kinderwunsch erfüllte sich.

Aktuelle Arbeiten bestätigen die Beeinträchtigung der Spermienqualität durch Valproat (Kose-Ozlece 2015, Hamed 2015, Aldemir 2009/2012).

Allerdings kann auch die Grunderkrankung selbst (wie z.B. Epilepsie) eine Beeinträchtigung der Spermienqualität hervorrufen.

#### **Quetiapin**

FI Seroquel® Filmtabletten [Stand 09/2015]

- 4.6 Fertilität: Die Auswirkungen von Quetiapin auf die menschliche Fertilität wurden nicht untersucht. Auswirkungen in Bezug auf erhöhte Prolaktinspiegel wurden bei Ratten beobachtet, obgleich diese nicht direkt relevant für den Menschen sind (siehe Abschnitt 5.3).
- 4.8 Nebenwirkungen: gelegentlich sexuelle Dysfunktion, selten Priapismus

- 5.3 Reproduktionstoxizität: In einer Fertilitätsstudie an Ratten wurden eine marginal reduzierte Fruchtbarkeit beim Männchen sowie beobachtet. Diese Wirkung ist auf die erhöhten Prolaktinspiegel zurückzuführen. Sie sind aufgrund der Speziesunterschiede in Bezug auf die hormonelle Reproduktionskontrolle für den Menschen nicht direkt relevant.
- 5.3 Mutagenität: In einer Reihe von In-vitro- und In-vivo-Genotoxizitätsstudien ergab sich kein Hinweis auf eine Genotoxizität.

#### Facts & Comparisons quetiapine [Stand 04/2015]

- Kann eine Hypothyreose verursachen. Eine Hypothyreose kann eine reduzierte Spermienqualität und eine eingeschränkte Fertilität bedingen [Krassas 2004]
- Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit <1% bzw. Berichte nach Zulassung/Fallberichte:  
Abnormale Ejakulation, Impotenz, Orchitis, Priapismus

Yang 2006: Quetiapin wird eher eine Prolaktin-ausgleichende Wirkung zugeschrieben und wird deswegen bei Patienten eingesetzt, die auf Grund eines erhöhten Prolaktinspiegels von einer sexuellen Dysfunktion betroffen sind.

#### **Venlafaxin**

#### FI Trevilor® retard 37,5/75/150 mg Hartkapseln, retardiert [Stand 11/2015]

- 4.6 Fertilität: Eine reduzierte Fruchtbarkeit wurde in einer Studie beobachtet, in der männlichen und weiblichen Ratten O-Desmethyl-Venlafaxin verabreicht wurde. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).
- 4.8 Nebenwirkungen:  
Häufig: Ejakulationsstörungen, erektile Dysfunktion, Anorgasmie, Libidoabnahme  
Nicht bekannt: Prolaktinspiegelerhöhung
- 5.3 Reproduktionstoxizität: Eine reduzierte Fruchtbarkeit wurde in einer Studie beobachtet, in der männliche und weibliche Ratten ODV exponiert wurden. Diese Exposition entsprach etwa dem 1- bis 2-Fachen einer Venlafaxin-Dosis von 375mg/Tag beim Menschen. Die Bedeutung dieses Ergebnisses für den Menschen ist nicht bekannt.
- 5.3 Mutagenität: Venlafaxin erwies sich in verschiedenen In-vitro- und In-vivo-Tests als nicht mutagen.

#### Facts & comparisons venlafaxine [Stand 03/2015]

- Kann eine Sexuelle Dysfunktion hervorrufen oder verschlimmern

- Nebenwirkungen:  
3-8% reduzierte Libido (vs.  $\leq 2\%$  Placebo)  
4-6% Impotenz  
Ohne Häufigkeit: abnormale Ejakulation
- Nebenwirkungen mit einer Häufigkeit  $< 1\%$  bzw. Berichte nach Zulassung/Fallberichte:  
Gynäkomastie, Hypothyreose, erhöhte Prolaktinspiegel, verlängerte Erektion

Tanrikut 2006:

Case-Report: Nekrozoospermie unter Bupropion + Venlafaxin. Normozoospermie nach Absetzen der Medikation.

Yang 2006:

Obwohl Venlafaxin als SNRI nicht den SSRIs zuzuordnen ist, sind die Nebenwirkungen sehr ähnlich. Im Vergleich zu anderen SSRIs waren Patienten unter Venlafaxin-Therapie am häufigsten von Nebenwirkungen in Bezug auf die Sexualität betroffen (38 vs. 20%).

PhVWP monthly report on safety concerns der EMA [04/2012]:

Auf Grundlage der Arbeiten von Tanrikut und Safarinejad bezüglich der Beeinträchtigung der Spermienqualität unter SSRI-Einnahme gab die EMA eine Warnung heraus. Die Fachinformationen von Citalopram, Escitalopram, Fluoxetin, Fluvoxamin, Paroxetin und Sertralin mussten einen entsprechenden Hinweis aufnehmen.

SNRIs wie Venlafaxin werden hier nicht genannt. Auf Grund des ähnlichen Nebenwirkungspotenzials kann eine entsprechende Beeinträchtigung (s. Tanrikut) nicht ausgeschlossen werden.

### **Fazit:**

Eine Beeinträchtigung der Spermienqualität durch Valproat ist sehr wahrscheinlich. Quetiapin und Venlafaxin beeinträchtigen eher die sexuelle Funktion. In diesem Zusammenhang sollte vor allem auf einen normalen Prolaktin- und TSH-Spiegel geachtet werden. Eine Beeinträchtigung der Spermienqualität durch Venlafaxin ist nicht auszuschließen.

### **Literatur:**

- Fachinformation. BPI Service GmbH.
- Facts & Comparisons® eAnswers (online database), Wolters Kluwer Health, Inc., St. Louis. Available from: <http://www.wolterskluwer CDI.com/facts-comparisons-online/>.

- Curtis VL, Oelberg DG, Willmore LJ. Infertility secondary to valproate. *Journal of Epilepsy*. 1994;7(4):259-61
- Yerby MS, McCoy GB. Male infertility: possible association with valproate exposure. *Epilepsia*. 1999;40(4):520-1
- Hayashi T, Yoshida S, Yoshinaga A, Ohno R, Ishii N, Yamada T. Improvement of oligoasthenozoospermia in epileptic patients on switching anti-epilepsy medication from sodium valproate to phenytoin. *Scandinavian journal of urology and nephrology*. 2005;39(5):431-2
- Kose-Ozlece H, Ilik F, Cecen K, Huseyinoglu N, Serim A. Alterations in semen parameters in men with epilepsy treated with valproate. *Iranian journal of neurology*. 2015 Jul 6;14(3):164-7
- Hamed SA, Moussa EM, Tohamy AM, Mohamed KO, Mohamad ME, Sherif TM, et al. Seminal fluid analysis and testicular volume in adults with epilepsy receiving valproate. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2015 Mar;22(3):508-12
- Aldemir E, Arici S, Umul M, Ozturk U, Aydin HH, Celebisoy M, et al. Abnormal semen parameters in bipolar men treated with valproate. *Turk psikiyatri dergisi = Turkish journal of psychiatry*. 2012 Summer;23(2):145-6
- Aldemir E, Akdeniz F. Effects of valproate on male reproductive functions. *Turk J Psychiatry*. 2009;20:376-84
- Yang B, Donatucci C. Drugs That Affect Male Sexual Function. In: Mulcahy J, editor. *Male Sexual Function. Current Clinical Urology: Humana Press*; 2006. p. 155-93
- Tanrikut C, Schlegel PN. Antidepressant-associated changes in semen parameters. *Urology*. 2007;69(1):185.e5-.e7.
- Safarinejad MR. Sperm DNA damage and semen quality impairment after treatment with selective serotonin reuptake inhibitors detected using semen analysis and sperm chromatin structure assay. *J Urol*. 2008 Nov;180(5):2124-8
- EMA PhVWP Monthly report on safety concerns, guidelines and general matters, March 2012 - Issue number: 1203: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/04/WC500124972.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/04/WC500124972.pdf)