

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Zytostatika // Cytostatics

Weberschock T, Ochsendorf F

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2020; 17 (4), 161-163

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

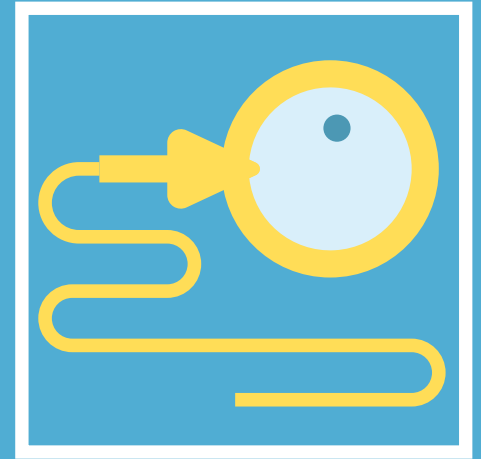
Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

SAVE THE DATE

10. DVR-KONGRESS

20.09.-22.09.2023



World Conference Center **BONN**

Prof. Dr. med. Jean-Pierre Allam
PD Dr. rer. nat. Verena Nordhoff
Prof. Dr. med. Nicole Sanger

BACK TO THE FUTURE

Zytostatika

T. Weberschock^{1,2}, F. Ochsendorf¹

Die männliche Fertilität wird durch eine Vielzahl von Zytostatika negativ beeinflusst. Effekte auf die Spermio-genese können passager oder permanent sein. Dies wird insbesondere durch die höheren erreichten Raten an Langzeitremissionen für die weitere Lebensplanung der mit diesen Substanzen behandelten Männer relevant. Die Beratungssituation gestaltet sich aufgrund der zunehmenden Zahl und Kombinationen an Präparaten sowie häufig lückenhaften Datenlage schwierig, weswegen erste Strategien für eine eigene problembasierte Evidenz-recherche dargestellt werden.

Schlüsselwörter: Fertilität, Krebs, Andrologie, Onkologie, Dermatologie

Cytostatics. Male fertility is negatively affected by a large number of cytostatics. Effects on spermiogenesis can be temporary or permanent. This is particularly relevant for the further life planning of the men treated with these substances because of the higher rates of long-term remissions achieved. The counseling situation is difficult due to the increasing number and combinations of preparations as well as the often incomplete data situation, which is why first strategies for your own problem-based evidence research are presented. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2020; 17 (4): 161–3.**

Key words: fertility, cancer, andrology, oncology, dermatology

■ Begriffsbestimmung und Entwicklung

Der Begriff „Zytostatika“ steht für eine Reihe von Substanzen und Substanzgruppen. Sie unterscheiden sich sowohl strukturell als auch in ihrer Wirkungsweise. Zusammengefasst werden sie aufgrund ihres zytotoxischen Charakters, welcher dazu führt, dass das Zellwachstum deutlich verlangsamt oder verhindert wird [1]. Der Fokus liegt auf der Inhibition der Zellteilung, weswegen diese Medikamentengruppe besonders häufig bei malignen Erkrankungen eingesetzt wird. Zusätzlich werden diese Substanzen aber auch für proliferative Systemerkrankungen wie die Polyzythämie verwendet. Der Begriff „Chemotherapie“ bezeichnet in diesem Zusammenhang unscharf und nicht ganz richtig im allgemeinen Sprachgebrauch lediglich die Behandlung von malignen Tumorzellen im Körper mit Zytostatika [1]. Die aktuell häufiger verwendeten Biologika, beispielsweise zur Aufhebung der Blockade der lymphozytären Immunantwort durch maligne Zellen wie PD1- oder CTLA4-Antagonisten, fallen im Sprachgebrauch nicht unter den Begriff Chemotherapie und sind definitionsgemäß auch keine Zytostatika.

Die modernen Zytostatika basieren auf Erkenntnissen zu den Schwefel-Lost-Verbindungen, die als Kampfstoffe im

Rahmen des 1. Weltkriegs von Lommel und Steinkopf in Deutschland entwickelt wurden [2]. Während des 2. Weltkriegs gelang es US-amerikanischen Forschern erstmals, die weniger toxischen, weiterentwickelten Stickstoff-Lost-Verbindungen als Zytostatika erfolgreich therapeutisch einzusetzen, und zwar zur Behandlung von Leukämien [3]. Mechlorethamin ist seitdem Teil des onkologischen Behandlungsspektrums vor allem im amerikanischen Raum. In Deutschland ist seit 2017 eine topische Anwendung des Wirkstoffes unter dem Wirkstoffnamen Chlormethin zur Behandlung der Mycosis fungoides zugelassen.

■ Bedeutung für die männliche Fertilität

Bei seit Jahrzehnten steigendem Anteil an Patienten in Langzeitremission nach onkologischen Therapien tritt vermehrt die Lebensplanung nach der Erkrankung in den Fokus der Behandlungen [4]. Bereits männliche Jugendliche mit Krebserkrankungen identifizieren „Kinder haben“ als eines der 3 wichtigsten eigenen Lebensziele [5]. Demgegenüber haben jedoch viele der aktuell therapeutisch eingesetzten Zytostatika aufgrund ihrer proliferationshemmenden und zytotoxischen Eigenschaften eine fertilitätseinschränkende Wirkung durch Hemmung der Spermato-genese/Spermio-genese und/oder eine Zerstörung von

Spermien oder – relevanter – der Spermato-genen. Zudem sind für bestimmte Therapieindikationen mutagene Effekte auf Spermien beschrieben, die in der Konsequenz dazu führen, eine Konzeption oder Kryokonservierung unter oder bis 6 Monate nach den Behandlungen nicht zu empfehlen [6, 7]. Während die passageren Effekte auf die Spermato-genese/Spermio-genese in aller Regel toleriert werden, sind die langfristigen Einschränkungen insbesondere bei kompletter Zerstörung der Spermato-genen für die Patienten schwieriger zu akzeptieren. Es resultiert oft eine anhaltende und irreversible Azoospermie, die es den Männern unmöglich macht, zukünftig biologischer Vater zu werden.

■ Informationen für den Beratungsanlass

Insbesondere das seit 1981 verfügbare Cyclophosphamid, oder genauer sein wirksamer Bestandteil, das Phosphoramid-Lost, ist bekannt für die nachhaltigen Effekte auf die männliche Fertilität und stellt sozusagen die Standardsubstanz in diesem Kontext dar [3]. Darüber hinaus ist eine ganze Reihe an Substanzen mit unterschiedlich ausgeprägtem Effekt auf die Spermato-genese/Spermio-genese seit vielen Jahren bekannt (Tab. 1) [8]. Krause hat in seinem 2008 veröffentlichten Buch „Drugs Compromising Male Sexual Health“ zu insgesamt ca. 500 be-

Eingegangen am 5. Mai 2020, angenommen am 12. Juli 2020 (verantwortlicher Rubrikherausgeber: F.-M. Köhn, München)

Aus der ¹Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Frankfurt, Frankfurt/Main, und der ²Arbeitsgruppe EbM Frankfurt, Institut für Allgemeinmedizin, Goethe-Universität Frankfurt, Frankfurt/Main

Korrespondenzadresse: PD Dr. Tobias Weberschock, MSc (Epi), Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum, D-60590 Frankfurt/M, Theodor-Stern-Kai 7; E-Mail: Tobias.Weberschock@kgu.de.

Tabelle 1: Bekannte Zytostatika mit Schädigung der männlichen Fertilität. Mod. nach [8].

Einfluss auf die männliche Fertilität	Zytostatikum
Anhaltende Azoospermie	Cyclophosphamid Chlorambucil Cisplatin Melphalan Procarbazin
Meist Kombinationstherapien mit prolongierter Azoospermie	Busulphan Ifosfamid, Tofosfamid Actinomycin D Nitrogen Mustard
Azoospermie nach Therapie im Kindesalter	Carmustin (Bis-Chlorethyl-Nitroso-Urea) Lomustin (Chlorethyl-Cyclohexyl-Nitroso-Urea)
Passage Azoospermie (außer in Kombination)	Adriamycin Thiotepa Cytosin Arabinosid Vinblastin
Passagere Azoospermie	Methotrexat

kannten Medikamenten die Datenlage zu Einfluss auf die Hodenfunktion, Erektion und Ejakulation zusammengefasst und bewertet [9].

Aufgrund der Unterschiede in der potenziellen Gefahr einer anhaltenden Azoospermie und der häufigen Anwendung verschiedener Zytostatika in Polychemotherapien wurde versucht, diese hinsichtlich ihres Einflusses vergleichbar zu machen. Mit der „cyclophosphamide equivalent dose“ CED wurden 8 häufig in Kombination verwendete Zytostatika anhand von Daten zu 214 männlichen Langzeitüberlebenden nach kindlichen Krebserkrankungen im Verhältnis zur fertilitätseinschränkender Potenz von Cyclophosphamid eingeordnet [10]. Dies ermöglicht, individuell gegebene Dosen der verschiedenen Präparate im Rahmen einer Behandlung in der CED als einen Wert zusammenzufassen. Obwohl das Vorhersagemodell mit Hilfe der CED für eine Zeugung gut ist, muss betont werden, dass der Testtrennwert (Cut-off) einen breiten Graubereich aufweist und eine Einschätzung der individuellen Situation unter Kenntnis der andrologischen Untersuchungsergebnisse inklusive eines Spermioграмms weiter unabdingbar bleibt [10, 11].

Eine weitere Herausforderung stellen die neuen onkologischen Therapieansätze dar. Aufgrund noch sehr neuer Wirkansätze sowie wenig Anwendungserfahrung lässt sich das fertilitätseinschränkende Potenzial für die zu behandelnden

Männer schwer abschätzen [12]. Obwohl aktuelle Übersichten helfen können, Einschätzungen vorzunehmen, bleiben in der konkreten Beratungssituation häufig Fragen übrig, die der rasch wachsenden Erkenntnislage und der Zunahme an neuen Wirkmechanismen geschuldet sind.

In den Fachinformationen zugelassener Präparate finden Sie wichtige Hinweise im Abschnitt 4.6 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“. Zum Teil wird hier auch explizit auf die männliche Seite der Reproduktion eingegangen. Zudem sollten die Kapitel 4.4. „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und 4.8. „Nebenwirkungen“ beachtet werden. Sind Präparate noch zu neu oder bleiben die Hinweise in den Fachinformationen vage oder fehlen, dann lohnt sich eine Suche in den elektronischen Medien entweder über die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA (<https://www.ema.europa.eu/en>) oder über Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). In Pubmed existiert für diese Zwecke der spezialisierte Suchfilter DART (Developmental and Reproductive Toxicology) und wird dem Suchterm oder dem Präparatenamen einfach angehängt mit „AND dart[sb]“.

■ Angebot fertilitätserhaltender Maßnahmen

Seit 2017 gilt für alle durch die Deutsche Krebsgesellschaft (DKG) zertifizierten onkologischen Zentren, dass bei Kontakt mit einem Patienten vor einer

fertilitätsreduzierenden Therapie und nicht abgeschlossener Familienplanung über fertilitätserhaltende Maßnahmen aufgeklärt werden soll [13]. Die aktuelle S2k-Leitlinie zum Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen formuliert gleichlautend [8]. Trotz der eindeutigen Empfehlungen erscheinen lokal und sicher international die Aufklärungsraten doch sehr zu variieren [14]. Dazu kommt, dass insbesondere in onkologischen Beratungssituationen die unterschiedlichen Risiken von Therapien für die Fertilität aufgrund der individuellen Suszeptibilität, der unterschiedlichen Dosen kombinierter Medikamente, der adjuvanten Behandlungen wie Bestrahlungen oder Operationen sowie der häufig mangelhaften Datenlage schwer abschätzbar sind.

In der klinischen Praxis empfehlen wir deshalb vor einer individuellen Risikoabschätzung die grundsätzliche Frage nach Kinderwunsch, sobald eine relevante Diagnose oder ein Stadium mit möglicherweise fertilitätseinschränkenden Behandlungen erreicht wird [12]. Wird diese bejaht, sollte andrologische Expertise mit onkologischen Erkrankungen und der Möglichkeit der Kryokonservierung für die weitere Planung angeboten werden.

Die gute Nachricht zum Schluss ist, dass nach der Veröffentlichung des Terminservice- und Versorgungsgesetzes am 10. Mai 2019 die gesetzlich versicherten Patienten nach §27a (4) Sozialgesetzbuch V (SGB V) bei medizinischer Notwendigkeit einer keimzellschädigenden Therapie Anspruch auf Kryokonservierung von Ei- oder Samenzellen oder von Keimzellgewebe haben [15]. Aktuell mit Stand 8. April 2020 läuft das Beratungsverfahren des Gemeinsamen Bundesausschusses mit aufschiebender Wirkung noch. Trotzdem kann man Versicherten

■ Relevanz für die Praxis

Aufgrund der geänderten Gesetzeslage wird die Spermienkryokonservierung vor fertilitätseinschränkenden Therapien zukünftig Kassenleistung.

Die möglichst evidenzbasierte Bewertung des fertilitätseinschränkenden Potentials individueller Zytostatikagaben ist deshalb wichtig.

empfehlen, die Kosten bei der gesetzlichen Krankenkasse einzureichen, allerdings aufgrund der laufenden Verhandlungen noch ohne Gewähr [15].

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

- Schäffler A. Pschyrembel online <https://www.pschyrembel.de> (last accessed on 22.4.2020).
- Rice P. Sulphur mustard injuries of the skin. Pathophysiology and management. *Toxicological reviews* 2003; 22: 111–8.
- Meyer U. Die Geschichte der Alkylanzien: „Die klinische Prüfung ist das entscheidende Terrain“. *Pharmazie in unserer Zeit* 2006; 35: 104–9.
- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – An update. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2016; 25: 16.
- Klosky JL, Simmons JL, Russell KM, et al. Fertility as a priority among at-risk adolescent males newly diagnosed with cancer and their parents. *Support Care Cancer* 2015; 23: 333–41.
- Martinez G, Walschaerts M, Le Mitouard M, et al. Impact of Hodgkin or non-Hodgkin lymphoma and their treatments on sperm aneuploidy: a prospective study by the French CECOS network. *Fertil Steril* 2017; 107: 341–50.
- Smit M, van Casteren NJ, Wildhagen MF, et al. Sperm DNA integrity in cancer patients before and after cytotoxic treatment. *Hum Reprod* 2010; 25: 1877–83.
- Dittrich R, Kliesch S, Schüring A, et al. Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen. Leitlinie der DGGG, DGU, DGRM (S2k-Level, AWMF-Registernummer 015/082, September 2017) 2017.
- Krause W. *Drugs compromising male sexual health*. Springer-Verlag, Berlin/Heidelberg/New York/Tokyo; 2008.
- Green DM, Liu W, Kutteh WH, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1215–23.
- Green DM, Nolan VG, Goodman PJ, et al. The cyclophosphamide equivalent dose as an approach for quantifying alkylating agent exposure: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer* 2014; 61: 53–67.
- Weberschock T, Grunewald S, Ochsendorf F. [Andrology in oncological diseases]. *Hautarzt* 2018; 69: 977–83.
- Deutsche Krebsgesellschaft: SOP Fertilitätserhalt <https://www.onkozert.de/informationen-zertifizierung/hinweise-downloads/sop-fertilitaetserhalt/> (last accessed on 8.4.2020).
- Valipour A, Osowski S, Rey J, Ochsendorf F, Weberschock T. Semen cryopreservation in adolescent and adult men undergoing fertility compromising cancer treatment: A systematic review. *Andrologia* 2019; 51: e13392.
- Gesetz für schnellere Termine und bessere Versorgung (Terminservice- und Versorgungsgesetz TSVG). *Bundesgesetzblatt* 2019; Teil I Nr. 18: 646–91.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)