

Medikamentöse

Therapieansätze zur

Behandlung der männlichen

Infertilität

Glander HJ, Paasch U

Grunewald S

Blickpunkt der Mann 2007; 5 (1)

19-24

Homepage:

www.kup.at/dermann

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

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

Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf
Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Medikamentöse Therapieansätze zur Behandlung der männlichen Infertilität

U. Paasch, S. Grunewald, H. J. Glander

Die kausale medikamentöse Therapie der männlichen Infertilität beschränkt sich bis dato auf umschriebene, mehrheitlich endokrinologisch definierte Erkrankungsformen und deren Korrektur. Etablierte Therapien sind hierbei die Testosteronersatztherapie bzw. die Applikation von Gonadotropinen. Sehr gut eingeführt und abgesichert ist die Behandlung der Hyperprolaktinämie. Zusätzlich lassen sich Infektionen einfach, sicher, effektiv und vor allem kausal therapieren. Aus der Erfahrung heraus werden zahlreiche Therapien mit dem Ziel der Beeinflussung einer gestörten Spermatogenese angeboten, deren tatsächlicher Wert meist nicht abschließend beurteilt werden kann, da keine suffiziente Datenlage existiert. Es bleibt im Einzelfall zu prüfen, welche der bekannten Behandlungsmöglichkeiten dem infertilen Mann sicher und effizient helfen könnte. Große Hoffnungen werden auf die molekularbiologischen Forschungen gesetzt, die vielleicht in Zukunft eine Restitution der gestörten Spermatogenese über gezielte Beeinflussung der parakrinen und juxtakrinen testikulären Signalwege ermöglichen werden.

*Treatment of male infertility is still an area under development. Beside causal treatment regimens of mostly endocrine disturbances there is a variety of concepts without definitive proof attempting to treat those conditions. While testosterone replacement therapy is well-established, the application of gonadotrophins seems to be a safe and effective treatment. There are also effective treatment options in cases of hyperprolactinemia. The cure of infections by antibiotics and antiinflammatory drugs is simple, efficient, safe, and causal. However, there is a variety of conditions of impaired spermatogenesis, which is difficult to treat. Among others, there are therapeutic regimens trying to target the spermatogenesis by antioxidatives, motility enhancers, supplements and others. The common cause while these indications are called empirical is the lack of robust data to confirm their efficacy. **Blickpunkt DER MANN 2007; 5 (1): 19–24.***

Die WHO rechnet ungeachtet der globalen Bevölkerungsexplosion pro Jahr weltweit mit einem Zuwachs von 2 Millionen infertilen Paaren. Für die Industrialisationen wird eine durchschnittliche Prävalenz der männlichen Infertilität von 14 % angenommen [1, 2]. Die alleinige oder partielle Verursachung durch den Mann ist in 50 % zu erwarten. Damit werden 7 % der Männer im Laufe ihres Lebens von einem Problem der Fertilität betroffen. Diese außerordentlich hohe Prävalenz liegt somit deutlich über der „Volkskrankheit“ Diabetes mellitus [3, 4].

Reflektiert wird die männliche Infertilität naturgemäß in einer fehlenden oder gestörten Spermatogenese. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und umfassen genetische Defekte, hormonelle Störungen, Immissions- und Emissionsstörungen, Infektionen neben äußeren Einflüssen wie Therapien anderer Erkrankungen (Pharmaka bzw. Bestrahlungen), sogenannte „Lifestyle-Faktoren“ (Genußgifte wie Tabak, Alkohol und Drogen). Während von außen einwirkende Faktoren zumindest im Ansatz gesteuert werden könnten, gestaltet sich die konservative medikamentöse Therapie der gestörten Spermatogenese nicht immer einfach.

Kausal etabliert sind auf diesem Gebiet die Hormonersatztherapien mit interessanten Neuentwicklungen für moderne Applikationswege, die Behandlung von Hyperprolaktinämien und Infektionen. Dagegen sind derzeit keine Optionen zur kausalen Therapie genetisch bedingter Störungen der Spermatogenese verfügbar. Daneben stehen einige Verfahren zur Verfügung, die zur direkten Beeinflussung einer gestörten Spermatogenese eingeführt wurden. Leider lassen sich für diese Therapieoptionen meist keine sicheren Erfolgsraten

angeben, so daß es sich bewährt, zwischen kausal begründbaren Therapieoptionen und sogenannten empirischen oder besser fraglich wirksamen Therapieansätzen zu unterscheiden.

Erstere Verfahren greifen selektiv bei einem aufgeklärten Pathomechanismus ein und bedürfen demzufolge der korrekten Diagnose. Leider können nicht alle Ursachen männlicher Infertilität einer eindeutigen Diagnose zugeordnet werden. Therapien solcher Zustände beruhen daher in der Regel auf Erfahrungen an kleinen Patientenkollektiven, ohne daß der genaue Wirkmechanismus detailliert aufgeklärt ist. Infolge der unscharfen Patientenselektion und des unbekanntes Wirkprinzips ist der Erfolg der Behandlung im einzelnen nicht vorherzusagen. Fehlt die Evidenz für Wirksamkeit und Heilerfolg, ist der Einsatz solcher Methoden als Heilversuch anzusehen.

Kausale Ansätze für eine medikamentöse Therapie

Humanes Choriongonadotropin

Humanes Choriongonadotropin (hCG) ist ein Polypeptid mit ähnlicher Wirkung auf den Organismus wie das körpereigene luteinisierende Hormon (LH) der Hypophyse, aber mit einer längeren biologischen Halbwertszeit. Es stimuliert die Leydigzellen im Hoden und damit die Testosteronsekretion. Indiziert ist es zur Therapie des hypogonadotropen (sekundären) Hypogonadismus, bei Kindern und Adoleszenten zur Therapie des Malescensus testis und der Pubertas tarda. Diagnostisch kann es zur Erfassung der Funktionsreserve der Leydigzellen eingesetzt werden. HCG kann intramuskulär zweimal pro Woche in Dosen von 1500–3500 IE injiziert werden. Das subkutan verabreichbare rekombinante hCG (Ovitrelle®) ist noch nicht für den Mann zugelassen. Nach mehreren Monaten stellt sich unter Therapie in der Regel bei funktionsfähigen Leydigzellen mit LH/hCG-Rezeptoren eine Normalisierung der Testosteronproduktion ein. Diese Therapie ist immer dann indiziert, wenn lediglich das Testosteron-

Aus dem Europäischen Ausbildungszentrum für Andrologie, Medizinische Fakultät der Universität Leipzig

Korrespondenzanschrift: PD Dr. med. habil. Uwe Paasch, Europäisches Ausbildungszentrum für Andrologie, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Leipzig AöR, D-04103 Leipzig, Philipp-Rosenthal-Straße 23–25, E-Mail: uwe.paasch@medizin.uni-leipzig.de

defizit ausgeglichen werden soll, aber kein Kinderwunsch besteht.

Humanes Menopausengonadotropin

Humanes Menopausengonadotropin ist ein aus dem Urin menopausaler Frauen gewonnenes Polypeptid, welches eine dem körpereigenen FSH (follikelstimulierendes Hormon) analoge Wirkung hat, aber auch LH-Aktivität aufweist. Damit eignet es sich zur Induktion der Spermatogenese bei hypogonadotropem Hypogonadismus. Besteht Kinderwunsch, wird nach einer erfolgreichen Induktion der Testosteronproduktion mit hCG auch humanes Menopausengonadotropin (hMG, 3× wöchentlich 75–150 IE) appliziert, um eine Induktion der Spermatogenese zu erreichen [5]. In über 90 % der Fälle soll eine Rekonstitution der Spermatogenese zu erwarten sein. Nach mehreren Monaten stellt sich unter Therapie auch eine Zunahme des Hodenvolumens ein. Sinnvoll ist eine erste Kontrolle des Ejakulats nach Abschluß eines Spermatogenesezyklus, d. h. 3 Monate nach Beginn der Therapie.

Rekombinantes FSH

In den vergangenen Jahren wurde vermehrt rekombinantes FSH eingesetzt, da es vollständig identisch mit dem körpereigenen Hormon ist. Es wird eine Dosierung von 75–150 IE 3× wöchentlich als Subkutan-Injektion empfohlen. Die Kontrolle des Ejakulats sollte 3 Monate nach Beginn der Therapie erfolgen. Obwohl nach Applikation dieses Therapieschemas über drei Monate eine Verbesserung der Fertilisierungsraten (Tab. 1) zu verzeichnen war [7], spiegelt sich die Therapie nicht immer in Verbesserungen der klassischen Spermioogrammvariablen wider [10]. Die FSH-Therapie führte zur Stimulation der Spermiosynthese in einer placebokontrollierten Doppelblindstudie [11] bei normaler FSH- und Inhibin-B-Konzentration und wenn die Oligozoospermie Folge einer Hypospermatogenese war. Non-Responder zeigten Reifungsstörungen bei den Spermiden [12].

Rekombinantes FSH erwies sich als genauso effektiv wie urinäres HMG, wenn die Spermatogenese hypogonadotroper Männer induziert werden sollte, hatte aber darüber hinaus die Vorteile, frei von möglichen Verunreinigungen zu sein und die Applikation klar definierter biologischer Einheiten zu erlauben [13]. Die Datenlage zum Einsatz von Gonadotropinen zur Therapie der männlichen Infertilität bei Normogonadotropie ermöglicht jedoch noch keine abschließende Bewertung [14].

Tabelle 1: Konzeptionsrate pro Zyklus bei assistierter Fertilisierung nach FSH-Therapie des Mannes

Autor	Konzeption	Ohne FSH-Therapie pro Patientin	Nach FSH-Therapie pro Patientin	Signifikanz
Matorras et al, 1997 [6]	spontan	2,5 %	14,7 %	< 0,02
Matorras et al, 1997 [6]	nach IUI	19,1 %	13,5 %	n. s.
Acosta et al, 1992 [7]	nach IVF	0 %	26 %	< 0,01
Ben-Rafael et al, 2000 [8]	nach IVF	5,8 %	19,7 %	< 0,05
Ashkenazi et al, 1999 [9]	nach ICSI	17,9 %	35,8 %	n. s.

Gonadotropin-Releasing-Hormon

Gonadorelin ist das synthetische Pendant des körpereigenen, im Hypothalamus produzierten GnRH (Gonadotropin-Releasing-Hormon). Die Applikation intranasal (3 × 200 µg in jedes Nasenloch pro Tag), als Injektion oder mittels Pumpe (5–20 µg alle 120 Minuten) bewirkt die Freisetzung von FSH und LH aus der Hypophyse. Indiziert ist diese Therapieform bei hypothalamischem (tertiärem) Hypogonadismus (z. B. Kallmann-Syndrom), Pubertas tarda und auch bei Maldescensus testis. Die neoadjuvante Gabe bei operativer Therapie des Maldescensus testis ist ebenfalls dokumentiert [15]. Der klinische Verlauf ist für die Planung der Therapiedauer bei Pubertas tarda und Maldescensus testis maßgebend. Zumindest 6 Monate nach Beginn sollte ein Ansprechen zu verzeichnen sein. Die Induktion einer Spermatogenese via GnRH ist an die Gabe alle zwei Stunden via Pumpe gebunden und hat sich aus praktischen Gründen kaum durchgesetzt.

Dopaminagonisten

Physiologische Prolaktinspiegel sind für eine normale Testisfunktion erforderlich [16]. Hyperprolaktinämien führen, neben zahlreichen anderen unerwünschten Wirkungen, zu einer Oligo- oder Azoospermie infolge einer Gonadotropindepression und verminderten Testosteronproduktion. Es besteht dabei die dringende Notwendigkeit, in Abhängigkeit der Spiegel an ein Hypophysenadenom zu denken und ggf. die notwendige weitergehende Diagnostik (z. B. endokrinologische Diagnostik, Kernspintomographie, ophthalmologische Untersuchung) durchzuführen. Die alleinige Testosteronersatztherapie kann den häufigen Verlust der Libido bei Hyperprolaktinämie nicht kompensieren, so daß unbedingt eine spezifische Therapie mit Dopaminagonisten, die die Freisetzung von Prolaktin unterdrücken, einzuleiten ist. Derzeit können drei Dopaminagonisten zur Therapie der Hyperprolaktinämie eingesetzt werden: Bromocriptin, Quinagolid und Cabergolin [17]. Die Gabe von 2,5–10 mg Bromocriptin täglich normalisiert das Serumprolaktin, das in der Regel auch mit einer Normalisierung der Spermatozoenproduktion einhergeht. Neuere Studien zeigen jedoch, daß Cabergolin die männliche Fertilität und Libido schneller und verlässlicher wiederherstellt. In Abhängigkeit vom Vorliegen eines Mikro- oder Makroprolaktinoms sind bei einer Dosis von 1,0 oder 1,5 mg pro Woche in 75–80 % Heilung zu erwarten. In der Regel sind jedoch 6–12 Monate Therapie erforderlich, um zu einem normalen Spermioogramm zurückzukehren [16].

Antibiose und Antiphlogistika

Eine Antibiose empfiehlt sich für die Therapie der männlichen Adnexitis als Monotherapie entsprechend der Sensitivitätstestung der Erreger im mikrobiologischen Labor. Folgende seminalplasmagängige Antibiotika können eingesetzt werden: Tetracykline 1,5–2 g/d, Doxzyklin 200 mg/d, Erythromycin 1,5–2 g/d, Cotrimoxazol (800 mg Sulfmethoxazol und 160 mg Trimethoprim, mindestens 2 × 1 Tbl. tgl.) und Gyrasehemmer, z. B. Ofloxazin, Norfloxazin, Ciprofloxazin, 0,8–1 g/d für die Dauer von 2–3 Wochen [5]. Obwohl die Effizienz dieser Therapieschemata gegen die ursächlichen Keime der Infektion belegt ist, geht diese

nicht immer mit einer Verbesserung der Ejakulatqualität einher [18]. Deshalb empfiehlt sich bei erforderlicher Antibiose eine Kombination mit Antiphlogistika, da stumme und persistierende Erhöhungen von Granulozytenelastase und IL-6 direkt die Ejakulatqualität beeinflussen [19]. Verhindert werden damit Okklusionen der ableitenden Samenwege und die Induktion lokaler Immunreaktionen [5]. Eingesetzt werden Ketoprofen (100–150 mg/d) für 2 Monate oder Indometazin und Aspirin über etwa 3–6 Wochen. Besonders bewährt hat sich Diclofenac 50 mg 2×/d über 4 Wochen [20]. Diclofenac wirkt zudem als Radikalfänger und scheint somit post-testikuläre DNA-Fragmentationen in Spermatozoen zu verhindern [21].

Fragliche Behandlungsverfahren

Testosteron-Aromatasehemmer

Die Blockade der Aromatisierung von Testosteron zu Estradiol wurde in die Therapie der männlichen Infertilität eingeführt, da in tierexperimentellen Studien hohe Estradiolspiegel die Spermatogenese hemmten [22]. Kurzzeitig zum Einsatz gebrachtes Testolacton erwies sich nebenwirkungsfrei und führte in vivo zu der gewünschten Verschiebung des Testosteron-/Estradiolverhältnisses [23]. Die Therapieeffekte konnten jedoch nicht bei Langzeitapplikation bestätigt werden [24] und führten nur bei Patienten mit niedrigem Serumtestosteron-/Estradiolverhältnis zu einer im Spermogramm nachvollziehbaren Erhöhung der Spermatozoenzahl und -funktion [25].

Alpha-Sympathikomimetika und Anticholinergika

Alpha-Sympathikomimetika bieten sich im Falle einer retrograden Ejakulation an, die häufig nach Operationen, insbesondere nach retroperitonealer Lymphadenektomie, auftritt. Zur Verfügung standen früher Midodrin i. v. (5–15 mg als Bolusinjektion) und heute Imipramin 25–75 mg p. o., Brompheniramin (8 mg p. o. 3× tgl.). Midodrin wies dabei die höchste Effizienz zur Reversion einer retrograden Ejakulation auf, wurde jedoch wegen Absatzmangel vom Markt genommen. Neu erprobt wurde der alpha1-adrenerge Agonist Methoxamin als intramuskulär zu verabreichendes Präparat [26].

Antiestrogene

Positive Effekte von Tamoxifen und Clomifen auf die Spermatogenese wurden vermutet, weil sie indirekt die Sekretion von FSH und LH stimulieren [27]. Dies wird durch eine Blockade der Estrogen- und Testosteronrezeptoren im Hypothalamus infolge einer erhöhten Freisetzung von GnRH bewirkt [28]. Zudem wurde ein direkter Effekt von Tamoxifen auf die Spermatogenese postuliert [5], jedoch nicht sicher bewiesen [29]. Randomisierte kontrollierte Studien konnten bei idiopathischer Infertilität keine sicher signifikante Verbesserung der Ejakulatqualität [30] und der Schwangerschaftsraten aufzeigen [31, 32]. Eine plausible Therapie könnten sie evtl. bei FSH-Spiegeln an der unteren Normgrenze darstellen. Neuere Studien belegen die Effektivität von Tamoxifen in der Kombination mit Testosteronundecanoat [33, 34].

Antioxidantien

Vitamin E (α -Tokopherol) wird in der Therapie der männlichen Infertilität eingesetzt, um die Peroxidation

der Spermatozoenmembran durch freie Radikale zu verhindern [35]. Empfohlen werden 300–600 mg pro Tag. Ab einer Dosis von 300 mg wurde eine verbesserte Motilität beobachtet [36]. Randomisierte Studien zeigten jedoch keine Verbesserung der Ejakulatparameter [37, 38]. Dagegen wird eine positive Wirkung auf die Integrität der Spermatozoen-DNA [39] und die Ergebnisse bei einer ICSI berichtet [40]. Da aber das Seminalplasma selbst über antioxidative Kapazitäten verfügt, wäre nur bei Versagen dieser Mechanismen eine Schutzfunktion durch Vitamin E zu erwarten. Vitamin C erwies sich in einer randomisierten Studie als nicht effizient in der Therapie der männlichen Infertilität, in Kombination mit Vitamin E (je 1 g Vitamin C und E täglich) wurden verbesserte Ergebnisse bei der ICSI berichtet [40].

Glutathion (L-g-glutamyl-L-cysteinylglycin) inhibiert potent freie Radikale im Hoden [41]. Es wurde in die Therapie eingeführt, weil anhand kleiner Studien positive Effekte auf die Spermatozoenmotilität und Membranoxidation gezeigt werden konnten [42–44].

Kallikrein

Kallikrein wurde als potentieller Modulator der Spermatogenese vor längerer Zeit eingesetzt [45]. Wirksam ist es als Kininogenase, die aus ihren natürlichen Substraten, den Kininogenen, Kinine freisetzt und dadurch zu einer Motilitätssteigerung träger motiler Spermien führen soll. Eine doppelblinde, randomisierte Studie konnte den Behandlungserfolg nicht bestätigen [46] und der systematische Reviewprozeß der Cochrane Library wurde nicht fortgesetzt [47].

Kortikosteroide

Primär indiziert sind Steroide immer dann, wenn eine Synthesestörung die Substitution erforderlich macht. Auch bei einer bilateralen Aplasie der Nebennieren ist die erfolgreiche Induktion der Fertilität beschrieben [48]. Selten ist dabei die Infertilität führendes Symptom, wie bei einem Fall mit einer 21-Hydroxylase-Defizienz [49]. Ihr Einsatz verbindet sich mit den Vorstellungen antiproliferativer und antiallergischer Wirkungen. Entsprechend der Empirie sind Kortikosteroide auch bei einer geringgradigen Autoimmunorchitis mit einer Dosierung von 40–60 mg pro Tag unter Berücksichtigung der üblichen Kautelen einer Steroidtherapie empfohlen worden [5]. Sie stellen eine Option bei der Behandlung von Anti-Spermien-Antikörpern dar. In vielen Fällen genügt eine relativ hohe Dosierung von Methylprednisolon über eine kürzere Zeit (96 mg pro Tag über 7 Tage) in den ersten Zyklustagen der Partnerin, wobei der Effekt nicht mit Sicherheit vorherzusagen ist [50]. Versagt der Therapieansatz, ist eine ICSI vorzuziehen [51]. Kortikoide sind auch bei der seltenen testikulären Sarkoidose indiziert [52].

L-Carnitin

Im Nebenhoden wird L-Carnitin in 2000fach höherer Konzentration als im Serum vorgefunden. Bei Oligozoospermien wurde teilweise eine verminderte L-Carnitin-Konzentration ermittelt und ein positiver Carnitin-Effekt auf die Spermatozoenmotilität beschrieben [53, 54]. Daraus wurde eine Therapieempfehlung abgeleitet. Während der Nebenhodenpassage dient L-Carnitin zur β -Oxidation langkettiger Fettsäuren in den Mitochondrien der Spermatozoen. Zudem übt es

einen protektiven Effekt gegenüber freien Radikalen an Membranen und DNA aus.

Eine neue placebokontrollierte, doppelblinde, klinische Studie konnte bei einer Dosis von 2 g L-Carnitin pro Tag eine signifikante Verbesserung der Motilität insbesondere bei schlechten Ausgangswerten zeigen [55]. Eine abschließende Beurteilung der Wirksamkeit hinsichtlich Konzeption, Schwangerschaft und Geburt des kinderlosen Paares bei männlicher Infertilität bleibt abzuwarten.

Mastzellblocker

Hohe Zahlen an Mastzellen wurden im Hoden peritubulär bei einer Subpopulation von männlichen Infertilitätspatienten gefunden [56]. Der Mastzellblocker Ketotifen, ein Antiallergikum infolge der H1-blockierenden Wirkung, wurde in die Therapie der männlichen Infertilität eingeführt, um Mastzellwirkungen im Hoden zu inhibieren [57, 58]. Eine nicht verblindete, aber placebokontrollierte Studie wies deutlich verbesserte Schwangerschaftsraten und eine Verbesserung der Ejakulatqualität bei Gabe von 300 mg Tranilast über 3 Monate nach [59]. Seit nahezu einem Jahrzehnt wurden keine neuen Studien publiziert, so daß die Selektionskriterien für geeignete Patienten, die eine Oligo- oder Asthenozoospermie haben, immer noch fehlen [60].

Pentoxifyllin

Pentoxifyllin ist ein Methylxanthinderivat und führt via Phosphodiesterasehemmung zu einem Anstieg des intrazellulären ATP und cAMP [61]. Zudem hemmt es das proinflammatorische Zytokin TNF- α . Empfohlen werden 400–600 mg drei mal pro Tag für 3–6 Monate [5]. Primär zur Therapie der Asthenozoospermie eingesetzt [62], wurde der Effekt der Steigerung der Motilität [63] zunächst einer verbesserten Mikrozirkulation zugeschrieben [64]. Die klinischen Ergebnisse ließen sich jedoch in schon sehr früh initiierten placebokontrollierten Studien nicht verifizieren [65]. Unbestritten ist jedoch, daß Pentoxifyllin spezifisch auf weitere Spermatozoenfunktionen einen verbessernden Einfluß hat: auf die Penetrationsfähigkeit von zonafreien Hamstereizellen [66], auf die Induktion der Hyperaktivierung [67], auf die Akrosomenreaktion [68]. Schließlich wurde auch der Vorteil beim Einsatz dieser Substanz im Rahmen einer IVF [69] und ICSI [70] noch nicht abschließend bewertet.

Spurenelemente

Zink ist ein wesentliches Spurenelement für zahlreiche Körperfunktionen. Liegen aufgrund von Aufnahmestörungen generelle Mangelzustände wie z. B. beim Mb. Crohn vor, kann auch eine verminderte Ejakulatqualität die Folge sein [71]. Frühzeitig wurde erkannt, daß infertile Männer auch weniger Zink im Seminalplasma aufweisen können [72], wobei diese Ergebnisse späteren Analysen nicht standhielten [73]. Zink scheint dennoch wichtige Funktionen bei der Stabilisierung des Chromatins zu übernehmen [74]. Gesichert wurde zunächst eine Verbesserung der Motilität bei nachgewiesener Zinkdefizienz [72, 75]. Zink soll dabei eine membranstabilisierende Wirkung haben [76]. Sichere Therapieeffekte wurden in anderen Untersuchungen nur in Kombination mit Androgenen sichtbar. Die Kombination von oraler Zinksupplementation (66 mg Zink-

sulfat) und Folsäure (5 mg) zeigte einen 74%igen Anstieg der absoluten Anzahl normomorpher Spermatozoen nach 26 Wochen bei subfertilen Männern (definiert durch ausgebliebene Konzeption der Partnerin während eines Jahres ungeschützten Geschlechtsverkehrs und einer initialen Spermienkonzentration von 5–20 Mio./ml) [77]. Die vermehrte Aufnahme von Zink und Folsäure im Rahmen von Diäten ohne nachgewiesenen Mangel erbrachte erwartungsgemäß jedoch keine Ejakulatverbesserungen [36]. Die vorgeschlagene Therapie mit 3 \times 80 mg Zinksulfat bei verstärkter Exfoliation von Spermatozyten unter der Vorstellung des erhöhten Zinkverlustes hält den Kriterien der evidenzbasierten Medizin nicht stand.

Schlußbetrachtung

Die kausale medikamentöse Therapie der männlichen Infertilität beschränkt sich bis dato auf umschriebene, mehrheitlich endokrinologisch zu fassende Erkrankungsformen und deren Substitution. Etablierte Therapien sind hierbei die Testosteronersatztherapie bzw. die Applikation von Gonadotropinen. Sehr gut eingeführt und abgesichert ist die Behandlung der Hyperprolaktinämie. Zusätzlich lassen sich Infektionen gut therapieren.

Aus der Erfahrung heraus werden zahlreiche Therapien angeboten, deren tatsächlicher Wert nicht abschließend beurteilt werden kann, da keine suffiziente Datenlage existiert. Es bleibt im Einzelfall zu prüfen, welche der bekannten Therapien dem infertilen Mann sicher und effizient helfen kann. Große Hoffnungen werden auf molekularbiologische Forschungen gesetzt, die in Zukunft eine gezielte Restitution der gestörten Spermatogenese *ad integrum* ermöglichen könnten.

Literatur:

1. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A. Incidence and main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod* 1991; 6: 811–6.
2. Braehler E, Stöbel-Richter Y, Glander HJ. Zur Epidemiologie gewollter und ungewollter Kinderlosigkeit in Ost- und Westdeutschland. *Reproduktionsmedizin* 2001; 17: 157–62.
3. WHO. WHO Task force on the diagnosis and treatment of infertility. Towards more objectivity in diagnosis and management of male fertility. Results of a World Health Organization multicenter study. *Int J Androl* 1987; (Suppl 7).
4. Nieschlag E, Behre HM. *Andrologie. Grundlagen und Klinik der reproduktiven Gesundheit des Mannes*. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1996.
5. Haidl G, Kohn FM, Schill WB. Drug treatment of male fertility disorders. *Asian J Androl* 2000; 2: 81–5.
6. Matorras R, Perez C, Corcostegui B, Pijoan JJ, Ramon O, Delgado P, Rodriguez-Escudero FJ. Treatment of the male with follicle-stimulating hormone in intrauterine insemination with husband's spermatozoa: a randomized study. *Hum Reprod* 1997; 12: 24–8.
7. Acosta AA, Khalifa E, Oehninger S. Pure human follicle stimulating hormone has a role in the treatment of severe male infertility by assisted reproduction: Norfolk's total experience. *Hum Reprod* 1992; 7: 1067–72.
8. Ben-Rafael Z, Farhi J, Feldberg D, Bartoov B, Kovo M, Eltes F, Ashkenazi J. Follicle-stimulating hormone treatment for men with idiopathic oligoteratoasthenozoospermia before in vitro fertilization: the impact on sperm microstructure and fertilization potential. *Fertil Steril* 2000; 73: 24–30.

9. Ashkenazi J, Bar-Hava I, Farhi J, Levy T, Feldberg D, Orvieto R, Ben-Rafael Z. The role of purified follicle stimulating hormone therapy in the male partner before intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* 1999; 72: 670–3.
10. Glander HJ, Kratzsch J. Effects of pure human follicle-stimulating hormone (pFSH) on sperm quality correlate with the hypophyseal response to gonadotropin-releasing hormone (GnRH). *Andrologia* 1997; 29: 23–8.
11. Foresta C, Bettella A, Merico M, Garolla A, Plebani M, Ferlin A, Rossato M. FSH in the treatment of oligozoospermia. *Mol Cell Endocrinol* 2000; 161: 89–97.
12. Foresta C, Bettella A, Ferlin A, Garolla A, Rossato M. Evidence for a stimulatory role of follicle-stimulating hormone on the spermatogonial population in adult males. *Fertil Steril* 1998; 69: 636–42.
13. Kliesch S, Behre HM, Nieschlag E. Recombinant human follicle-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin for induction of spermatogenesis in a hypogonadotropic male. *Fertil Steril* 1995; 63: 1326–8.
14. Attia AM, Al-Inany HG, Proctor ML. Gonadotrophins for idiopathic male factor subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD005071.
15. Schwentner C, Oswald J, Kreczy A, Lunacek A, Bartsch G, Deibl M, Radmayr C. Neoadjuvant gonadotropin-releasing hormone therapy before surgery may improve the fertility index in undescended testes: a prospective randomized trial. *J Urol* 2005; 173: 974–7.
16. Ciccarelli A, Guerra E, De Rosa M, Milone F, Zarrilli S, Lombardi G, Colao A. PRL secreting adenomas in male patients. *Pituitary* 2005; 8: 39–42.
17. Barlier A, Jaquet P. Quinagolide—a valuable treatment option for hyperprolactinaemia. *Eur J Endocrinol* 2006; 154: 187–95.
18. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
19. Kopa Z, Wenzel J, Papp GK, Haidl G. Role of granulocyte elastase and interleukin-6 in the diagnosis of male genital tract inflammation. *Andrologia* 2005; 37: 188–94.
20. Barkay J, Harpaz-Kerpel S, Ben Ezra S, Gordon S, Zuckerman H. The prostaglandin inhibitor effect of antiinflammatory drugs in the therapy of male infertility. *Fertil Steril* 1984; 42: 406–11.
21. Alvarez JG. Efficient treatment of infertility due to sperm DNA damage by ICSI with testicular sperm. *Hum Reprod* 2005; 20: 2031–2.
22. Leschber G, Nishino Y, Neumann F. Influence of an aromatase inhibitor (4-acetoxy-4-androstene-3,17-dione) on experimentally induced impairment of spermatogenesis in immature rats. *Andrologia* 1989; 21: 529–34.
23. Schill WB, Reiter F, Korting HC, Schweikert HU. [Long-term therapy of oligozoospermia with the aromatase inhibitor testolactone]. *Hautarzt* 1987; 38: 395–9.
24. Clark RV, Sherins RJ. Treatment of men with idiopathic oligozoospermic infertility using the aromatase inhibitor, testolactone. Results of a double-blinded, randomized, placebo-controlled trial with crossover. *J Androl* 1989; 10: 240–7.
25. Raman JD, Schlegel PN. Aromatase inhibitors for male infertility. *J Urol* 2002; 167: 624–9.
26. Tomasi PA, Fanciulli G, Delitala G. Successful treatment of retrograde ejaculation with the alpha1-adrenergic agonist methoxamine: case study. *Int J Impot Res* 2005; 17: 297–9.
27. Willis KJ, London DR, Bevis MA, Butt WR, Lynch SS, Holder G. Hormonal effects of tamoxifen in oligospermic men. *J Endocrinol* 1977; 73: 171–8.
28. Lunan CB, Klopper A. Antioestrogens. A review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1975; 4: 551–72.
29. Krause W, Hubner HM, Wichmann U. Treatment of oligozoospermia by tamoxifen: no evidence for direct testicular action. *Andrologia* 1985; 17: 285–90.
30. Krause W, Holland-Moritz H, Schramm P. Treatment of idiopathic oligozoospermia with tamoxifen—a randomized controlled study. *Int J Androl* 1992; 15: 14–8.
31. Rolf C, Behre HM, Nieschlag E. [Tamoxifen in male infertility. Analysis of a questionable therapy]. *Dtsch Med Wochenschr* 1996; 121: 33–9.
32. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Clomiphene or tamoxifen for idiopathic oligoasthenospermia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000151.
33. Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, Nicopoulou S, Koukkou E, Michopoulos J. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia. *Fertil Steril* 2003; 80: 914–20.
34. Adamopoulos DA, Nicopoulou S, Koukkou E, Pappa A, Billa E. Responsiveness to tamoxifen citrate and testosterone undecanoate is independent of the severity of idiopathic oligozoospermia. *J Androl* 2005; 26: 565–6.
35. Suleiman SA, Ali ME, Zaki ZM, el Malik EM, Nasr MA. Lipid peroxidation and human sperm motility: protective role of vitamin E. *J Androl* 1996; 17: 530–7.
36. Eskenazi B, Kidd SA, Marks AR, Slotter E, Block G, Wyrobek AJ. Antioxidant intake is associated with semen quality in healthy men. *Hum Reprod* 2005; 20: 1006–12.
37. Rolf C, Cooper TG, Yeung CH, Nieschlag E. Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Hum Reprod* 1999; 14: 1028–33.
38. Comhaire FH, Christophe AB, Zalata AA, Dhooge WS, Mahmoud AM, Depuydt CE. The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2000; 63: 159–65.
39. Hughes CM, Lewis SE, McKelvey-Martin VJ, Thompson W. The effects of antioxidant supplementation during Percoll preparation on human sperm DNA integrity. *Hum Reprod* 1998; 13: 1240–7.
40. Greco E, Romano S, Iacobelli M, Ferrero S, Baroni E, Minasi MG, Ubaldi F, Rienzi L, Tesarik J. ICSI in cases of sperm DNA damage: beneficial effect of oral antioxidant treatment. *Hum Reprod* 2005; 20: 2590–4.
41. Irvine DS. Glutathione as a treatment for male infertility. *Rev Reprod* 1996; 1: 6–12.
42. Lenzi A, Lombardo F, Gandini L, Culasso F, Dondero F. Glutathione therapy for male infertility. *Arch Androl* 1992; 29: 65–8.
43. Lenzi A, Picardo M, Gandini L, Lombardo F, Terminali O, Passi S, Dondero F. Glutathione treatment of dyspermia: effect on the lipoperoxidation process. *Hum Reprod* 1994; 9: 2044–50.
44. Lenzi A, Culasso F, Gandini L, Lombardo F, Dondero F. Placebo-controlled, double-blind, cross-over trial of glutathione therapy in male infertility. *Hum Reprod* 1993; 8: 1657–62.
45. Schill WB. Treatment of idiopathic oligozoospermia by kallikrein: results of a double-blind study. *Arch Androl* 1979; 2: 163–70.
46. Keck C, Behre HM, Jockenhövel F, Nieschlag E. Ineffectiveness of kallikrein in treatment of idiopathic male infertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hum Reprod* 1994; 9: 325–9.
47. Vandekerckhove P, Lilford R, Vail A, Hughes E. Kinin-enhancing drugs for unexplained subfertility in men. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000153.
48. Valentino R, Savastano S, Tommaselli AP, Scarpitta MT, Dorato M, Gigante M, Calvanese E, Carlino M, Lombardi G. Success of glucocorticoid replacement therapy on fertility in two adult males with 21-CAH homozygote classic form. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 690–4.
49. Tiitinen A, Valimäki M. Primary infertility in 45-year-old man with untreated 21-hydroxylase deficiency: successful outcome with glucocorticoid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2442–5.
50. Ulcova-Gallova Z, Bouse V, Rokyta Z, Krizanovska K. Effect of corticosteroids on sperm antibody concentration in different biological fluids and on pregnancy outcome in immunologic infertility. *Zentralbl Gynakol* 2000; 122: 495–9.
51. Nagy ZP, Verheyen G, Liu J, Joris H, Janssenswillen C, Wisanto A, Devroey P, Van Steirteghem AC. Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility. *Hum Reprod* 1995; 10: 1775–80.
52. Rees DA, Dodds AL, Rathbone N, Davies JS, Scanlon MF. Azoospermia in testicular sarcoidosis is an indication for corticosteroid therapy. *Fertil Steril* 2004; 82: 1672–4.

53. Costa M, Canale D, Filicori M, D'Iddio S, Lenzi A. L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a multicenter study. Italian Study Group on Carnitine and Male Infertility. *Andrologia* 1994; 26: 155–9.
54. Vitali G, Parente R, Melotti C. Carnitine supplementation in human idiopathic asthenospermia: clinical results. *Drugs Exp Clin Res* 1995; 21: 157–9.
55. Lenzi A, Lombardo F, Sgro P, Salacone P, Caponecchia L, Dondero F, Gandini L. Use of carnitine therapy in selected cases of male factor infertility: a double-blind crossover trial. *Fertil Steril* 2003; 79: 292–300.
56. Maseki Y, Miyake K, Mitsuya H, Kitamura H, Yamada K. Mastocytosis occurring in the testes from patients with idiopathic male infertility. *Fertil Steril* 1981; 36: 814–7.
57. Haidl G. Management strategies for male factor infertility. *Drugs* 2002; 62: 1741–53.
58. Schill WB, Schneider J, Ring J. The use of ketotifen, a mast cell blocker, for treatment of oligo- and asthenozoospermia. *Andrologia* 1986; 18: 570–3.
59. Yamamoto M, Hibi H, Miyake K. New treatment of idiopathic severe oligozoospermia with mast cell blocker: results of a single-blind study. *Fertil Steril* 1995; 64: 1221–3.
60. Haidl G. Which efforts towards conservative treatment of male infertility will be successful? Mast cell blockers. *Andrologia* 1999; 31: 299–300.
61. Marrama P, Baraghini GF, Carani C, Celani MF, Giovenco P, Grandi F, Montanini V. Further studies on the effects of pentoxifylline on sperm count and sperm motility in patients with idiopathic oligo-asthenozoospermia. *Andrologia* 1985; 17: 612–6.
62. Aparicio NJ, Schwarzstein L, de Turner EA. Pentoxifylline (BL 191) by oral administration in the treatment of asthenozoospermia. *Andrologia* 1980; 12: 228–31.
63. Shen MR, Chiang PH, Yang RC, Hong CY, Chen SS. Pentoxifylline stimulates human sperm motility both in vitro and after oral therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 711–4.
64. Schill WB. [Therapy of idiopathic astheno- and oligozoospermia with pentoxifylline]. *Fortschr Med* 1982; 100: 696–700.
65. Wang C, Chan CW, Wong KK, Yeung KK. Comparison of the effectiveness of placebo, clomiphene citrate, mesterolone, pentoxifylline, and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia. *Fertil Steril* 1983; 40: 358–65.
66. Chiang PH, Tsai EM, Shen MR, Chang JC, Lin YC, Huang CH, Chiang CP. Effects of pentoxifylline in the hamster zona-free oocyte spermatozoa penetration assay and on spermatozoa transmembrane migration motility. *Eur Urol* 1992; 21: 151–4.
67. Kay VJ, Coutts JR, Robertson L. Pentoxifylline stimulates hyperactivation in human spermatozoa. *Hum Reprod* 1993; 8: 727–31.
68. Tesarik J, Mendoza C. Sperm treatment with pentoxifylline improves the fertilizing ability in patients with acrosome reaction insufficiency. *Fertil Steril* 1993; 60: 141–8.
69. Negri P, Grechi E, Tomasi A, Fabbri E, Capuzzo A. Effectiveness of pentoxifylline in semen preparation for intrauterine insemination. *Hum Reprod* 1996; 11: 1236–9.
70. Giorgetti C, Chinchole JM, Hans E, Charles O, Franquebalme JP, Glowaczower E, Salzmann J, Terriou P, Roulier R. Crude cumulative delivery rate following ICSI using intentionally frozen-thawed testicular spermatozoa in 51 men with non-obstructive azoospermia. *Reprod Biomed Online* 2005; 11: 319–24.
71. El Tawil AM. Zinc deficiency in men with Crohn's disease may contribute to poor sperm function and male infertility. *Andrologia* 2003; 35: 337–41.
72. Marmar JL, Katz S, Prais DE, DeBenedictis TJ. Semen zinc levels in infertile and postvasectomy patients and patients with prostatitis. *Fertil Steril* 1975; 26: 1057–63.
73. Eggert-Kruse W, Zwick EM, Batschulat K, Rohr G, Armbruster FP, Petzoldt D, Strowitzki T. Are zinc levels in seminal plasma associated with seminal leukocytes and other determinants of semen quality? *Fertil Steril* 2002; 77: 260–9.
74. Kvist U, Bjorndahl L, Kjellberg S. Sperm nuclear zinc, chromatin stability, and male fertility. *Scanning Microsc* 1987; 1: 1241–7.
75. Kynaston HG, Lewis-Jones DI, Lynch RV, Desmond AD. Changes in seminal quality following oral zinc therapy. *Andrologia* 1988; 20: 21–2.
76. Omu AE, Dashti H, Al Othman S. Treatment of asthenozoospermia with zinc sulphate: andrological, immunological and obstetric outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79: 179–84.
77. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA, Steegers-Theunissen RP. Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002; 77: 491–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)