



Vater werden trotz Psoriasis-Therapie

Auswirkungen von Systemtherapeutika auf die männliche Fertilität

Eine Übersicht der Studienlage, zusammengestellt von Dr. Wolfgang Paulus, Leiter der Beratungsstelle für Medikamente in Schwangerschaft und Stillzeit an der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe am Universitätsklinikum Ulm.

Stand Januar 2021

Acitretin

Mutagene Risiken durch die väterliche Medikation mit Acitretin sind nicht zu befürchten. Kindliche Schädigungen können durch mütterliche Exposition in der Frühschwangerschaft ausgelöst werden.

In Studien mit männlichen Ratten zeigten sich unter Acitretin-Dosen von 0,75 mg/kg/d bzw. 1,5 mg/kg/d keine Einflüsse auf die Spermatogenese (Sengar et al 2006).

Bei zehn Männern beobachtete man unter Tagesdosen von 25 bzw. 50 mg keine Veränderungen von Spermienmorphologie, Spermienmotilität oder Sexualhormonen (Parsch et al 1990).

Unter Therapie mit Acitretin (30 – 50 mg/d) ermittelte man bei 28 Männern keine Veränderungen von Spermienzahl und –morphologie (Geiger & Walker 2002). Die Acitretin-Exposition über die Samenflüssigkeit liegt 400.000-mal niedriger als nach oraler Einnahme von 50 mg/d.

Bei zehn Männern fanden sich unter Acitretin-Dosen von 25 – 50 mg/d keinerlei Beeinträchtigungen von Spermatogenese sowie Morphologie bzw. Motilität der Spermien (Burden et al 2012).

Unter 13 registrierten Schwangerschaften, die während einer väterlichen Therapie mit Acitretin eingetreten waren, beobachtete man einen Fall von multiplen fetalen Anomalien, die jedoch nicht an die typischen Symptome einer Retinoidembryopathie erinnerten (Geiger & Walker 2002).

Nach dem aktuellen Kenntnisstand gilt eine männliche Therapie mit Acitretin bei Kinderwunsch als sicher (Yiu & Warren 2015).

Sehr wohl nachvollziehbar ist hingegen die Empfehlung des Herstellers zur mütterlichen Einnahme von Acitretin in der Schwangerschaft „Acitretin ist in hohem Maße fruchtschädigend und darf nicht von Schwangeren angewendet werden. Dies gilt auch für Frauen im gebärfähigen Alter, es sei denn, es wird eine strikte Empfängnisverhütung 4 Wochen vor der Behandlung mit Acitretin begonnen und während der Behandlung sowie bis zu 3 Jahre nach Therapieende fortgesetzt“ (Fachinfo Acicutan 2016).

Auch wenn aufgrund der langen Halbwertszeit Reste des Wirkstoffes bis zu drei Jahren nach letzter Einnahme nachweisbar sind, so genügen die Mengen wohl nicht, um bei der schwangeren Partnerin Komplikationen in der Embryonalentwicklung auszulösen: „Bei männlichen mit Acitretin behandelten

Patienten deuten die verfügbaren Daten, basierend auf dem Grad der Exposition durch Kontakt mit Samen und Samenflüssigkeit, darauf hin, dass kein oder nur ein minimales Risiko teratogener Wirkungen gegeben ist“ (Fachinfo Acicutan 2016).

Literatur:

1. Burden AD, Warren RB, Kleyn CE, et al. The British Association of Dermatologists' Biologic Interventions Register (BADBIR): design, methodology and objectives. *Br J Dermatol.* 2012;166:545–54
2. Fachinfo Acicutan, Dermapharm AG, Grünwald 2012
3. Geiger JM, Walker M. Is there a reproductive safety risk in male patients treated with acitretin? *Dermatol.* 2002;205:105–7.
4. Parsch EM, Ruzicka T, Przybilla B, Schill WB: Andrological investigations in men treated with acitretin (Ro 10-1670). *Andrologia* 22: 479-82, 1990
5. Sengar B, Bayramgarler D, et al: Effects of acitretin on spermatogenesis of rats. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20:689-92
6. Yiu ZZ, Warren RB, Mrowietz U, Griffiths CE. Safety of conventional systemic therapies for psoriasis on reproductive potential and outcomes. *J Dermatolog Treat.* 2015;26(4):329-34

Adalimumab

Bei Adalimumab handelt es sich um einen rekombinanten humanen monoklonalen Antikörper, der in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters exprimiert wird.

Bei 23 Männern, die wegen Spondylarthritis mit Adalimumab und verwandten Immunmodulatoren behandelt wurden, fanden sich keine Beeinträchtigungen der Spermogramme (Micu et al 2014).

Bei 10 Männern mit Spondylarthritis beobachtete man zu Beginn einer Studie Einschränkungen des Spermogrammes, die sich nach Behandlung mit Adalimumab über ein Jahr besserten (Ramonda et al 2014).

Mutagene Effekte von Adalimumab wurden nicht beobachtet (Fachinfo Humira 2015), so dass bei väterlicher Medikation nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko für den Feten zu rechnen ist.

Ein Absetzen der Therapie beim Mann erscheint daher bei Kinderwunsch nicht erforderlich.

Literatur:

1. Micu MC, Micu R, Surd S, Girlovanu M, Bolboaca SD, Ostensen M. TNF-alpha inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jul;53(7):1250-5.

2. Ramonda R, Foresta C, Ortolan A, Bertoldo A, Oliviero F, Lorenzin M, Pizzol D, Punzi L, Garolla A. Influence of tumor necrosis factor alpha inhibitors on testicular function and semen in spondyloarthritis patients. *Fertil Steril.* 2014 Feb;101(2):359-65
3. Fachinfo Humira, AbbVie Ltd, Maidenhead 2015

Apremilast

Apremilast ist ein Arzneistoff aus der Gruppe der Phosphodiesterase-Hemmer, der in der Behandlung von mittelschwerer bis schwerer chronischer Plaque-Psoriasis und Psoriasisarthritis eingesetzt wird.

Apremilast ist nicht genotoxisch. Mit und ohne metabolische Aktivierung induzierte Apremilast keine Mutationen im Ames-Test und keine Chromosomen-aberrationen in kultivierten humanen Lymphozyten des peripheren Blutes. In tierexperimentellen Studien an Mäusen wurden bei männlichen Tieren beim 3-Fachen der klinischen Exposition und bei weiblichen Tieren beim 1-Fachen der klinischen Exposition keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet. In einer Fertilitätsstudie an männlichen Mäusen hatte Apremilast in oralen Dosierungen von 1, 10, 25 und 50 mg/kg/Tag keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität; die „No Observed Adverse Effect Level“ (NOAEL)-Dosis für die männliche Fertilität war höher als 50 mg/kg/Tag, was dem 3-Fachen der klinischen Exposition entspricht (Fachinfo Otezla 2017).

Humantherapeutische Daten zu Schwangerschaft und Kinderwunsch liegen bislang nicht vor (Rademaker 2018).

Literatur:

1. Fachinfo Otezla, Celgene Europe Ltd, Uxbridge / UK 2017
2. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, Frew J, Gebauer K, Gupta M, Kennedy D, Marshman G, Sullivan J. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. *Australas J Dermatol.* 2018 May;59(2):86-100.

Certolizumab

Bei Certolizumab handelt es sich um ein rekombinantes humanisiertes Antikörper-Fab'-Fragment gegen Tumornekrosefaktor alpha (TNF α).

Mutagene Effekte von Certolizumab zeigten sich bei tierexperimentellen Studien nicht. Bei männlichen Ratten wurde eine reduzierte Spermienmotilität und tendenziell verringerte Spermienzahl unter dem Einfluss von Certolizumab beobachtet.

In einer klinischen Studie zur Beurteilung der Wirkung von Certolizumab auf die Parameter der Spermienqualität wurden 20 gesunde männliche Probanden randomisiert einer Behandlung mit einer Einzeldosis von 400 mg Certolizumab oder Placebo zugewiesen. Während der 14-wöchigen

Nachbeobachtungszeit stellte man keine Wirkungen der Certolizumab-Behandlung auf die Parameter der Spermienqualität im Vergleich zu Placebo fest (Fachinfo Cimzia 2015).

Ein Absetzen der Therapie beim Mann erscheint daher bei Kinderwunsch nicht erforderlich.

Literatur:

Fachinfo Cimzia, UCB Pharma GmbH, Monheim 2015

Ciclosporin

Es liegen keine Berichte über negative Auswirkungen von Ciclosporin auf das reproduktive Verhalten beim Mann vor.

Bei männlichen Ratten führte eine Langzeitanwendung niedriger Dosen zu einer Reduktion der Testosteronproduktion, Spermatogenese und Fertilität (Seethalakshmi 1990).

In einer Publikation wird von der Erfüllung des Kinderwunsches bei 3 von 4 mit Ciclosporin behandelten Männern berichtet. 8 von 9 nierentransplantierten Männern wiesen unter Ciclosporin ein unauffälliges Spermogramm auf, d. h. eine Ciclosporin-Therapie ist durchaus kompatibel mit männlicher Fertilität (Haberman et al 1991).

Die Datenbank des National Transplant Pregnancy Registry erfasste 67 Männer mit 71 Schwangerschaften unter immunsuppressiver Therapie mit Ciclosporin oder Tacrolimus zum Zeitpunkt der Konzeption. Es zeigte sich kein Anstieg angeborener kindlicher Anomalien (Temprano et al 2005).

Literatur:

1. Haberman J, Karwa G, Greenstein SM et al: Male fertility in cyclosporine-treated renal transplant patients. J Urol 145: 294-6, 1991.
2. Seethalakshmi L et al: Cyclosporine: Its effects on testicular function and fertility in the prepubertal rat. J Andrology 11:17- 24, 1990
3. Temprano KK, Bandlamudi R, Moore TL. Antirheumatic drugs in pregnancy and lactation. Semin Arthritis Rheum. 2005 Oct;35(2):112-21

Dimethylfumarat

Mutagene Effekte von Dimethylfumarat sind nicht bekannt. Dimethylfumarat und Monomethylfumarat waren in einer Reihe von in-vitro-Untersuchungen negativ (Ames, Chromosomenaberration in Säugierzellen). Der Wirkstoff war ebenfalls im in-vivo-Mikronukleusassay bei Ratten negativ.

Eine orale Verabreichung von Dimethylfumarat bei männlichen Ratten von 75, 250 und 375 mg/kg/d vor und während der Paarungszeit hatte bis zur höchsten getesteten Dosis (mindestens das Zweifache der empfohlenen humantherapeutischen Dosis auf AUC-Grundlage) keine Auswirkungen auf die männliche Fruchtbarkeit (Fachinfo Tecfidera 2016).

Ein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien aufgrund der väterlichen Medikamentenexposition ist nicht zu erwarten. Ein therapiefreies Intervall vor Konzeption erscheint mir nach der vorliegenden Datenlage nicht erforderlich.

Literatur:

Fachinfo Tecfidera, Biogen Idec Ltd, Maidenhead 2016

Etanercept

Etanercept ist ein menschliches Tumornekrosefaktor - Rezeptor - p75 - Fc - Fusionsprotein, das durch rekombinante DNA-Technologie über Genexpression aus der Eierstockzelllinie des Chinesischen Hamsters (CHO) gewonnen wird. Aufgrund der Ergebnisse einer Vielzahl von in vitro und in vivo Studien wird Etanercept für nicht-mutagen befunden (Fachinformation Enbrel[®] 2004). Da keine mutagenen Effekte beschrieben wurden, sind nach Exposition des Vaters keine schädigenden Effekte für die Nachkommen zu erwarten.

Hinweise auf eine Verschlechterung der Spermienqualität unter Etanercept liegen bislang nicht vor.

Eine Studie an Männern mit M. Bechterew verglich das Spermogramm vor Beginn der Therapie mit den Befunden unter drei- bis sechsmonatiger Behandlung sowie 12 Monate danach. Es fanden sich keine Veränderungen in der Spermaqualität (Micu et al 2104).

Literatur:

1. Fachinformation Enbrel[®], Wyeth-Pharma GmbH, Münster 2004
2. Micu MC, Micu R, Surd S, Girlovanu M, Bolboaca SD, Ostensen M. TNF-alpha inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment Rheumatology (Oxford). 2014, Jul;53(7):1250-5

Golimumab

Golimumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der mit den bioaktiven Formen von humanem TNF-alpha hochaffine, stabile Komplexe bildet und so die Bindung von TNF-alpha an die entsprechenden Rezeptoren verhindert.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen. Mutagene Effekte sind nicht beschrieben (Fachinfo Simponi 2009, Mouyis et al 2018).

Ein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien aufgrund der väterlichen Medikamentenexposition ist nicht zu erwarten.

Literatur:

1. Fachinfo Simponi, Centocor B.V., Leiden / NL 2009
2. Mouyis M, Flint JD, Giles IP. Safety of anti-rheumatic drugs in men trying to conceive: A systematic review and analysis of published evidence. *Semin Arthritis Rheum.* 2018 Aug 17. pii: S0049-0172(18)30194-X

Infliximab

Bei Infliximab handelt es sich um einen monoklonalen Antikörper gegen Tumornekrosefaktor (TNF-alpha), der zur Behandlung von M. Crohn und rheumatoider Arthritis eingesetzt wird.

Männer mit M. Crohn wiesen zwar unter Behandlung mit Infliximab bei Kontrollen des Spermioogrammes Beeinträchtigungen in Morphologie und Motilität auf. Eine Einschränkung der Fertilität konnte jedoch unter diesen Veränderungen nicht nachgewiesen werden (Mahadevan 2005).

Unter väterlicher Therapie mit Infliximab wurden unauffällige Nachkommen registriert (Padchou et al 2009).

Bei Männern mit M. Bechterew ist eine Verschlechterung der Spermienqualität bekannt. Unter Therapie mit TNF-Blockern wie Infliximab entsprachen die Parameter des Spermioogrammes den Befunden gesunder Kontrollpatienten (Villiger et al 2010).

Bei 23 Männern mit M. Bechterew fanden sich unter Behandlung mit Infliximab oder einem andern TNF-Blocker keine Beeinträchtigungen der Spermienqualität (Micu et al 2014).

Mutagene Effekte von Infliximab wurden nicht beobachtet, so dass bei väterlicher Medikation nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko für den Feten zu rechnen ist. Eine Unterbrechung der väterlichen Therapie ist daher nach den vorliegenden Daten bei Kinderwunsch nicht erforderlich.

Literatur:

1. Fachinfo Remicade, Centocor B.V., Leiden 2006
2. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P: Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:395-9.
3. Paschou S, Voulgari PV, Vrabie IG, Saougou IG, Drosos AA. Fertility and reproduction in male patients with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *J Rheumatol.* 2009 Feb;36(2):351-4

4. Villiger PM, Caliezi G, Cottin V, Förger F, Senn A, Ostensen M. Effects of TNF antagonists on sperm characteristics in patients with spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010 Oct;69(10):1842-4
5. Micu MC, Micu R, Surd S, Girlovanu M, Bolboaca SD, Ostensen M. TNF-alpha inhibitors do not impair sperm quality in males with ankylosing spondylitis after short-term or long-term treatment. *Rheumatology (Oxford).* 2014 Jul;53(7):1250-5

Ixekizumab

Bei Ixekizumab handelt es sich um einen immunsuppressiven und entzündungshemmenden Wirkstoff (Interleukin-Inhibitor) aus der Gruppe der monoklonalen Antikörper, der für die Behandlung einer mittelschweren bis schweren Plaque-Psoriasis (Schuppenflechte) eingesetzt wird.

Die Wirkung von Ixekizumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht. Tierexperimentelle Studien zeigen keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (Fachinfo Taltz® 2018).

Bei geschlechtsreifen Langschwanzmakaken, die über einen Zeitraum von 13 Wochen eine wöchentliche subkutane Dosis von 50 mg/kg Ixekizumab erhielten, wurden keine Auswirkungen auf die Geschlechtsorgane oder Spermien beobachtet. Die Wirkstoffspiegel lagen dabei mehr als 60-fach höher als in der Humantherapie (Clarke et al 2015).

Literatur:

1. Clarke DO, Hilbish KG, Waters DG, Newcomb DL, Chellman GJ. Assessment of ixekizumab, an interleukin-17A monoclonal antibody, for potential effects on reproduction and development, including immune system function, in cynomolgus monkeys. *Reprod Toxicol.* 2015 Dec;58:160-73
2. Fachinformation Taltz®, Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg 2018

Methotrexat

Der Folsäureantagonist Methotrexat wird zur Behandlung von Tumoren, Psoriasis und Autoimmunerkrankungen eingesetzt. Die Substanz bindet sich an die Dihydrofolatreduktase und stört damit die Synthese von DNA, RNA und Proteinen, wodurch der Zelltod ausgelöst wird. Angesichts dieses Wirkungsmechanismus bestehen Bedenken in Bezug auf die männliche Fertilität bzw. den Schwangerschaftsausgang nach Konzeption unter väterlicher Medikation mit Methotrexat. Der Wirkstoff stört die Zellteilung, was für die Produktion von Spermatozoen von großer Bedeutung ist. Bislang liegen keine Publikationen über kindliche Schäden nach perikonzeptioneller Methotrexattherapie des Kindsvaters vor (French et al 2003).

Zwar zeigte sich unter Methotrexattherapie eine höhere Frequenz an Chromosomenaberrationen in menschlichen Körperzellen sowie in Keimzellen von Mäusen (Voorhees et al, 1969; Hansmann, 1974; Jensen & Nyfors, 1979; Mondello et al., 1984), inwieweit dies jedoch ein Risiko für die Nachkommen

bedeutet, bleibt offen. Dokumentiert sind über 375 Schwangerschaften, die **nach einer Methotrexattherapie** eintraten, wobei sich keine signifikante Erhöhung der Anzahl an kongenitalen Anomalien zeigte (van Thiel et al., 1970; Rustin et al, 1984, Hsieh et al 1985; Green et al., 1991).

Bei einem Vergleich von 10 Psoriasispatienten unter Methotrexattherapie mit 10 Männern unter lokaler Glukokortikoidapplikation zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Spermogramm (Grunnet et 1977). Methotrexat kann auch als Bestandteil von Chemotherapie-Schemata zu Störungen der Gonadenfunktion führen (z. B. Oligospermie), die sich nach Therapieende oft wieder bessern (Shamberger RC 1981; Sussman & Leonard 1980; El-Behairy A et al 1979; Evenson DP et al 1984). Es liegen Berichte über Impotenz unter Therapie mit Methotrexat 12,5 mg/Woche bei Männern mit rheumatoider Arthritis vor (Blackburn & Alarcon 1989). Die sexuelle Dysfunktion war nach Absetzen der Medikation reversibel.

In einem Kollektiv von 42 Schwangerschaften, die unter väterlicher Methotrexattherapie (7,5 – 30 mg pro Woche) eintraten, registrierte das teratologische Beratungszentrum in Paris (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes) 3 Spontanaborte, 3 Schwangerschaftsabbrüche aus psychosozialer Indikation und 36 Lebendgeburten ohne kongenitale Anomalien (Beghin et al 2011).

Wir verfügen über 63 Rückmeldungen unter präkonzeptioneller väterlicher Medikation mit Methotrexat in immunsuppressiver wöchentlicher Dosis zwischen 5 und 20 mg:

- 1 Schwangerschaftsabbruch bei auffälligem fetalem Karyotyp (47, XYY)
- 12 Schwangerschaftsabbrüche (aus psychosozialen Gründen)
- 11 Spontanaborte
- 39 unauffällige Neugeborene

Es besteht eine strikte Kontraindikation für den Einsatz der Substanz bei **schwangeren Frauen**. Dosisabhängig kann es zu Abort und zu Missbildungen an Extremitäten, Gesicht und Herz-/Kreislaufsystem kommen. Bei unbeabsichtigter Schwangerschaft ist dieses Medikamente deshalb sofort abzusetzen, am empfindlichsten ist die 6. bis 8. Schwangerschaftswoche.

Nach Ausstellung eines Rezepts für Methotrexat innerhalb von 90 Tagen vor Konzeption zeigte sich bei 127 Neugeborenen kein Anstieg der Fehlbildungsrate im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (Eck et al 2017).

In einer weiteren Studie fand sich bei den Nachkommen von 209 Vätern unter Methotrexattherapie keine Zunahme von Malignomen, Autismus, Psychosen oder ADHS (Friedman et al 2017).

Bei Eintritt einer Schwangerschaft unter MTX-Therapie des Partners ist eine Karyotypisierung im Rahmen der Pränataldiagnostik zu diskutieren.

Männern, die mit Methotrexat behandelt werden, wird von den Herstellern empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten danach kein Kind zu zeugen (Fachinfo Methotrexat Lederle 2014). Dieser Ratschlag erscheint jedoch angesichts der vorliegenden Daten überzogen. Nach moderaten oralen Wochendosen ist Methotrexat bei einer Halbwertszeit von 3 bis 17 Stunden nach 4 Tagen weitgehend abgebaut, so dass bei einem Spermiozyklus von 3 Monaten ein Intervall von 4 Monaten ausreichen müsste, um die befruchtenden Spermien von dem Wirkstoff unbeeinflusst zu halten.

Literatur:

1. Beghin D, Cournot MP, Vauzelle C, Elefant E. Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2011 Apr;38(4):628-32.
2. Blackburn WK, Alarcon GS: Impotence in three rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheum* 32:1341-2, 1989.
3. Eck LK, Jensen TB, Matrogiannis D, Torp-Pedersen A, Askaa B, Nielsen TK, Poulsen HE, Jimenez-Solem E, Andersen JT. Risk of adverse pregnancy outcome after paternal exposure to methotrexate within 90 days before pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;129(4):707-714.
4. El-Behairy A et al: Methotrexate and fertility in men. *Arch Androl* 3:177-9, 1979.
5. Evenson DP et al: Male reproductive capacity may recover following drug treatment with the L-10 protocol for acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 53:30-6, 1984
6. Fachinfo Methotrexat Lederle, PFIZER PHARMA GmbH, Berlin 2014
7. French AE, Koren G; Motherisk Team. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician*. 2003 May;49:577-8
8. Friedman S, Larsen MD, Magnussen B, Jolving LR, de Silva P, Norgard BM. 2017. Paternal use of azathioprine/6-mercaptopurine or methotrexate within 3 months before conception and long-term health outcomes in the offspring - A nationwide cohort study. *Reprod Toxicol* 73: 196-200
9. Green DM, Zevon MA, Lowrie G, et al.: Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med* 325:141-146, 1991.]
10. Grunnet E, Nyfors A, Hansen KB. Studies of human semen in topical corticosteroid-treated and in methotrexate-treated psoriatics. *Dermatologica* 1977;154:78-84.
11. Hansmann I: Chromosome aberrations in metaphase II-oocytes stage sensitivity in the mouse oogenesis to amethopterin and cyclophosphamide. *Mutat Res* 22:175-191, 1974.
12. Hsieh F-J, Chen T-CG, Cheng Y-T, et al.: The outcome of pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic disease. *Biol Res Pregnancy Perinatol* 6(4):177-180, 1985
13. Mondello C, Giorgi R, Nuzzo F: Chromosomal effects of methotrexate on cultured human lymphocytes. *Mutat Res* 139:67-70, 1984.
14. Rustin GJS, Booth M, Dent J, et al.: Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. *Br Med J* 288:103-106, 1984.
15. Shamberger RC et al: Effects of high-dose methotrexate and vincristine on ovarian and testicular functions in patients undergoing postoperative adjuvant treatment of osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 65:739-46, 1981.
16. Sussman A, Leonard JM: Psoriasis, methotrexate, and oligospermia. *Arch Dermatol* 116:215-7, 1980.
17. van Thiel DH, Ross GT, Lipsett MB: Pregnancies after chemotherapy of trophoblastic neoplasms. *Science* 169:1326-1327, 1970

18. Voorhees JJ, Janzen MK, Harrell ER, Chakrabarti SG: Cytogenetic evaluation of methotrexate-treated psoriatic patients. Arch Derm 100:269-274, 1969

Secukinumab

Bei Secukinumab handelt es sich um einen vollständig humanen monoklonaler IgG-Antikörper, der selektiv an das proinflammatorische Zytokin Interleukin-17A (IL-17A) bindet und dieses neutralisiert.

Die Wirkung von Secukinumab auf die Fertilität beim Menschen wurde nicht untersucht.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte nachteilige Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (Fachinfo Cosentyx 2019).

In der Analyse der Globalen Sicherheitsdatenbank sind 54 Fälle von väterlicher Exposition mit Secukinumab im Zeitraum der Zeugung dokumentiert. Für 29 Fälle ist der Verlauf der Schwangerschaft bekannt. Bei 27 Fällen wurde die Geburt eines gesunden Kindes dokumentiert. In einem Fall kam es zu einer Frühgeburt und einem anderen Fall zu einer angeborenen Anomalie (Warren et al 2018).

Um jegliche Auswirkung auf die Spermatogenese auszuschließen, wird zwar ein Absetzen 19 Wochen vor Konzeption diskutiert, doch basiert dies nicht auf real beobachteten Risiken (Rademaker et al 2018).

Literatur:

1. Fachinfo Cosentyx, Novartis Pharma GmbH, Nürnberg 2019
2. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, Frew J, Gebauer K, Gupta M, Kennedy D, Marshman G, Sullivan J. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. The Australasian Psoriasis Collaboration. Australas J Dermatol. 2018 May;59(2):86-100
3. Warren RB, Reich K, Langley RG, Strober B, Gladman D, Deodhar A, Bachhuber T, Bao W, Altemeyer E, Hussain S, Safi J Jr. Secukinumab in pregnancy: outcomes in psoriasis, psoriatic arthritis and ankylosing spondylitis from the global safety database. Br J Dermatol. 2018 Nov;179(5):1205-1207

Tofacitinib

Tofacitinib ist ein Wirkstoff aus der Gruppe der Januskinase-Inhibitoren mit immunmodulierenden Eigenschaften. Es wird zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis eingesetzt, falls Methotrexat nicht ausreichend wirksam oder verträglich ist.

Tofacitinib hatte im Tierversuch keine Auswirkungen auf die männliche Fertilität, Spermien-Motilität oder Spermien-Konzentration (Fachinfo Xeljanz 2018).

Das Schwangerschaftsregister zu Tofacitinib berichtet von 28 Schwangerschaftsausgängen nach Eintritt einer Schwangerschaft unter väterlicher Therapie mit Tofacitinib. Neben fünf Spontanaborten wurden 23 gesunde Neugeborene erfasst (Clowse et al 2016).

Literatur:

1. Clowse ME, Feldman SR, Isaacs JD, Kimball AB, Strand V, Warren RB, Xibilé D, Chen Y, Frazier D, Geier J, Proulx J, Marren A. Pregnancy Outcomes in the citinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf* 2016 Aug;39(8):755-62
2. Fachinfo Xeljanz, PFIZER PHARMA GmbH, Berlin 2018

Ustekinumab

Bei Ustekinumab handelt es sich um einen humanen monoklonalen IgG1 γ -Antikörper gegen Interleukin (IL)-12/23, der unter Verwendung rekombinanter DNA-Technologie in einer murinen Myelomzelllinie produziert wird.

In Entwicklungs- und Reproduktionstoxizitätsstudien an Cynomolgus-Affen wurden weder unerwünschte Wirkungen auf die männlichen Fertilitätsindices noch Geburtsdefekte oder Entwicklungstoxizität beobachtet.

Mutagene Effekte von Ustekinumab wurden nicht registriert, so dass bei väterlicher Medikation nicht mit einem erhöhten Fehlbildungsrisiko für den Feten zu rechnen ist. Das Basisrisiko für kongenitale Anomalien von 3 bis 5% ist zu beachten.