

Studie zum Einsatz von Methotrexat bei Männern mit Kinderwunsch

Behandlung kann ohne wesentliche Sicherheitsbedenken fortgeführt werden

Für männliche Rheumapatienten mit Kinderwunsch wird von Fachgesellschaften immer noch empfohlen, ihre Behandlung mit Methotrexat (MTX) drei Monate vor der Zeugung abzusetzen. In einer am EULAR vorgestellten niederländischen Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass bei solchen Patienten bioaktives MTX nicht oder nur in sehr geringen Mengen in Spermatozoen vorhanden ist.

Für den Einsatz von Methotrexat (MTX) bei schwangeren Frauen besteht eine strikte Kontraindikation, da es dosisabhängig zum Abort und zu Missbildungen an Extremitäten, Gesicht und Herz-Kreislauf-System kommen kann. Auch Männern empfehlen die Fachgesellschaften bei Kinderwunsch eine längere Auswaschphase und auf MTX zu verzichten. Laut dem Schweizerischen Compendium gibt es Berichte darüber, dass Methotrexat bei Männern während der Therapie und für kurze Zeit nach deren Absetzen zu Oligospermie führt (1). Ausserdem kann es während der Dauer der Anwendung zur Beeinträchtigung der Fertilität kommen, diese Effekte scheinen jedoch nach Beendigung der Therapie reversibel zu sein. Die Schweizerische Gesellschaft für Rheumatologie empfiehlt aus Sicherheitsgründen gemäss Compendium ein Absetzen und ein 3-monatiges Pausieren von MTX vor einer geplanten Schwangerschaft. Gleichzeitig heisst es: «Nach Expertenmeinung liegen jedoch keine Hinweise auf eine erhöhte Teratogenitäts- oder Abortrate unter väterlicher MTX-Exposition vor, sodass ein Absetzen bei Männern mit Familienplanung als nicht notwendig erachtet wird.» (2). Bei der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie, die ebenfalls eine dreimonatige MTX-Abstinenz empfiehlt, fehlt hingegen dieser Hinweis. Eine am EULAR in Mailand vorgestellte Studie könnte nun ein wichtiges Mosaiksteinchen im weiteren Umgang mit dieser Frage liefern.

Bislang wenig Studien

Tatsächlich ist die Studienlage bei Männern mit Kinderwunsch hinsichtlich der Wirkung von MTX auf die Föten respektive auf Neugeborene dürftig. So zeigte sich gemäss einer Übersicht des Deutschen Psoriasisbundes in älteren Beobachtungsstudien unter 375 Schwangerschaften, die nach einer Methotrexattherapie eintraten, keine signifikante Erhöhung der Anzahl an kongenitalen Anomalien (3–6). In einem Kollektiv von 42 Schwangerschaften, die unter väterlicher Methotrexattherapie (7,5–30 mg/Woche) eintraten, registrierte das teratologische Beratungszentrum in Paris 3 Spontanaborte, 3 Schwangerschaftsabbrüche aus psychosozialer Indikation und 36 Lebendgeburten ohne kongenitale Anomalien (7).

Luis Fernando Perez-Garcia aus Rotterdam und sein Team beschäftigten sich mit den Spermien selbst. In einer früheren Studie konnten die niederländischen Forscher bereits zeigen, dass die Exposition gegenüber MTX nicht mit Abnormali-

täten oder einem DNA-Schaden bei den Spermien verbunden ist (8). Trotzdem blieb bislang die Frage unbeantwortet, ob MTX, respektive seine bioaktive Form Polyglutamat (MTX-PG) in Spermatozoen nachweisbar ist. Bevor MTX aktiv werden kann, muss es nämlich an Polyglutamat gebunden werden und hierfür wird das Enzym Folylpolyglutamat-Synthetase (FPGS) benötigt. Auch war unklar, ob die Umwandlung von MTX in MTX-PG durch FPGS in den Spermien überhaupt möglich ist. Bekannt ist, dass Polyglutamate während einer MTX-Therapie in Erythrozyten, in mononukleären Zellen (PBMC) und den blastären Zellen vorhanden sind. Man weiss ebenfalls, dass die katalytische Aktivität der FPGS in proliferierenden Zellen hoch ist und dass nur wenig Aktivität in ruhenden Zellen stattfindet.

Für die Studie erhielten 10 Männer mit einer rheumatoiden Erkrankung 13 Wochen lang MTX (plus 4 Kontrollen). Anschliessend wurden Blut- und Spermaproben entnommen respektive abgegeben. Die niederländischen Wissenschaftler konnten in ihrer Untersuchung erstmals zeigen, dass MTX-Polyglutamate nach MTX-Exposition nicht oder fast nicht in Spermatozoen nachzuweisen sind (9). Überdies zeigte sich, dass die katalytische Aktivität von FPGS in Spermatozoen nur sehr schwach ausgeprägt und signifikant geringer ist als in peripheren mononukleären Blutzellen ($p < 0,005$). Damit habe die Bioaktivität von FPGS keine Relevanz. Die aktuellen Ergebnisse besitzen eine nicht unerhebliche Bedeutung für die Praxis. Sie würden frühere Resultate unterstützen, dass MTX nicht mit testikulärer Toxizität bei Männern assoziiert sei, so die Forscher. So waren die männliche endokrine Reproduktionsachse, die Spermienanalyse und der Spermien-DNA-Fragmentationsindex unauffällig. Die Studie liefere weitere Beweise dafür, dass MTX bei Männern mit Kinderwunsch ohne wesentliche Sicherheitsbedenken fortgeführt werden könne, so das Fazit der niederländischen Wissenschaftler. Trotzdem wären weitere epidemiologische Studien wünschenswert. Zudem müssen die Patienten über die derzeitigen Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften aufgeklärt werden. ▲

Klaus Duffner

Referenzen

1. <https://compendium.ch/product/1166870-methotrexat-pfi-zer-tabl-2-5-mg/mpro#MPro7200>
2. <https://www.rheuma-net.ch/de/doc/methotrexat/viewdocument/52>
3. van Thiel DH et al.: Pregnancies after chemotherapy of trophoblastic neoplasms. *Science*. 1970;169(3952):1326-1327.
4. Rustin GJS et al.: Pregnancy after cytotoxic chemotherapy for gestational trophoblastic tumours. *Br Med J*. 1984;288:103-106.
5. Hsieh F-J et al.: The outcome of pregnancy after chemotherapy for gestational trophoblastic disease. *Biol Res Pregnancy Perinatol*. 1985;6(4):177-180.
6. Green DM et al.: Congenital anomalies in children of patients who received chemotherapy for cancer in childhood and adolescence. *N Engl J Med*. 1991;325:141-146.
7. Beghin D et al.: Paternal exposure to methotrexate and pregnancy outcomes. *J Rheumatol*. 2011;38(4):628-32.
8. Perez-Garcia LF et al.: What is the effect of methotrexate on semen parameters of men diagnosed with immune-mediated diseases? Results of a prospective cohort study (ifame-mtx). *Ann Rheum Dis*. 2022;81(1):84. EULAR 2022, Op 0131.
9. Perez-Garcia LF et al.: Lack of folylpolyglutamate synthetase activity and methotrexate polyglutamylolation as underlying mechanisms explaining why methotrexate does not impair sperm quality. *Ann Rheum Dis* 2023;82(1):147. EULAR 2023, OP0224.