

AMB 2005, 39, 55

## **Oligospermie nach Behandlung eines hypereosinophilen Syndroms mit Imatinib**

Tyrosinkinasen werden im Rahmen einiger maligner Erkrankungen verstärkt exprimiert, z.B. BCR-ABL bei chronischer myeloischer Leukämie (CML) und c-kit bei gastrointestinalen Stromazelltumoren (GIST). Durch ihre spezifische Hemmung mit Imatinib (Glivec®) ist ein deutlich verbessertes klinisch-therapeutisches Ansprechen erreicht worden, so dass dieser innovative Wirkstoff heute als Standardtherapie der genannten Erkrankungen gilt (1-3).

Da die Zielstrukturen von Imatinib (z.B. c-abl, Rezeptoren für Platelet-Derived Growth Factor = PDGF, und Stammzellofaktor c-kit) auch in unterschiedlichen normalen Geweben (z.B. Hoden) vorkommen und dort an der Regulation von Proliferation, Differenzierung und Apoptose beteiligt sind, müssen unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die möglicherweise aus einer unbeabsichtigten Hemmung dieser Tyrosinkinasen resultieren, rasch erkannt und besonders sorgfältig dokumentiert werden. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass eine fehlende Expression von c-kit zu Veränderungen der Spermatogenese führt (4). Bei männlichen Patienten, die wegen einer CML mit Imatinib behandelt wurden, sind vermehrt Gynäkomastien aufgetreten, die vermutlich aus der Hemmung von c-kit bzw. des PDGF-Rezeptors im Hodengewebe resultieren und zu einer verminderten Produktion von Testosteron führen (5). In diesem Zusammenhang möchten wir unsere Leser auf eine kürzlich im N. Engl. J. Med. publizierte Kasuistik aufmerksam machen, die über Oligospermie nach Gabe von Imatinib berichtet (6). Bei einem ansonst gesunden Jugendlichen wurde im Oktober 2002 im Alter von 16 Jahren ein hypereosinophiles Syndrom diagnostiziert und zunächst mit Hydroxyurea, Prednisolon und Interferon alfa behandelt. Ende 2002 wurde der Patient an eine Klinik in Melbourne (Australien) überwiesen, um eine Therapie mit Imatinib einzuleiten (6). Sperma wurde vor Beginn der Therapie mit Imatinib kryokonserviert (Anforderungen an die Mindestqualität der Spermien erfüllt) und anschließend Imatinib in einer Dosierung von 400 mg/d begonnen. Aufgrund eines unzureichenden Ansprechens auf Imatinib wurde die Dosis nach einem Monat auf 600 mg/d für fünf Monate gesteigert und dann die Therapie mit 800 mg/d fortgesetzt. Eine Analyse der Spermien ein Jahr nach Beginn der Therapie mit Imatinib zeigte eine ausgeprägte

Oligospermie (Volumen 2,5 ml; Anzahl der Spermien < 1 Mio./ml, wobei 25% der Spermien eine verminderte und 75% keine Motilität aufwiesen). Weitere Medikamente wurden zwischen den beiden Untersuchungen der Spermien nicht eingenommen. Die Testosteronkonzentration lag im Normbereich und das hypereosinophile Syndrom befand sich Ende 2003 in klinischer Remission.

**Fazit:** Angesichts des zunehmenden Einsatzes von Imatinib bei CML, aber auch bei anderen onkologischen Erkrankungen (Verordnungen in den Jahren 2002 bzw. 2003: 17 bzw. 33,5 Tsd.; 7, 8), muss das Risiko einer verringerten Fertilität bei Männern unter Imatinib berücksichtigt und eine Kryokonservierung von Sperma vor Beginn der Therapie mit den Patienten diskutiert werden. Weitere Studien zu den Wirkungen von Imatinib auf die männliche Fertilität sind notwendig.

#### **Literatur**

1. AMB 2001, **35**, 47b.
2. AMB 2003, **37**, 28.
3. AMB 2003, **37**, 78.
4. Mauduit, C., et al.: Hum. Reprod. Update 1999, **5**, 535.
5. Gambacorti-Passerini, C., et al.: Lancet 2003, **361**, 1954.
6. Seshadri, T., et al.: N. Engl. J. Med. 2004, **351**, 2134.
7. AMB 2004, **38**, 1.
8. Schwabe, U., und Paffrath, D.: Arzneiverordnungs-Report 2004. Springer, Berlin, Heidelberg, New York.