

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

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



Antispermienantikörper beim Mann in der Kinderwunschbehandlung // Antisperm antibodies in male assisted reproductive treatment

Kazazi E, Reffelt H, Dieterle S, Trapphoff T

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2025; 22 (1), 6-15

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

Antispermienantikörper beim Mann in der Kinderwunschbehandlung

E. Kazazi^{1, #}, H. Reffelt^{1, #}, S. Dieterle^{1, 2}, T. Trapphoff¹

Kurzfassung: Antispermienantikörper (ASA) – Antikörper gegen körpereigene Spermien – können im Serum, Seminalplasma, aber auch direkt an Spermien gebunden nachgewiesen werden. Sie stehen in Verdacht, sich auf die Spermienmotilität, Kapazitation und Akrosomenreaktion auszuwirken. Ob und inwieweit Antispermienantikörper die Indikation und den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung durch intrauterine Insemination (IUI), In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) beeinflussen, ist nicht vollständig geklärt und wird kontrovers diskutiert. Dieser narrative Review beschreibt die aktuelle Studienlage und die Bedeutung von ASA bei Kinderwunschbehandlungen.

Insgesamt deuten Studien zur IUI bei Nachweis von ASA im Ejakulat auf eine niedrigere kumulative klinische Schwangerschaftsrate im Vergleich zu ASA-negativen Männern hin. Aufgrund methodischer Limitierungen ist jedoch keine abschließende Beurteilung möglich. Bei IVF zeigt die Mehrzahl der Studien keine signifikant niedrigere Schwangerschaftsrate bei Männern mit Antispermienantikörpern im Ejakulat gegenüber ASA-negativen Männern, so dass Antispermienantikörper im Ejakulat zusammengefasst keinen negativen Einfluss auf den Erfolg einer IVF aufweisen. In Bezug auf die Durchführung einer ICSI ist die Datenlage eindeutig: Antispermienantikörper im Ejakulat haben keinen Einfluss auf die Befruchtungs- und klinische Schwangerschaftsrate bei einer ICSI. Aufgrund der aktuellen Studienlage stellt der Nachweis von ASA im Ejakulat bei Männern keine Indikation für eine ICSI dar.

Schlüsselwörter: Antispermienantikörper, intrauterine Insemination (IUI), in vitro Fertilisation (IVF), intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), assistierte Reproduktionstechniken (ART)

Abstract: Antisperm antibodies in male assisted reproductive treatment. Antisperm antibodies (ASA), autologous antibodies against sperm antigens, can be detected in serum, seminal plasma and also bound directly to sperms. They are suspected to affect sperm motility, capacitation and acrosome reaction. Whether and to what extent antisperm antibodies influence the indication and success of assisted reproductive technology (ART-) treatment is not fully understood and controversially discussed. This narrative review describes the current study situation and the significance of ASA in ART-treatments through intrauterine insemination (IUI), in-vitro fertilization (IVF) or intracytoplasmic sperm injection (ICSI).

Overall, studies regarding IUI suggest a lower cumulative clinical pregnancy rate when ASA are present in the ejaculate compared to ASA-negative men. However, due to methodological limitations, no final assessment is possible. Regarding IVF, the pregnancy rate is not significantly lower when antisperm antibodies are present in the ejaculate compared to ASA-negative men in the majority of the studies, so that ASA in the ejaculate do not have an overall negative influence on the success of IVF. With regard to ICSI, the data situation is clear. Antisperm antibodies in the ejaculate have no influence on the fertilization and clinical pregnancy rate when compared to ASA-negative men. The detection of ASA in the ejaculate is not an indication for ICSI. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2025; 22 (1): 6–15.**

Keywords: antisperm antibodies, intrauterine insemination (IUI), in-vitro fertilization (IVF), intracytoplasmic sperm injection (ICSI), assisted reproductive technology (ART)

■ Einleitung und Hintergrund

Unerfüllter Kinderwunsch wird durch verschiedene Faktoren beeinflusst. Neben einer eingeschränkten Spermienqualität und -quantität beim Mann können Antikörper gegen körpereigene Spermien, so genannte Antispermienantikörper (ASA), zu den Risikofaktoren für den unerfüllten Kinderwunsch zählen. Ob und inwieweit Antispermienantikörper die Auswahl und den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung tatsächlich beeinflussen, ist nicht vollständig geklärt.

ASA wurden vor 70 Jahren durch Wilson und Kollegen erstmals bei subfertilen Männern beschrieben [1]. Insbesondere seit der Etablierung von assistierten Reproduktionstechniken (ART) wurden zahlreiche Studien durchgeführt, die sich mit dem Einfluss von ASA auf unerfüllten

Kinderwunsch und einer möglichen immunologischen männlichen Subfertilität beschäftigen. ASA stehen in Verdacht, die Spermienmotilität und Akrosomenreaktion, die Kapazitation und die Fähigkeit für eine Befruchtung der Eizelle zu limitieren [2, 3]. Daran anlehnend liegen Studien vor, die Einschränkungen für eine Kinderwunschbehandlung mittels einer intrauterinen Insemination (IUI), In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) bei ASA-positiven Männern beschreiben [4–6]. Andere Autoren konnten hingegen keine Unterschiede zwischen ASA-positiven und ASA-negativen Männern nachweisen [7–9].

Demnach kann die gegenwärtige Studienlage als kontrovers bezeichnet werden, sodass Richtlinien zur Therapie, Diagnose und Behandlung bei der Präsenz

von ASA nicht oder nur eingeschränkt verfügbar sind (z. B. ESHRE, ASRM, DGGG, WHO) [10–13].

Für Reproduktionsmediziner, Andrologen und Biologen stellt sich daher in der täglichen Routine die Frage, welche Optionen angeboten werden können. Anhand der Studienlage soll in diesem narrativen Review daher geprüft werden, ob und inwieweit das Vorhandensein von Antispermienantikörpern im Ejakulat oder Serum bei Männern den Erfolg einer ART beeinflusst.

■ Ursachen und Effekte

Meiotisch aktive und sich differenzierende männliche Keimzellen gehören zur Klasse der immunprivilegierten Zellen [14]. Um eine Exposition gegenüber dem körpereigenen Immunsystem

(Verantwortlicher Rubrikherausgeber: Prof. Dr. F.-M. Köhn)

Eingelangt am: 04.10.2024, angenommen nach Revision am: 27.01.2025

Aus dem ¹Kinderwunschzentrum Dortmund, ²Institut für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin im Lehrstuhl Gynäkologie und Geburtshilfe der Universität Witten/Herdecke, Dortmund, Deutschland

[#]Gleichwertige Erstautoren

Korrespondenzadresse: Dr. rer. nat. Tom Trapphoff, Kinderwunschzentrum Dortmund, D-44135 Dortmund, Olpe 19, E-Mail: trapphoff@kinderwunschzentrum.org

zu verhindern, sind Spermien unter anderem in den Hodenkanälchen (Tubuli seminiferi) räumlich vom Hodengewebe und angrenzenden Blutgefäßen getrennt. Die physikalische Barriere wird durch enganliegende Sertoli-Zellen gebildet und als Blut-Hoden-Schranke (BHS) bezeichnet [15]. In den Nebenhoden wird die räumliche Trennung durch die Blut-Epididymis-Schranke (BES) mittels „tight junctions“ der Epithelzellen gewährleistet [16]. Zu den Mechanismen der testikulären Immunregulation gehört ebenfalls ein „Egress“ von meiotischen Keimzellantigenen ins Interstitium. Durch die Sezernierung werden spezialisierte T-Lymphozyten (Treg, CD4+/Foxp3+) reguliert, die an der systemischen Selbsttoleranz des Immunsystems beteiligt sind und so eine Immunantwort gegenüber männlichen Keimzellen unterdrücken können [16, 17].

Beeinträchtigungen oder Verletzungen der BHS oder BES können dazu führen, dass die Spermien vom Immunsystem erkannt werden und dadurch eine Autoimmunantwort ausgelöst wird [3, 14]. Die höchste Wahrscheinlichkeit für das Vorhandensein von ASA findet sich nach einer Vasektomie, aber auch nicht-iatrogene Obstruktionen, Infektionen oder Entzündungsprozesse des männlichen Reproduktionstraktes (z. B. Orchitis, Prostatitis, Epididymitis), Varikozelen, Kryptorchismus oder ein Leistenbruch sind mit der Bildung von ASA assoziiert [2, 18–23]. In den meisten Fällen ist die Ursache unbekannt [3]. Bei der Bildung von ASA ist aufgrund der engen Assoziation mit Obstruktionen der ableitenden Samenwege eine epididymale Beteiligung am wahrscheinlichsten. Eine Schädigung der Blut-Hoden-Schranke ist hingegen keine Notwendigkeit [24–26]. Die Prävalenz von ASA liegt zwischen 1 % und 2,5 % bei fertilen und zwischen 2 % und 20 % bei subfertilen Männern [2, 3, 18–20].

Antispermienantikörper können im Serum, Seminalplasma, aber auch direkt an Spermien gebunden im Ejakulat nachgewiesen werden. Zu unterscheiden sind hier die wesentlichen Isoformen der Immunglobuline IgA, IgG und IgM. Während IgG- und IgA-Antikörper primär im Ejakulat nachgewiesen werden können, sind IgM-Immunglobuline hauptsächlich im Serum und selten im Ejakulat präsent. Insbesondere IgG und IgA, die di-

rekt an Spermien gebunden sind, werden mit einer erhöhten klinischen Relevanz in Verbindung gebracht, wohingegen der Einfluss von IgM-Immunglobulinen als gering angesehen werden kann [3, 10]. Darüber hinaus können die jeweiligen Immunglobuline gegen eine Vielzahl von unterschiedlichen Epitopen auf der Spermienoberfläche (Kopfreion, Mittelstück oder Geißel) gerichtet sein [27, 28]. In der gegenwärtigen Literatur werden verschiedene Spermienantigene beschrieben, die an der Kapazitation, Akrosomenreaktion, Motilität oder der Interaktion zwischen Spermium und Eizelle beteiligt sind [3, 27, 28]. Es ist daher möglich, dass durch ASA maskierte Spermien in ihrer Funktionsweise und Befruchtungskapazität limitiert sein können [3]. Der Nachweis von membrangebundenen IgG- und/oder IgA-Antispermienantikörpern im Ejakulat kann insgesamt negativ mit der Spontanschwangerschaftsrate korrelieren, wobei höhere Konzentrationen von ASA den Effekt signifikant verstärken können [29].

ASA können zu einer Agglutination von Spermatozoen im Ejakulat führen. So können typische Kopf-an-Kopf-, Geißel-an-Geißel- oder gemischte Formen bei der Ejakulatanalyse beobachtet werden [10]. Obwohl die Präsenz von ASA im Ejakulat ohne den Nachweis einer eingeschränkten Spermienfunktionalität nicht *per se* als immunologische männliche Subfertilität anzusehen ist, ist eine Korrelation nicht auszuschließen [10]. Erst der Nachweis einer schwerwiegenden eingeschränkten Spermienfunktionalität erlaubt die Diagnosestellung einer autoimmunbedingten Subfertilität [10]. Obwohl heutzutage nur noch von geringer klinischer Relevanz, wird in der 6. Auflage des WHO-Handbuchs zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates weiterhin der Spermien-Mukos-Penetrationstest zum Nachweis einer eingeschränkten Spermienfunktionalität in Gegenwart von Antispermienantikörpern aufgeführt [10]. Als Alternative zum Spermien-Mukos-Penetrationstest *in vitro* kann hierbei der Postkoitaltest angesehen werden [30].

Insgesamt sind bei der Bewertung der klinischen Relevanz von Antispermienantikörpern bei Männern mehrere Faktoren wie Isotyp und Kombination der vorkommenden Immunglobuline, ASA-Konzentration, Antikörper-Anti-

gen-Reaktion oder das Vorkommen im Serum oder Ejakulat zu berücksichtigen.

■ Nachweismethoden

Im aktuellen WHO-Handbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates werden zwei Testverfahren zum Nachweis von ASA direkt auf Spermien und ein indirektes Testsystem zur Untersuchung von spermienfreien Flüssigkeiten (Serum, Seminalplasma oder zervikaler Mukus) beschrieben (Abbildung 1) [10]. Darüber hinaus können ASA mittels Enzyme-Linked Immunosorbent Assays (ELISA) oder wie kürzlich durch Xu und Kollegen beschrieben, durch Protein-Biochip Screeningsysteme im Serum nachgewiesen werden [5, 31]. Beide Verfahren sind im klinischen Alltag aber von geringer Relevanz und werden in der klinisch-andrologischen Diagnostik als weniger aussagekräftig angesehen [3, 27]. Im aktuellen WHO-Handbuch wird der Nachweis von Antispermienantikörpern nicht mehr als Standardverfahren bei der Ejakulatanalyse aufgeführt, sondern zur Kategorie der „extended examinations“ gezählt [10].

Zu den direkten Testverfahren zählen der „mixed antiglobulin reaction“- (MAR) und der Immunobead- (IB) Test. Während bei dem IB-Test gewaschene Spermien zur Analyse verwendet werden, wird der MAR-Test mit einer frischen Samenprobe durchgeführt. Hintergrund beider Testverfahren ist eine Interaktion von ASA auf den Spermien mit Immunglobulin-dotierten Partikeln. Eine Agglutination zwischen motilen Spermien und Partikeln dient in beiden Verfahren als Nachweis von IgG- oder IgA-Antikörpern auf der Spermienoberfläche, wobei der Anteil an beweglichen Spermien, die an Immunglobulin-dotierte Partikel gebunden sind, mikroskopisch erfasst wird und ein Maß für die Präsenz von ASA liefert. Die aktuelle Ausgabe des WHO-Handbuchs verzichtet im Vergleich zur Vorversion auf die Definition eines Grenzwertes, obwohl weiterhin eine mögliche Beeinträchtigung der Funktionalität und Befruchtungskapazität bei einer Agglutination von ≥ 50 % der motilen Spermien aufgeführt wird, wobei andere Autoren deutlich höhere Grenzwerte (bis zu 100 % Agglutination der motilen Spermien) als klinisch relevant anführen [10, 27].

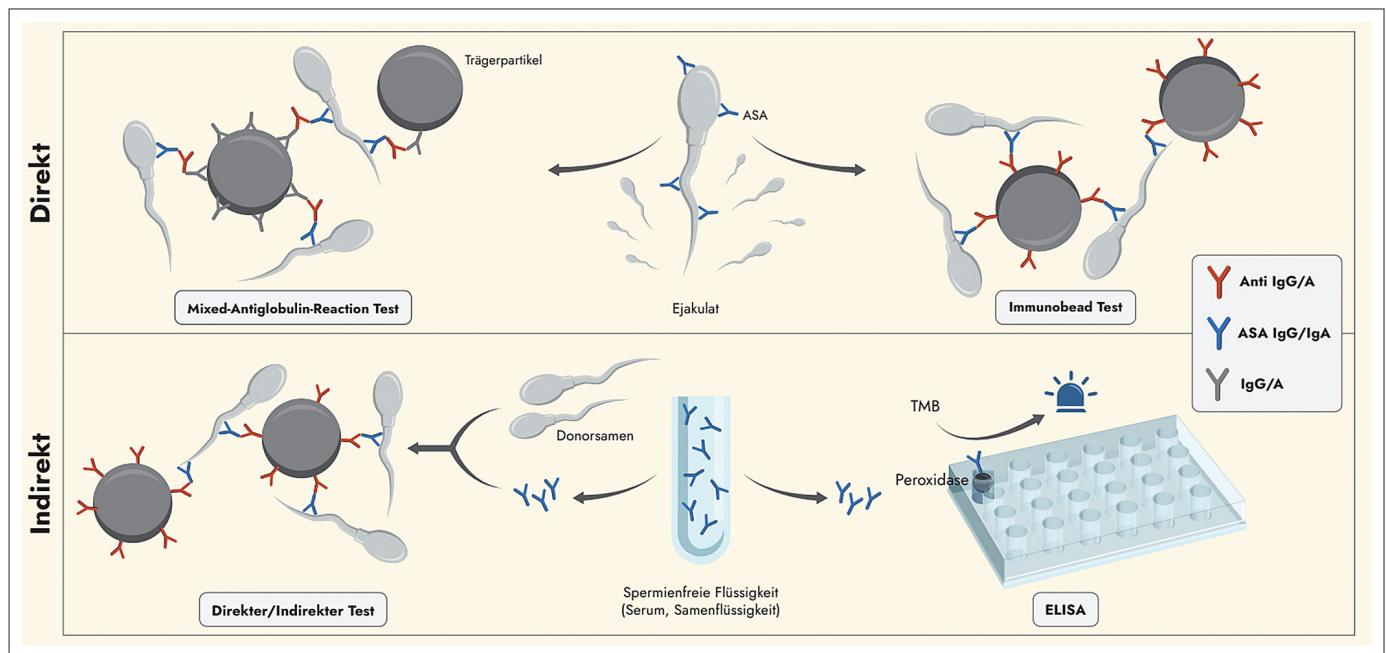


Abbildung 1: Nachweisverfahren von Antispermienantikörpern im Ejakulat oder körperfreien Flüssigkeiten gemäß der 6. Auflage des WHO-Handbuchs zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates [10]. Schematische Darstellung von direkten Testverfahren (oben) oder indirekten Nachweisverfahren (unten) (Anti IgG/A = Anti-IgA oder IgG-Immunglobuline; ASA = Antispermienantikörper der Klasse IgG/IgA; IgG/A = IgA oder IgG-Immunglobuline; TMB = Tetramethylbenzidin; ELISA = Enzyme-Linked Immunosorbent Assay).

Gemäß WHO-Handbuch sind bei MAR-Testsystemen Latexpartikel mit humanen IgG- oder IgA-Immunglobulinen dotiert [10]. Eine Interaktion und somit Agglutination zwischen Antispermienantikörpern auf den Spermien und den Latexpartikeln erfolgt durch die Zugabe eines Verbindungsmoleküls (monospezifische humane Anti-IgG- oder -IgA-Antikörper). Die Bildung von Agglutinaten erfolgt daher zwischen Spermien, Verbindungsmolekül und Latexpartikel. Da beim MAR-Test natives Ejakulat eingesetzt wird, können interagierende Bestandteile des Seminalplasmas die Testsensitivität beeinträchtigen [3]. Jedoch ist der MAR-Test schnell und einfach in der Anwendung, kostengünstig und daher leicht im klinischen Alltag anzuwenden. Beim IB-Test werden Cyanogenbromid-aktivierte Sepharosepartikel oder Latexpartikel mit Antikörpern gegen humane IgG- oder IgA-Immunglobuline dotiert. Eine Agglutination zwischen Antispermienantikörpern auf der Spermienoberfläche und den Partikeln erfolgt hierbei ohne Zwischenmolekül. Obwohl die direkten Testsysteme auf einem vergleichbaren Wirkprinzip beruhen, stimmen die Ergebnisse in Vergleichsstudien zwischen beiden Testverfahren nicht immer überein [3, 32–34].

Unabhängig vom eingesetzten Test können nicht-progressiv motile Spermien in unmittelbarer Nähe zu den Partikeln oder

ausschließlich an die Geißel gebundene Partikel bei fehlerhafter Interpretation zu falsch-positiven Werten führen. Darüber hinaus setzen beide Testsysteme motile Spermien zur Analyse voraus, sodass bei Männern mit Asthenozoospermie keine Bestimmung möglich sein kann. Laut WHO-Handbuch können hierfür indirekte Testsysteme im Seminalplasma oder Blut verwendet werden [10].

Beim indirekten Testverfahren werden spermienfreie und hitzeinaktivierte Flüssigkeiten (z. B. Seminalplasma oder Blutserum) auf die Präsenz von Antispermienantikörpern untersucht. Hierbei werden antikörperfreie Spendersamen mit der aufbereiteten Körperflüssigkeit inkubiert und anschließend durch einen klassischen Direkttest untersucht und interpretiert. Sofern sich ASA in der Körperflüssigkeit befinden, binden diese an die Epitope der Spendersamen und eine Agglutination mit den Trägerpartikeln erfolgt analog zum Direkttest. Auch hier zeigen Vergleichsstudien zwischen den direkten und indirekten Testverfahren nicht immer übereinstimmende Ergebnisse für den ASA-Nachweis. Zudem wird durchaus kontrovers über die Relevanz der ASA-Testung im Serum im Vergleich zum Ejakulat und die klinische Bedeutung diskutiert [3, 35].

Ebenfalls auf spermienfreien Körperflüssigkeiten beruht die Analyse durch

den ELISA. Hierbei induzieren ASA in der Körperflüssigkeit einen messbaren Farbumschlag in vitro – meist durch eine Tetramethylbenzidin-Peroxidase-Reaktion.

Studienlage

IUI bei ASA

Ob und inwieweit das Vorhandensein von Antispermienantikörpern (auch von unterschiedlichen Ig-Isotypen) die Wahrscheinlichkeit auf eine erfolgreiche IUI beeinflusst, wurde nur in wenigen Arbeiten beschrieben (siehe Tabelle 1). In einer retrospektiven Studie von Barbonetti und Kollegen wurden 84 Paare mit unerfülltem Kinderwunsch ohne weibliche Sterilitätsfaktoren und dem Nachweis von ASA im Ejakulat über einem Follow-up-Zeitraum von drei bis 27 Jahren untersucht [36]. Der Nachweis von IgG-ASA im Ejakulat erfolgte durch den MAR-Test, wobei die Paare in zwei Gruppen unterteilt wurden: Männer, bei denen 100 % der motilen Spermien im MAR-Test agglutinierten (n = 44) und Männer, bei denen zwischen 50 und 99 % der motilen Spermien an Immunoglobulin-dotierte Latexpartikel gebunden haben (n = 40). Ohne Kinderwunschbehandlung war die natürliche kumulative Lebendgeburtenrate zwischen beiden Gruppen signifikant unterschiedlich (100 %-positiver MAR-Test: 4,5 %, 50–99 %-positiver MAR-

Tabelle 1: Studienübersicht bei ASA-positiven Paaren im Vergleich zu ASA-negativen Paaren nach durchgeführter intrauteriner Insemination. Als primärer Endpunkt wurden die Lebendgeburtenrate, kumulative Lebendgeburtenrate oder kumulative Schwangerschaftsrate in der Kontrollgruppe (ASA-) und Studiengruppe (ASA+) angegeben. Aufgeführt sind zudem der ASA-Grenzwert, das Testsystem und das Untersuchungsmaterial.

IUI							
Studie	Studien-design	ASA-Nachweismethode / ASA-Grenzwert	Gruppen (n)	Parameter	ASA (-)	ASA (+)	p
Barbonetti et al. 2020 [36]	retrospektiv	MAR im Ejakulat ASA $\geq$ 50 %	ASA 100 % pos., n = 38 ASA 50–99 % pos., n = 26	Kumul. Lebendgeburtenrate	–	100 % ASA pos. 36,8 % 50–99 ASA pos. 26,9 %	n.s.
Ombelet et al. 1997 [39]	prospektiv	MAR im Ejakulat ASA $\geq$ 50 %	ASA pos.: 3 Zyklen IUI, n = 14 3 Zyklen IVF, n = 15	Kumul. Lebendgeburtenrate	–	64,3 % bei 3 IUI-Zyklen 93,3 % bei 3 IVF-Zyklen	–
Francavilla et al. 1992 [37]	prospektiv	MAR und IBT im Ejakulat ASA $\geq$ 100 %	ASA pos., n = 16 ASA neg., n = 48	Kumul. Schwangerschaftsrate [#]	36,2 %	0 %	< 0,001
Check u. Bolland 1992 [6]	retrospektiv	IBT im Ejakulat ASA $\geq$ 50 %	ASA pos., n = 13 ASA neg., n = 46	Kumul. Schwangerschaftsrate [#]	83 %	56 %	n.s.
Van Weert et al. 2005 [38]	retrospektiv	MAR im Ejakulat ASA > 10 %	ASA pos., n = 102 ASA neg., n = 204	Kumul. klin. Schwangerschaftsrate	34 %	28 %	< 0,001

Legende: ASA – Antispermienantikörper; IUI – Intrauterine Insemination; MAR – mixed antiglobulin reaction; IBT – Immunobead-Test; n.s. – nicht signifikant; [#]ohne Angabe biochemische oder klinische Schwangerschaft

Test: 30 %). Bei 79,5 % (100 %-positiver MAR-Test) und 32,5 % (50–99 %-positiver MAR-Test) lag zudem ein negativer Postkoitaltest (PCT) vor. Bei 38 Paaren (100 %-positiver MAR-Test) und 26 Paaren (50–99 %-positiver MAR-Test) wurden zwischen einer und sechs IUI durchgeführt, wobei pro Behandlung mindestens eine Millionen motile Spermien nach Aufbereitung verwendet wurden. Die kumulative Lebendgeburtenrate pro Paar nach IUI war hierbei nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen und lag bei 36,8 % (100 % ASA) und 26,9 % (50–99 % ASA) [36]. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein intermediärer Anteil von ASA-positiven Spermien (50–99 % ASA) lediglich einen Faktor für den unerfüllten Kinderwunsch darstellen kann und die kumulativen Lebendgeburtenraten zwischen natürlicher Konzeption und ART vergleichbar sind. Für Paare, bei denen 100 % der motilen Spermien im MAR-Test gebunden haben, können ASA (zusammen mit einem eingeschränkten PC-Test) als Hauptgrund für den unerfüllten Kinderwunsch angesehen werden, wobei die IUI eine erfolgversprechende Therapie darstellen kann. Unterschiede für den Erfolg einer IUI bei der intermediären ASA-Präsenz im Vergleich zu einer hohen ASA-Präsenz wurden nicht beschrieben. Angaben zu ASA-negativen Männern lagen in dieser Studie allerdings nicht vor.

Studien aus den frühen 1990er zeigen erniedrigte kumulative Schwangerschaftsraten bei ASA-positiven im Vergleich zu ASA-negativen Männern [6, 37]. Van Weert et al. konnten die Ergebnisse in einer jüngeren Studie aus dem Jahr 2005 bestätigen [38]. Bei 33 ASA-positiven Männern mit insgesamt 102 IUI-Zyklen wurde eine signifikant niedrigere kumulative klinische Schwangerschaftsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 204 IUI-Zyklen beschrieben (28 % vs. 34 %). Die Analyse erfolgte durch den MAR-Test, als ASA-Grenzwert wurde ein Schwellenwert von > 10 % angewandt. Eingeschlossen wurde in dieser Studie IUI aufgrund männlicher Subfertilität, wobei mindestens ein Spermienparameter (Spermienkonzentration, Motilität und/oder Morphologie) nicht den gültigen WHO-Kriterien entsprach. In einem Vorhersagemodell kommen die Autoren zu dem Schluss, dass ASA zu den Faktoren gehören, die den Erfolg einer IUI einschränken können, wobei eine Korrelation zwischen höheren Prozentsätzen von ASA-gebunden Spermien und dem IUI-Ausgang nicht gezeigt werden konnte [38].

In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 1997 durch Ombelet et al. wurden 29 Paare mit unerfülltem Kinderwunsch ohne weibliche Sterilitätsfaktoren und dem Nachweis von ASA (IgG und/oder IgA) im Ejakulat untersucht [39]. Bei 14

Paaren wurden IUI und bei 15 Paaren direkt eine IVF durchgeführt, wobei die Anteile an Männern mit Spermienkonzentrationen unter 20 Millionen Spermien pro ml bzw. Asthenozoospermie oder Einschränkungen der Morphologie in beiden Gruppen gleich verteilt war. Obwohl die kumulative Geburtenrate bei der IVF höher war (93,3 %), lag die kumulative Geburtenrate bei drei durchgeführten IUI bei 64,3 %. Die Autoren merken zwar die insgesamt ungewöhnlich hohe kumulative Geburtenrate an, kommen aber zu dem Schluss, dass IUI, insbesondere durch ein effektives Kosten-Nutzen-Verhältnis, eine geeignete Therapie bei ASA-positiven Männern darstellen kann [39]. Unterschiede für verschiedene Klassen von Immunoglobulinen wurden nicht beschreiben.

Insgesamt weisen die existierenden Studien zur IUI bei vorhandenen ASA im Ejakulat eine geringe Fallzahl und zudem methodische Limitierungen (z. B. fehlende Negativkontrollen) auf. Auf Basis der vorhandenen Studien lässt sich keine abschließende Empfehlung oder Ablehnung einer IUI als Therapie bei vorhandenen ASA ableiten.

IVF bei ASA

Der Einfluss von Antispermienantikörpern im Ejakulat oder Serum auf den Erfolg einer IVF wurde durch mehrere Studien mit teilweise kontroversen Er-

Tabelle 2: Studienübersicht bei ASA-positiven Paaren im Vergleich zu ASA-negativen Paaren nach durchgeführter IVF. Als Endpunkte wurden die Fertilisationsrate, Embryonalentwicklung, klinische Schwangerschaftsrate, Lebendgeburtenrate oder Implantationsrate pro Embryo in der Kontrollgruppe (ASA-) und Studiengruppe (ASA+) angegeben. Aufgeführt sind zudem der ASA-Grenzwert, das Testsystem und das Untersuchungsmaterial (Ejakulat oder Serum).

IVF							
Studie	Studien-design	ASA-Nachweismethode/ASA-Grenzwert	Gruppen (n)	Parameter	ASA (-)	ASA (+)	P
Lu et al. 2019 [5]	prospektiv	ELISA im Serum 75 IU	ASA pos., n = 39 ASA neg., n = 360	Fertilisationsrate	54,8 %	41,7 %	< 0,05
				Embryonalentwicklung	35,2 %	18,9 %	< 0,01
				Klin. Schwangerschaftsrate	61,1 %	38,5 %	< 0,01
				Lebendgeburtenrate	42,5 %	20,5 %	< 0,01
Acosta et al. 1994 [42]	retrospektiv	IBT im Ejakulat ASA ≥ 10 %	ASA pos., n = 29 ASA neg., n = 29	Fertilisationsrate Klin. Schwangerschaftsrate	73,1 % 41,9 %	41,9 % 23,5 %	< 0,05 n.s.
Clarke et al. 2006 [41]	retrospektiv	IBT im Ejakulat ASA ≥ 20 %	ASA pos. (20–79 %), n = 13	Fertilisationsrate	52 %	ASA > 80 %: 39 % ASA 20–79 %: 50 %	< 0,05 n.s.
			ASA pos. (≥ 80 %), n = 25 ASA neg., n = 51	Implantationsrate pro Embryo	5,8 %	ASA ≥ 80 %: 5,6 % ASA 20–79: 16,5 %	n.s. < 0,05
Vujisic et al. 2005 [7]	prospektiv	MAR im Ejakulat ASA ≥ 20 %	ASA ≥ 20 % pos., n = 14	Fertilisationsrate	–	73,2 % vs. 71,5 %	n.s.
			ASA < 20 % pos., n = 38	Klin. Schwangerschaftsrate	–	28,9 % vs. 28,6 %	n.s.
Trapphoff et al. 2023 [45]	retrospektiv	MAR im Ejakulat ASA ≥ 50 %	ASA pos., n = 159 ASA neg., n = 4132	Fertilisationsrate	49,3 %	51 %	n.s.
				Klin. Schwangerschaftsrate	38,7 %	46,5 %	< 0,05
Sukcharoen et al. 1995 [43]	prospektiv	IBT im Ejakulat ASA ≥ 20 %	ASA pos., n = 11 ASA neg., n = 149	Fertilisationsrate	69,3 %	75 %	n.s.
				Klin. Schwangerschaftsrate	11,8 %	6,7 %	n.s.
Vazquez-Levin et al. 1997 [40]	retrospektiv	MAR im Ejakulat ASA ≥ 20 %	ASA pos., n = 7 ASA neg., n = 9	Fertilisationsrate	84,4 %	44,2 %	< 0,01
				Klin. Schwangerschaftsrate	44 %	11 %	n.s.
Pagidas et al. 1994 [44]	retrospektiv	IBT im Ejakulat ASA ≥ 10 %	ASA pos., n = 16 ASA neg., n = 312	Fertilisationsrate	59 %	52 %	n.s.
				Klin. Schwangerschaftsrate	27 %	32 %	n.s.
Legende: ASA – Antispermienantikörper; IVF – in vitro Fertilisation; MAR – mixed antiglobulin reaction; IBT – Immunobead-Test; ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay; IU – international units; n.s. – nicht signifikant							

gebnissen untersucht (siehe Tabelle 2). In einer Studie von Lu et al. wurden insgesamt 399 IVF aufgrund von weiblichen Sterilitätsfaktoren bei 39 ASA-positiven Männern mit 360 ASA-negativen Männern verglichen [5]. Der Nachweis von ASA bei Männern erfolgte in der prospektiven Studie im Serum durch den ELISA-Test, die Spermienaufbereitung wurde mittels Dichtegradientaufbereitung durchgeführt. Insgesamt wurden bei einer IVF mit ASA-positiven Männern eine niedrigere Anzahl an fertilisierten Eizellen (41,7 % vs. 54,8 %), eine signifikant niedrigere Anzahl von gut entwickelten Embryonen (18,9 % vs. 35,2 %), eine erniedrigte klinische Schwangerschaftsrate (38,5 % vs. 61,1 %) und eine insgesamt niedrigere Lebendgeburtenrate (20,5 % vs. 42,5 %) im Vergleich zu IVF mit ASA-negativen Männern beschrieben.

Zu einem vergleichbaren Effekt kommt die retrospektive Studie von Vazquez-Levin et al. [40]. Auch hier wurde eine reduzierte Fertilisationsrate bei der Prä-

senz von ASA im Ejakulat beschrieben, wohingegen die Implantationsrate und klinische Schwangerschaftsrate tendenziell, aber nicht signifikant erniedrigt war. Insgesamt wurden in diese Studie aber lediglich 16 Männer aufgenommen, davon sieben Männer mit Antispermienantikörpern im Ejakulat. Als Grenzwert wurde ein ASA-Wert > 20 % durch den MAR-Test mit dem Nachweis von IgG-Immunglobulinen festgelegt. Die Spermienaufbereitung erfolgte mittels Dichtegradientaufbereitung und als Einschlusskriterien für die IVF wurden nur Paare ohne männliche Sterilitätsfaktoren aufgenommen.

Übereinstimmend konnten Clarke und Kollegen einen signifikant negativen Einfluss auf die Fertilisationsrate zeigen, wenn ≥ 80 % der motilen Spermien mit ASA besetzt waren. Als Kontrollgruppe wurden IVF ohne den Nachweis von ASA herangezogen (39 % vs. 52 %) [41]. In der Gruppe, bei denen 20–79 % der Spermien zu einer Agglutination im IB-Test mit dem Nachweis von IgA-Immunglobu-

linen geführt haben, lagen keine Unterschiede bezogen auf die Fertilisationsrate im Vergleich zu einer IVF mit ASA-negativen Männern vor. Interessanterweise führt die intermediäre Präsenz von ASA (20–79 % ASA) jedoch zu einer signifikant erhöhten Implantationsrate im Vergleich zur Kontrollgruppe und Männern mit hoher ASA-Präsenz in dieser retrospektiven Studie. Die Autoren merken an, dass die erhöhte Implantationsrate möglicherweise auf einer weiblichen Immunantwort gegenüber den paternalen Antigenen beruhen kann. Angaben zur Spermienaufbereitung oder Einschlusskriterien für die IVF lagen nicht vor.

Gleiche Resultate bezogen auf eine signifikant niedrigere Fertilisationsrate und eine leicht, aber nicht signifikant erniedrigte klinische Schwangerschaftsrate wurden in einer frühen Studie von Acosta et al. bei IVF mit ASA-positiven Männern im Vergleich zu ASA-negativen Männern beschrieben [42]. Als Einschlusskriterium wurden ASA-positive Männer nach dem IB-Test und entspre-

Tabelle 3: Studienübersicht bei ASA-positiven Paaren im Vergleich zu ASA-negativen Paaren nach durchgeführter ICSI. Als Endpunkte wurden die Fertilisationsrate, Embryonalentwicklung, klinische Schwangerschaftsrate oder Lebendgeburtenrate in der Kontrollgruppe (ASA-) und Studiengruppe (ASA+) angegeben. Aufgeführt sind zudem der ASA-Grenzwert, das Testsystem und das Untersuchungsmaterial (Ejakulat oder Serum).

ICSI							
Studie	Studien-design	ASA-Nachweismethode/ASA-Grenzwert	Gruppen (n)	Parameter	ASA (-)	ASA (+)	P
Lu et al. 2019 [5]	prospektiv	ELISA im Serum 75 IU	ASA pos., n = 19 ASA neg., n = 136	Fertilisationsrate	59,8 %	52,7 %	n.s.
				Embryonalentwicklung	29,5 %	31,8 %	n.s.
				Klin. Schwangerschaftsrate	61,8 %	52,6 %	n.s.
				Lebendgeburtenrate	44,1 %	47,4 %	n.s.
Check et al. 2000 [9]	prospektiv	Nachweis im Ejakulat (ohne Angabe zum Testsystem) ASA ≥ 50 %	ASA (0–49 %), n = 67 ASA (50–79 %), n = 6 ASA (80–100 %), n = 20	Fertilisationsrate	56 %	ASA (50–79 %): 63 % ASA (80–100 %): 55 %	n.s.
				Klin. Schwangerschaftsrate	43 %	ASA (50–79 %): 33 % ASA (80–100 %): 40 %	n.s.
							n.s.
Esteves et al. 2007 [52]	retrospektiv	IBT im Ejakulat ASA ≥ 50 %	ASA pos., n = 17 ASA neg., n = 194	Fertilisationsrate	80 %	82 %	n.s.
				Embryonalentwicklung	50 %	57 %	n.s.
				Klin. Schwangerschaftsrate	53,5 %	50 %	n.s.
Mercan et al. 1998 [51]	retrospektiv	MAR und IBT im Ejakulat ASA ≥ 30 %	ASA pos., n = 207 ASA neg., n = 1235	Fertilisationsrate	63 %	70 %	n.s.
				Klin. Schwangerschaftsrate	39 %	36 %	n.s.
				Lebendgeburtenrate	30 %	36 %	n.s.
Nagy et al. 1995 [50]	retrospektiv	MAR und IBT im Ejakulat ASA ≥ 80 %	ASA pos., n = 55 ASA neg., n = 1767	Fertilisationsrate	69,2 %	75,7 %	< 0,05
				Klin. Schwangerschaftsrate	31,4 %	26,4 %	n.s.
Clarke et al. 1997 [53]	retrospektiv	IBT im Ejakulat ASA ≥ 80 %	ASA pos., n = 39 ASA neg., n = 140	Fertilisationsrate	62 %	58 %	n.s.
				Klin. Schwangerschaftsrate	19 %	12 %	n.s.
Lähteemäki et al. 1995 [4]	retrospektiv	MAR im Ejakulat ASA ≥ 10 %	ASA pos., n = 29 ASA neg., n = 20	Fertilisationsrate	68 %	79 %	n.s.
				Klin. Schwangerschaftsrate	30 %	46 %	n.s.

Legende: ASA – Antispermienantikörper; ICSI – intrazytoplasmatische Spermieninjektion; MAR – mixed antiglobulin reaction; IBT – Immunobead-Test; ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay; IU – international units; n.s. – nicht signifikant

chende Kontrollgruppen mit korrespondierenden weiblichen und männlichen klinischen Parametern ohne ASA-Nachweis im Ejakulat ausgewählt. Die Autoren zeigen zudem, dass eine eingeschränkte Spermienmorphologie den negativen Einfluss von ASA weiter begünstigen kann.

Kein Unterschied bezogen auf die Fertilisationsrate (71,5 % vs. 73,2 %) oder klinische Schwangerschaftsrate (28,6 % vs. 28,9 %) wurde in einer prospektiven Studie von Vujisic et al. bei 14 ASA-positiven (> 20 % ASA) und 38 schwach ASA-positiven (< 20 % ASA) Männern mit normalen Spermienparametern gezeigt [7]. Der ASA-Nachweis im Ejakulat erfolgte durch den MAR-Test, wobei zum einen die Grenzwerte für ASA-positive Männer unscharf definiert waren und eine Kontrollgruppe ohne einen ASA-Nachweis gar nicht eingeschlossen wurde.

Ebenfalls keine Einschränkungen bezogen auf die Fertilisations- und klinischen Schwangerschaftsraten wurden in einer Studie von Sukcharoen und Keith bei 11 ASA-positiven und 149 ASA-negativen Männern nach dem IB-Test im Ejakulat aufgezeigt [43]. Die Autoren zeigen zudem, dass der ASA-Prozentsatz, die Region der ASA-Bindung an Spermien und unterschiedliche Isotypen der Immunglobuline keinen Effekt auf den Ausgang der IVF ausüben. Zum gleichen Resultat kam die Studie von Pagidas et al. [44]. Ein negativer Effekt von ASA im Ejakulat auf die klinische Schwangerschafts- und Befruchtungsraten konnte bei 16 ASA-positiven Männern im Vergleich zu 312 Männern der Kontrollgruppe mittels IB-Test nicht gezeigt werden. Eingeschlossen wurden in diese Studie Männer mit Normozoospermie gemäß WHO-Kriterien, die Spermienaufbereitung erfolgte über einen Percollgradienten. Überein-

stimmend zu Sukcharoen und Keith [43] konnte gezeigt werden, dass die verschiedenen Ig-Isotypen IgG und IgA und auch unterschiedliche ASA-Grenzwerte keinen Effekt auf den Erfolg einer IVF ausüben.

In einer großen retrospektiven Studie (ASA-neg. n = 4132 und ASA-pos. N = 159) von Trapphoff und Kollegen wurde beschrieben, dass die Befruchtungsraten und die klinische Schwangerschaftsrate nicht durch die Präsenz von ASA im Ejakulat eingeschränkt wird [45]. Erstaunlicherweise war die klinische Schwangerschaftsrate bei einer IVF mit ASA-positiven Männern im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne ASA-Nachweis im Ejakulat sogar signifikant erhöht (46,5 % vs. 38,7 %). Für die Analyse wurde hierbei der MAR-Test mit dem Nachweis von IgG-Immunglobulinen verwendet, als Grenzwert wurde ein

ASA-Prozentsatz von $\geq 50\%$ angewandt. Eingeschlossen wurden Männer mit Normozoospermie oder milder Oligozoospermie bzw. Asthenozoospermie. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass das Vorhandensein von ASA im Ejakulat die Erfolgsraten bei einer IVF nicht negativ beeinträchtigt.

Insgesamt gibt es Hinweise für einen negativen Effekt von ASA im Ejakulat oder Serum auf den Erfolg einer In-vitro-Fertilisation, jedoch wurden diese Effekte meist in Studien mit kleinen Fallzahlen gezeigt. Insbesondere Daten für den Nachweis von ASA im Serum mittels ELISA sind wegen der geringen klinisch-andrologischen Aussagekraft kritisch einzuordnen. Die Mehrzahl der Studien konnte hingegen keinen negativen Einfluss von Antispermienantikörpern im Ejakulat auf den Ausgang einer IVF im Vergleich zu ASA-negativen Männern zeigen. Aufgrund unterschiedlicher Designs (z. B. ASA-Grenzwerte) sind die Studien nicht direkt miteinander vergleichbar. Möglicherweise können auch eingesetzte ASA-Testsysteme, untersuchte Ig-Isotypen, variable Grenzwerte oder unterschiedliche Techniken zur Spermienaufbereitung die kontroversen Effekte erklären. Frühe Studien haben beispielsweise gezeigt, dass eine schnelle Verdünnung des Ejakulates mit Medium oder Pufferlösung, gefolgt von Waschschritten, den Anteil an gebundenen ASA reduzieren und so einen positiven Effekt auf die Anzahl an motilen Spermien haben kann, einhergehend mit einer höheren Befruchtungsrate nach IVF [46, 47]. Auch die Verwendung eines Dichtegradienten zur Spermienpräparation kann die Präsenz von ASA nach der Aufbereitung reduzieren [48]. Es liegen jedoch kaum Daten vor, die den Effekt der Spermienaufbereitung auf den Erfolg einer ART systematisch beschreiben.

Insgesamt wurde in einer Meta-Analyse von Zini und Kollegen gezeigt, dass ASA im Ejakulat keinen Einfluss auf das Ergebnis einer IVF aufweisen – inklusive einer Subgruppenanalyse mit einem ASA-Grenzwert von $\geq 50\%$. Höhere Grenzwerte ($> 80\%$) wurden nicht untersucht, wären aber durchaus von Interesse [49].

ICSI bei ASA

Potentielle Störungen der Spermienfunktionalität (z. B. Akrosomenreaktion, Motilität) durch an Spermien gebundene

ASA könnten mittels einer ICSI umgangen werden. Ob und inwieweit die Präsenz von Antispermienantikörpern die Wahrscheinlichkeit auf eine erfolgreiche ICSI bei ASA-positiven Männern mit Normozoospermie oder eingeschränkten Spermienparametern beeinflusst, wurde in der aktuellen Literatur durch mehrere Studien untersucht und die Datenlage stellt sich deutlich homogener dar (Tabelle 3).

Lediglich in der retrospektiven Studie von Nagy et al. wurde eine signifikant veränderte Fertilisationsrate bei ASA-positiven Männern im Vergleich zu ASA-negativen Männern bei einer ICSI beschrieben [50]. Erstaunlicherweise war diese in der Studiengruppe nicht erniedrigt, sondern signifikant erhöht (75,7 % vs. 69,2 %). In 55 ICSI-Zyklen mit 37 ASA-positiven Männern und 1767 ICSI-Zyklen mit ASA-negativen Männern lagen keine Unterschiede bezogen auf die Embryonalentwicklung und klinische Schwangerschaftsrate vor. Zudem konnten keine Unterschiede in einer Subgruppenanalyse für unterschiedliche Ig-Isotypen oder bei einem ASA-Grenzwert von 100 % festgestellt werden. Angewandt wurden der MAR- und IB-Test im Ejakulat, als Grenzwert für den Nachweis von ASA wurde ein Schwellenwert von $\geq 80\%$ herangezogen. Die Aufbereitung für die ICSI erfolgte über einen Percollgradienten. Eingeschlossen wurden in diese Studie Paare, bei denen es entweder zu einem Fertilisationsversagen oder niedrigen Befruchtungsraten in einer vorangegangenen IVF kam, oder Paare, bei denen schwere männliche Sterilitätsfaktoren (z. B. eingeschränkte Spermienkonzentration oder Motilität) vorgelegen haben.

In zwei retrospektiven Studien von Mercan und Kollegen und Esteves et al. sowie einer prospektiven Studie von Lu et al. wurden keine Unterschiede für die Befruchtungsrate, Embryonalentwicklung und klinische Schwangerschaftsrate beschrieben [5, 51, 52]. Als Nachweisverfahren wurden der ELISA-Test im Serum bei Männern und der MAR- und/oder IB-Test im Ejakulat eingesetzt, wobei die Schwellenwerte für das Vorhandensein von IgG- und/oder IgG-Antispermienantikörpern je nach Studie zwischen 30 % und 50 % bzw. 75 IU für den ELISA-Test lagen. Eingeschlossen wurden je nach Studie zwischen 155 und 1235 ICSI. In der Studie von Mercan et al. wurde zu-

dem der Einfluss von unterschiedlichen ASA-Grenzwerten im Ejakulat untersucht (0–10 % ASA, 11–20 % ASA, 21–50 % ASA und 51–100 % ASA), wobei die eingeschlossenen Männer für die ICSI entweder eine Normozoospermie oder Oligozoospermie (weniger als 1×10^6 motile Gesamtspermien nach Aufbereitung) bzw. Asthenozoospermie aufgewiesen haben und das Ejakulat mittels Dichtegradient aufbereitet wurde. Auch in der Subgruppenanalyse konnten keine Unterschiede für die Befruchtungsrate, Embryonalentwicklung und klinische Schwangerschaftsrate festgestellt werden, sodass die Autoren zu dem Schluss kommen, dass die ICSI nicht durch an Spermien gebundene ASA beeinflusst wird.

In einer prospektiven Studie von Check und Kollegen wurden ebenfalls unterschiedliche Grenzwerte für ASA im Ejakulat bei ASA-positiven Männern nach einer ICSI untersucht [9]. Hierbei wurden nicht oder schwach ASA-positive Männer (0–49 %; $n = 67$), ASA-positive Männer (50–79 %; $n = 6$) und stark ASA-positive Männer (80–100 %; $n = 20$) verglichen. So konnten übereinstimmende Fertilisations-, klinische Schwangerschafts-, Implantations- und Abortraten in allen Gruppen festgestellt werden [9].

In der retrospektiven Studie von Clarke et al. wurde zudem die Präsenz von unterschiedlichen Ig-Isoformen im Ejakulat bewertet (IgA $\geq 80\%$ und IgG $\geq 80\%$ / IgA $< 80\%$) [53]. Die Spermienaufbereitung von frischen oder zuvor kryokonservierten Spermien erfolgte hierbei entweder durch ein Swim-up-Verfahren und/oder einen Percollgradienten. Für die Studiengruppe wurden Männer eingeschlossen, die in der Mehrzahl normale Spermienparameter aufgewiesen haben, in die Kontrollgruppe wurden jedoch Männer ohne ASA-Nachweis und eingeschränktem Spermiogramm eingeschlossen. Insgesamt wurden 140 ASA-negative Männer und 20 (IgA $\geq 80\%$) bzw. 19 (IgG $\geq 80\%$ / IgA $< 80\%$) Männer mit ASA im Ejakulat verglichen. Unterschiede für die Befruchtungsrate und klinische Schwangerschaftsrate zwischen allen Gruppen wurden nicht festgestellt, auch wenn der Anteil an irregulär befruchteten Eizellen (1PN und 3PN) in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Studiengruppen signifikant erhöht war. Die Autoren schlussfolgern, dass die ICSI eine effektive Behandlungsmöglichkeit

Tabelle 4: Studienübersicht bei ASA-positiven Paaren nach durchgeführter ICSI bzw. IVF. Als Endpunkte wurden die klinische Schwangerschaftsrate oder Lebendgeburtenrate nach ICSI bzw. IVF angegeben. Aufgeführt sind zudem der ASA-Grenzwert, das Testsystem und das Untersuchungsmaterial (Ejakulat oder Serum).**IVF vs. ICSI**

Studie	Studiendesign	ASA-Nachweismethode/ ASA-Grenzwert	Gruppen (n)	Parameter	ASA (-)	ASA (+)	P
Zini et al. 2011 [49]	retrospektiv	MAR im Ejakulat ASA ≥ 50 %	IVF, n = 106 ICSI, n = 145	Klin. Schwangerschaftsrate IVF Klin. Schwangerschaftsrate ICSI	– –	55,7 % 46,9 %	n.s.
Lu et al. 2019 [5]	prospektiv	ELISA im Serum 75 IU	IVF, n = 39 ICSI, n = 19	Klin. Schwangerschaftsrate IVF Klin. Schwangerschaftsrate ICSI Lebendgeburtenrate IVF Lebendgeburtenrate ICSI	– – – –	38,5 % 52,6 % 20,5 % 47,7 %	n.s. n.s.

Legende: ASA – Antispermienantikörper; ICSI – intrazytoplasmatische Spermieninjektion; IVF – in vitro Fertilisation; MAR – mixed antiglobulin reaction; ELISA – Enzyme-linked Immunosorbent Assay; IU – international units; n.s. – nicht signifikant

bei der Präsenz von ASA im Ejakulat darstellt und dass unterschiedliche Ig-Isotypen ohne klinische Relevanz sind.

Lähteemäki et al. publizierten 1995 eine erste Studie zu Antispermienantikörpern und ICSI [4]. Bei 29 ASA-positiven Männern und 20 Männer ohne Nachweis von ASA im Ejakulat wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der Befruchtungsrate und klinischen Schwangerschaftsrate beschrieben. Allerdings war die Embryonalentwicklung und Abortrate im ersten Trimester bei ASA-positiven Männern (38 %) im Vergleich zu ASA-negativen Männer (0 %) signifikant erhöht [4]. Auch wenn andere Studien die erhöhten Abortraten bei ASA-positiven Männern nicht bestätigen konnten, können negative Effekte nach der Befruchtung und Implantation nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt weist die Studienlage beim Nachweis von ASA im Ejakulat oder Serum und dem Erfolg einer ICSI auf folgendes hin: Limitierungen (z. B. Abortrate) wurden nur vereinzelt beschrieben, Unterschiede zwischen der Fertilisationsrate und klinischen Schwangerschaftsrate liegen beim Nachweis von ASA im Ejakulat bei Männern mit Normozoospermie bzw. eingeschränktem Spermogramm nicht vor. Auch wurden unterschiedliche ASA-Grenzwerte, verschiedene Verfahren zur Aufbereitung und Immunoglobulin-Klassen differenziert betrachtet. Nachteile auf den Ausgang einer ICSI wurden nicht beschrieben. Limitierend ist jedoch die geringe Fallzahl in den vorhandenen Studien und Teststärke. In einer Meta-Analyse von Zini und Kollegen wurden keine Vor- oder Nachteile einer ICSI bezogen auf die Befruchtungs- und Schwangerschaftsrate in Gegenwart

von Antispermienantikörpern (inklusive einer Subgruppenanalyse mit Grenzwerten ab 50 % ASA) im Ejakulat beschrieben [49]. Die Odds Ratio für die Schwangerschaftsrate betrug 1,0 (95 % CI: 0,72–1,38) im Vergleich zu ASA-negativen Männern.

IVF vs. ICSI bei ASA

Ob und inwieweit eine ICSI gegenüber einer IVF bei ASA-positiven Männern Vor- oder Nachteile in Bezug auf den Ausgang einer Kinderwunschbehandlung aufweist, wurde in zwei Studien beschrieben (Tabelle 4). In einer prospektiven Studie von Lu et al. wurde gezeigt, dass die klinische Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate bei ASA-positiven Männern mit einer IVF (38,5 % und 20,5 %; n = 39) im Vergleich zu ASA-positiven Männern mit einer ICSI (52,6 % und 47,7 %; n = 19) leicht, aber nicht signifikant erniedrigt war [5]. Hierbei wurde allerdings keine kontrollierte randomisierte Studie durchgeführt und die Einschlusskriterien für eine IVF bzw. ICSI waren unterschiedlich. Während für die IVF Paare mit weiblichen Sterilitätsfaktoren und normalen Spermienparametern gemäß WHO eingeschlossen worden sind, war das Einschlusskriterium für eine ICSI eine Oligozoospermie mit einer Konzentration von weniger als 1,000.000 Spermien nach Dichtegradientaufbereitung. Der Nachweis von ASA bei Männern erfolgte in der prospektiven Studie im Serum durch den ELISA-Test.

Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt die Studie von Zini et al. [8]. Auch hier wurde die klinische Schwangerschaftsrate für den Vergleich zwischen IVF und ICSI bei ASA-positiven Männern miteinander verglichen. Als Testsystem wurde in dieser retrospektiven Studie der MAR-Test im

Ejakulat mit einem Grenzwert von 50 % angewandt, die Spermienaufbereitung erfolgte durch einen Dichtegradienten. Bei 106 IVF-Zyklen und 145 ICSI-Zyklen war die klinische Schwangerschaftsrate mit 55,7 % und 46,9 % nicht signifikant unterschiedlich [54]. Übereinstimmend zu Lu et al. wurde ebenfalls kein kontrolliertes randomisiertes Studiendesign angewandt und signifikante Unterschiede, bezogen auf die Spermienkonzentration, Motilität und Morphologie zwischen der IVF- und ICSI-Gruppe, waren präsent. Alle Paare wiesen mindestens eine einjährige Historie von unerfülltem Kinderwunsch auf, wobei als Ausschlusskriterien ein erhöhtes maternales Alter > 39 Jahren und Männer mit kompletter Asthenozoospermie aufgeführt wurden. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ASA im Ejakulat nicht mit dem Erfolg einer Kinderwunschbehandlung nach IVF oder ICSI assoziiert sind.

Insgesamt können keine signifikanten Vor- oder Nachteile einer ICSI gegenüber einer IVF bei Männern mit Antispermienantikörpern im Ejakulat oder Serum auf den Ausgang einer Kinderwunschbehandlung ausgemacht werden. Als Limitierung können unterschiedliche Einschlusskriterien (z. B. Normozoospermie vs. Oligozoospermie) für die IVF oder ICSI in den vorliegenden Studien angesehen werden. Für den direkten Vergleich zwischen IVF und ICSI wären prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien mit ausreichender Teststärke und einheitlichen Einschlusskriterien notwendig, um mögliche Vorteile einer ICSI gegenüber einer In-vitro-Fertilisation bei ASA-positiven Männern auf den Erfolg einer ART zu identifizieren. Aufgrund der aktuellen Studienlage ist die ICSI bei ASA-positiven Männern mit

dem ASA-Nachweis im Ejakulat oder Serum mit Normozoospermie oder milder Oligozoospermie bzw. Asthenozoospermie jedoch nicht indiziert.

■ Kritische Diskussion

Die Bedeutung von Antispermienantikörpern beim Mann bei unerfülltem Kinderwunsch wird kontrovers diskutiert. In diesem narrativen Review wurden die aktuelle Studienlage und der Einfluss von ASA im Ejakulat oder Serum auf den Erfolg einer Kinderwunschbehandlung beschrieben.

Insgesamt zeigen die existierenden Studien zur IUI bei ASA im Ejakulat zwar einige Nachteile hinsichtlich der klinischen Schwangerschaftsrate im Vergleich zu ASA-negativen Männern auf, allerdings weisen die Studien eine geringe Fallzahl und methodische Limitierungen (z. B. keine Negativkontrollen) auf. Auf Basis der vorhandenen Studien lässt sich keine abschließende Beurteilung einer IUI bei Nachweis von ASA ableiten.

Obwohl es in der Literatur Hinweise für einen negativen Effekt von ASA im Ejakulat oder Serum auf den Erfolg einer IVF hinsichtlich einer niedrigeren Befruchtungs- und klinischen Schwangerschaftsrate gibt, ist die Schwangerschaftsrate in der Mehrzahl der Studien nicht signifikant niedriger. Die kontroverse Datenlage kann durch Studien mit geringen Fallzahlen, unterschiedlichen Techniken zur Spermienaufbereitung, Nachweisverfahren und untersuchten Ig-Isotypen oder variablen ASA-Grenzwerten erklärt werden.

Für die Durchführung einer ICSI bei ASA-positiven Männern ist die Datenlage im Vergleich zu Männern ohne ASA-Nachweis im Serum oder Ejakulat eindeutig. Bezogen auf die Fertilisation und den Ausgang der ART bestehen bei ASA-positiven Männern mit Normozoospermie oder eingeschränkten Spermienparametern keine Einschränkungen im Vergleich zu Männern ohne ASA im Ejakulat oder Serum. Nachteile während der Embryonalentwicklung oder Implantation wurden nur vereinzelt beschrieben. Verschiedene ASA-Grenzwerte und die Präsenz von unterschiedlichen Ig-Isotypen wurden differenziert untersucht. Einschränkungen wurden ebenfalls nicht beschrieben. Antispermienantikörper im

Ejakulat oder Serum haben keinen Einfluss auf die Ergebnisse einer ICSI.

Ob und inwieweit eine ICSI gegenüber einer IVF bei ASA-positiven Männern Vor- oder Nachteile auf den Ausgang einer Kinderwunschbehandlung aufweist, wurde nur in wenigen Studien mit einigen Einschränkungen beschrieben. Neben dem nicht prospektiven, kontrollierten, randomisierten Design wurden zudem unterschiedliche Einschlusskriterien für die IVF oder ICSI in den vorliegenden Studien angewandt.

Insgesamt wurden keine signifikanten Vor- oder Nachteile auf den Erfolg einer ART einer ICSI gegenüber einer IVF bei Männern mit Antispermienantikörpern im Ejakulat oder Serum gefunden. Aufgrund der aktuellen Studienlage ist der Nachweis von ASA bei Männern keine Indikation für eine ICSI.

Unterschiedliche Grenzwerte und fehlende Fallzahlen schränken die Aussagekraft jedoch ein. Weitere Studien mit hinreichender Teststärke und geeignetem Studiendesign sind notwendig. Obwohl die Bedeutung von Antispermienantikörpern bei Männern bei unerfülltem Kinderwunsch weiterhin unklar erscheint, liegen insgesamt keine evidenzbasierten Daten vor, die auf eine negative Korrelation zwischen dem Vorhandensein von Antispermienantikörpern im Ejakulat oder Serum und dem Erfolg einer Kinderwunschbehandlung schließen lassen.

■ Fazit für die Praxis

Bei unerfülltem Kinderwunsch und Nachweis von Antispermienantikörpern im Ejakulat lässt sich aus der aktuellen Studienlage keine evidenzbasierte Empfehlung für eine IUI oder ICSI ableiten.

Antispermienantikörper im Ejakulat haben keinen signifikanten Einfluss auf die Ergebnisse bei einer IVF.

Antispermienantikörper im Serum beim Mann haben keine signifikante klinische Bedeutung.

■ Anmerkung

Die Studie wurde finanziell durch die Firma Ferring Arzneimittel GmbH unterstützt.

■ Interessenkonflikt

Keiner

Literatur:

1. Wilson L. Sperm agglutinins in human semen and blood. *Exp Biol Med* 1954; 85: 652–5.
2. Leathersich S, Hart RJ. Immune infertility in men. *Fertil Steril* 2022; 117: 1121–31.
3. Gupta S et al. Antisperm antibody testing: a comprehensive review of its role in the management of immunological male infertility and results of a global survey of clinical practices. *World J Mens Health* 2022; 40: 380–98.
4. Lähdenmäki A, Reima I, Hovatta O. Treatment of severe male immunological infertility by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod* 1995; 10: 2824–8.
5. Lu SM et al. Success rates of in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in men with serum anti-sperm antibodies: a consecutive cohort study. *Asian J Androl* 2019; 21: 473–7.
6. Check JH, Bolland A. Effect of antisperm antibodies on post-coital results and effect of intrauterine insemination on pregnancy outcome. *Arch Androl* 1992; 28: 25–31.
7. Vujić S, Lepej S, Jerković L, Emedi I, Sokolić B. Antisperm antibodies in semen, sera and follicular fluids of infertile patients: relation to reproductive outcome after in vitro fertilization. *Am J Reprod Immunol* 2005; 54: 13–20.
8. Zini A et al. Anti-sperm antibody levels are not related to fertilization or pregnancy rates after IVF or IVF/ICSI. *J Reprod Immunol* 2011; 88: 80–84.
9. Check ML, Check JH, Katsoff D, Summers-Chase D. ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies. *Arch Androl* 2000; 45: 125–30.
10. World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 6th Edition, 2021.
11. Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, Homburg R, Le Clef N, Mincheva M et al. The Unexplained Infertility guideline group. Evidence-based guideline: Unexplained Infertility. *Hum Reprod* 2023; 38: 1881–90.
12. Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to male infertility: AUA/ASRM guideline. *J Urol* 2024; 212: 789–99.
13. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART). 2019.
14. Hedger MP. The immunophysiology of male reproduction. *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* 2014; 805–92.
15. Stanton PG. Regulation of the blood-testis barrier. *Semin Cell Dev Biol* 2016; 59: 166–73.
16. Mital P, Hinton B, Dufour J. The blood-testis and blood-epididymis barriers are more than just their tight junctions. *Biol Reprod* 2011; 84: 851–8.
17. Khambata K, Modi D, Gupta S. Immunoregulation in the testis and its implication in fertility and infections. *Explor Immunol* 2021; 1: 309–24.
18. Ghuman N, Ramalingam M. Male infertility. *Obstet Gynaecol Reprod Med* 2018; 28: 7–14.
19. Chiu WW-C, Chamley LW. Clinical associations and mechanisms of action of antisperm antibodies. *Fertil Steril* 2004; 82: 529–35.
20. Cui D et al. Antisperm antibodies in infertile men and their effect on semen parameters: a systematic review and meta-analysis. *Clin Chim Acta* 2015; 444: 29–36.
21. Said SA et al. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *World Health Organization. Fertil Steril* 1992; 57: 1289–93.
22. Dias T, Agarwal A, Pushparaj P, Ahmad G, Sharma R. Reduced semen quality in patients with testicular cancer seminoma is associated with alterations in the expression of sperm proteins. *Asian J Androl* 2020; 22: 88.
23. Adams CE, Wald M. Risks and complications of vasectomy. *Urol Clin North Am* 2009; 36: 331–6.
24. Fijak M et al. Infectious, inflammatory and 'autoimmune' male factor infertility: how do rodent models inform clinical practice? *Hum Reprod Update* 2018; 24: 416–41.

25. Lotti F et al. Epididymal more than testicular abnormalities are associated with the occurrence of antisperm antibodies as evaluated by the MAR test. *Hum Reprod* 2018; 33: 1417–29.
26. Pleuger C, Silva E, Pilatz A, Bhushan S, Meinhardt A. Differential immune response to infection and acute inflammation along the epididymis. *Front Immunol* 2020; 11: 599594.
27. Silva AF, Ramalho-Santos J, Amaral S. The impact of antisperm antibodies on human male reproductive function: an update. *Reproduction* 2021; 162: R55–R71.
28. Bohring C, Krause W. Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto-) immunity. The value of proteomic analysis. *Hum Reprod* 2003; 18: 915–24.
29. Abshagen K, Behre HM, Cooper T, Nieschlag E. Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rates. *Fertil Steril* 1998; 70: 355–6.
30. Barbonetti A et al. Prevalence of anti-sperm antibodies and relationship of degree of sperm auto-immunization to semen parameters and post-coital test outcome: a retrospective analysis of over 10 000 men. *Hum Reprod* 2019; 34: 834–41.
31. Xu F et al. A novel protein biochip screening serum anti-sperm antibody expression and natural pregnancy rate in a follow-up study in Chinese infertility. *Biosci Rep* 2020; 40: BSR20191769.
32. MacMillan RA, Baker HW. Comparison of latex and polyacrylamide beads for detecting sperm antibodies. *Clin Reprod Fertil* 1987; 5: 203–9.
33. Scarselli G, Livi C, Chelo E, Dubini V, Pellegrini S. Approach to immunological male infertility: a comparison between MAR-Test and direct immunobead test. *Acta Eur Fertil* 1987; 18: 55–7.
34. Meinertz H, Bronson R. Detection of antisperm antibodies on the surface of motile spermatozoa. Comparison of the Immunobead Binding Technique (IBT) and the Mixed Antiglobulin Reaction (MAR). *Am J Reprod Immunol Microbiol* 1988; 18: 120–3.
35. Andolz P et al. Detection of anti-sperm antibodies in serum, seminal plasma and cervical mucus by the immunobead test. *Hum Reprod* 1990; 5: 685–9.
36. Barbonetti A et al. Relationship between natural and intrauterine insemination-assisted live births and the degree of sperm autoimmunisation. *Hum Reprod* 2020; 35: 1288–95.
37. Francavilla F, Romano R, Santucci R, Marrone V, Corrao G. Failure of intrauterine insemination in male immunological infertility in cases in which all spermatozoa are antibody-coated. *Fertil Steril* 1992; 58: 587–92.
38. Van Weert J et al. IUI in male subfertility: are we able to select the proper patients? *Fertil Steril* 2005; 84: S212.
39. Ombelet W et al. Treatment of male infertility due to sperm surface antibodies: IUI or IVF? *Hum Reprod* 1997; 12: 1165–70.
40. Vazquez-Levin H, Notrica JA, Polak de Fried E. Male immunologic infertility: sperm performance on in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997; 68: 675–81.
41. Clarke GN. Association between sperm autoantibodies and enhanced embryo implantation rates during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2006; 86: 753–4.
42. Acosta A, van der Merwe J, et al. Fertilization efficiency of morphologically abnormal spermatozoa in assisted reproduction is further impaired by antisperm antibodies on the male partner's sperm. *Fertil Steril* 1994; 62: 826–33.
43. Sukcharoen N, Keith J. The effect of the antisperm auto-antibody-bound sperm on in vitro fertilization outcome. *Andrologia* 1995; 27: 281–9.
44. Pagidas K, Hemmings R, Falcone T, Miron P. The effect of antisperm autoantibodies in male or female partners undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril* 1994; 62: 363–9.
45. Trapphoff T, Hirschmann S, Dieterle S. Einfluss von Antispermien-Antikörpern (ASA) im Ejakulat auf die klinische Schwangerschaftsrate bei einer In-vitro-Fertilisations- (IVF-) Behandlung. *J Reprod Med Endocrinol* 2023; 20: 135–6.
46. Adeghe A. Effect of washing on sperm surface autoantibodies. *Br J Urol* 1987; 60: 360–3.
47. Elder K, Wick K, Edwards R. Seminal plasma anti-sperm antibodies and IVF: the effect of semen sample collection into 50% serum. *Hum Reprod* 1990; 5: 179–84.
48. Schneider D et al. Effectiveness of sperm washing by discontinuous density gradient centrifugation to remove antibodies bound to sperm membrane. *Fertil Steril* 2014; 102: e351–e352.
49. Zini A et al. Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2011; 26: 1288–95.
50. Nagy Z, Verheyen G, Liu J, Joris H, Janssenswillen C, Wisanto A, et al. Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility. *Hum Reprod* 1995; 10: 1775–80.
51. Mercan R et al. Impact of fertilization history and semen parameters on ICSI outcome. *J Assist Reprod Genet* 1998; 15: 39–45.
52. Esteves SC, Schneider DT, Verza Jr. S. Influence of antisperm antibodies in the semen on intracytoplasmic sperm injection outcome. *Int Braz J Urol* 2007; 33: 795–802.
53. Clarke GN, Bourne H, Baker HWG. Intracytoplasmic sperm injection for treating infertility associated with sperm autoimmunity. *Fertil Steril* 1997; 68: 112–7.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

☒ Medizintechnik-Produkte



Neues CRT-D 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