

publiziert bei:	 <b>AWMF online</b> Das Portal der wissenschaftlichen Medizin
-----------------	---

<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>013/040</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S1</b>
--------------------------	----------------	----------------	-----------

## **Leitlinie immunologische Infertilität**

Arbeitskreis Andrologie der Dermatologen

Verfasser: Walter Krause, Marburg

Fassung 01.10.2012

### **Definition, Epidemiologie**

“Immunologische Infertilität” beschreibt das Ausbleiben einer Konzeption als Folge von Störungen des Immunsystems an den reproduktiven Organen. Die überwiegende Mehrzahl dieser Störungen beruht auf dem Vorliegen von Anti-Spermatozoen-Antikörpern (ASA). Oocyten-Antikörper sind zwar in der Literatur beschrieben worden; über daraus resultierende Krankheitsbilder ist aber nichts bekannt. Antikörper gegen weitere bei der Reproduktion beteiligte Gewebe sind bisher nicht untersucht.

ASA können sowohl bei Männern als auch bei Frauen vorkommen. Beim Mann erfüllen sie die Kriterien einer Autoimmunerkrankung (Rose und Bona, 1993), sofern sie nach ihrer Bindung an Antigene der Spermatozoen-Oberfläche Funktionsstörungen der Spermatozoen hervorrufen. ASA sind stets polyklonal und können an Antigene mit und ohne funktionelle Relevanz binden (Koide et al., 2000).

In der Literatur werden Häufigkeiten von ASA bei bis zu 60% der männlichen und weiblichen Patienten von Infertilitätssprechstunden angegeben (Witkin et al., 1989; Cropp and Schlaff, 1990, Francavilla et al., 2007). Die äußerst unterschiedlichen Häufigkeitsangaben haben mehrere Gründe:

- (1) Unterschiedliche Methoden und unterschiedliche biologische Substrate (Serum, Ejakulatplasma, Zervixmukus) kamen zur Untersuchung.
- (2) Die Höhe der klinisch relevanten Antikörpertiter ist nicht definiert.

- (3) Die Prozentsätze beziehen sich unterschiedlich auf alle infertilen Patienten oder nur solche mit anomalen Samenzellparametern.
- (4) Der wichtigste Grund ist die Unkenntnis der spezifischen Bindungsantigene (s. folgende Kapitel).

### **Literatur**

Cropp CS, Schlaff WD. Antisperm antibodies. Arch. Immunol. Ther. Exp (Warsz). 1990;38:31-46.

Francavilla F, Santucci R, Barbonetti A, Francavilla S. Naturally-occurring antisperm antibodies in men: interference with fertility and clinical implications. An update. Front Biosci. 2007 May 1;12: 2890-911.

Koide SS, Wang L, Kamada M. Antisperm antibodies associated with infertility: properties and encoding genes of target antigens. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 2000;224:123-32.

Rose NR, Bona C: Defining criteria for autoimmune diseases (Witebsky's postulates revised) Immunol. Today 1993;14: 426.

Witkin SS, Chaudhry A. Relationship between circulating antisperm antibodies in women and autoantibodies on the ejaculated sperm of their partners. Am. J. Obstet. Gynecol. 1989;161: 900-3.

### **Ätiologie und Pathogenese**

Die Hodentubuli, die Tubuli des Rete testis, Nebenhodengang und Samenstrang sind immunologisch privilegierte Regionen. Die Entwicklung von ASA beim Mann setzt eine Sequestration von Antigenen oder der ganzen Keimzellen durch die Blut-Hoden-Schranke oder die anderen Barrieren voraus. Während der Reifung der Spermatogenese entstehen neue, bis dahin dem Immunsystem unbekannte Antigene an den Spermatozyten und Spermatiden. Wenn diese Antigene mit immunkompetenten Zellen in Kontakt kommen, können ASA entstehen. Die ASA reagieren nur selten mit Antigenen außerhalb von Spermatozoen (Dörr et al., 2005, Domagala and Kurpisz, 2004). Sie sind selten mit anderen Hypersensitivitätsreaktionen assoziiert, z. B. wurden bei Patienten mit einer Quecksilber-Allergie in-vitro mehr ASA als bei solchen ohne Allergie beobachtet (Podzimek et al., 2005). Eine erhöhte Inzidenz von ASA bei Männern mit Autoimmunkrankheiten wurde ebenfalls beschrieben (Shiraishi et al., 2009).

Störungen der Blut-Hoden-Schranke können anlagebedingt sein oder traumatisch entstehen. Mehrere Autoren untersuchten die Inzidenz von ASA nach Operationen oder Entzündungen im Genitalbereich und beschrieben einige Vorkrankheiten als Risikofaktoren (Tab. 1).

Tabelle 1: Risikofaktoren für das Auftreten von ASA beim Mann

Einflussfaktor	Risiko	Autoren
Chlamydieninfektionen	Erhöht	Dimitrova et al. 2004
Colitis ulcerosa	Erhöht	Dimitrova et al., 2005
Epididymitis	Erhöht	Heidenreich et al., 1994
Epididymitis	nicht erhöht	Gubin et al., 1998
Genitale Infektionen.	Erhöht	Gubin et al., 1998
Genitale Infektionen	52%	Bozhedomov and Teodorovich 2004
Genitale Infektionen	Nicht erhöht	Marconi et al., 2008
Hernienoperation	nicht erhöht	Kapral et al., 1990
Hernienoperationen	nicht erhöht	Gubin et al., 1998
Hodenbiopsie	Nicht erhöht	Komori et al., 2004
Kryptorchismus	nicht erhöht	Mirilas et al., 2003
Kryptorchismus	Erhöht	Domagala et al. 2006
Mumps	nicht erhöht	Shulman et al., 1992
Mumps	nicht erhöht	Verajankorva et al., 2003
Mumps	Erhöht	Jalal et al. 2004
Obstruktive Azoospermie	Erhöht, positive Vorhersage	Lee et al., 2009
Varikozele		Heidenreich et al., 1994
Varikozele	25%	Bozhedomov and Teodorovich 2004
Varikozele	Absinken nach Operation	Djaladat et al. 2006
Vasektomie	Erhöht	Jarow and Sanzone, 1992
Vasektomie	Erhöht	Heidenreich et al., 1994
Vasektomie	Erhöht	Gubin et al., 1998
Vasektomie und Adipositas	erhöht	Hinz et al., 2001

Über die Risikofaktoren von ASA bei der Frau liegen wenige Kenntnisse vor (Veaute et al., 2009). Oft handelt es sich um Iso-Antikörper, die ohne den Kontakt mit Spermatozoenantigenen a priori vorliegen (vergleichbar den Blutgruppen-Antikörpern).

### Literatur

- Bozhedomov VA, Teodorovich OV. [Epidemiology and causes of autoimmune male infertility] [Article in Russian] Urologiia. 2005: 35-44.
- Dimitrova D, Kalaydjiev S, Hristov L, Nikolov K, Boyadjiev T, Nakov L. Antichlamydial and antisperm antibodies in patients with chlamydial infections. Am J Reprod Immunol. 2004;52: 330-6.
- Dimitrova D, Kalaydjiev S, Mendizova A, Piryova E, Nakov L. Circulating antibodies to human spermatozoa in patients with ulcerative colitis. Fertil Steril. 2005;84: 1533-5.
- Djaladat H, Mehraei A, Rezazade M, Djaladat Y, Pourmand G. Varicocele and antisperm antibody: fact or fiction? South Med J. 2006;99: 44-7.
- Domagala A, Havryluk A, Nakonechnyj A, Kamieniczna M, Chopyak V, Kurpysz M. Antisperm antibodies in prepubertal boys with cryptorchidism. Arch Androl. 2006;52: 411-6.
- Domagala A, Kurpysz M. Immunoprecipitation of sperm and somatic antigens with antibodies from sera of sperm-sensitized and anti-sperm antibody-free individuals. Am J Reprod Immunol. 2004;51: 226-34.
- Dörr H, Bohring C, Krause W. Are antisperm antibodies indeed sperm-specific? Andrologia. 2005;37: 185-7.
- Gubin DA, Dmochowski R, Kutteh WH. Multivariate analysis of men from infertile couples with and without antisperm antibodies. Am. J. Reprod. Immunol. 1998;39:157-60.
- Heidenreich A, Bonfig R, Wilbert DM, Strohmaier WL, Engelmann UH. Risk factors for antisperm antibodies in infertile men. Am. J. Reprod. Immunol. 1994;31:69-76.
- Hinz S, Rais-Bahrami S, Kempkensteffen C, Weiske WH, Miller K, Magheli A. Effect of obesity on sex hormone levels, antisperm antibodies, and fertility after vasectomy reversal. Urology. 2010 Oct;76(4):851-6.
- Jalal H, Bahadur G, Knowles W, Jin L, Brink N. Mumps epididymo-orchitis with prolonged detection of virus in semen and the development of anti-sperm antibodies. J Med Virol. 2004;73: 147-50.

- Jarow JP, Sanzone JJ. Risk factors for male partner antisperm antibodies. *J. Urol.* 1992 ;148:1805-7.
- Kapral W, Kollaritsch H, Stemberger H. Assoziation von Hernia inguinalis und agglutinierenden Sperma-Antikörpern. *Zentralbl. Chir.* 1990;115:369-77.
- Komori K, Tsujimura A, Miura H, Shin M, Takada T, Honda M, Matsumiya K, Fujioka H. Serial follow-up study of serum testosterone and antisperm antibodies in patients with non-obstructive azoospermia after conventional or microdissection testicular sperm extraction. *Int J Androl.* 2004;27: 32-6.
- Lee R, Goldstein M, Ullery BW, Ehrlich J, Soares M, Razzano RA, Herman MP, Callahan MA, Li PS, Schlegel PN, Witkin SS. Value of serum antisperm antibodies in diagnosing obstructive azoospermia. *J Urol.* 2009 Jan;181(1):264-269.
- Marconi M, Nowotny A, Pantke P, Diemer T, Weidner W. Antisperm antibodies detected by mixed agglutination reaction and immunobead test are not associated with chronic inflammation and infection of the seminal tract. *Andrologia.* 2008 Aug;40(4):227-34.
- Mirilas P, Mamoulakis C, De Almeida M. Puberty does not induce serum antisperm surface antibodies in patients with previously operated cryptorchidism. *J. Urol.* 2003;170:2432-5.
- Munoz MG, Jeremias J, Witkin SS: The 60 kDa heat shock protein in human semen: relationship with antibodies to spermatozoa and Chlamydia trachomatis. *Hum. Reprod.* 1996;11: 2600-3.
- Podzimek S, Prochazkova J, Bultasova L, Bartova J, Ulcova-Gallova Z, Mrklas L, Stejskal VD. Sensitization to inorganic mercury could be a risk factor for infertility. *Neuro Endocrinol Lett.* 2005;26: 277-82.
- Shiraishi Y, Shibahara H, Koriyama J, Hirano Y, Okazaki H, Minota S, Suzuki M. Incidence of antisperm antibodies in males with systemic autoimmune diseases. *Am J Reprod Immunol.* 2009 Mar;61(3):183-9.
- Shulman A, Shohat B, Gillis D, Yavetz H, Homonnai ZT, Paz G. Mumps orchitis among soldiers: frequency, effect on sperm quality, and sperm antibodies. *Fertil. Steril.* 1992;57:1344-6.
- Veaute C, Furlong LI, Bronson R, Harris JD, Vazquez-Levin MH. Acrosin antibodies and infertility. I. Detection of antibodies towards proacrosin/acrosin in women consulting for infertility and evaluation of their effects upon the sperm protease activities. *Fertil Steril.* 2009 Apr;91(4):1245-55.
- Verajankorva E, Laato M, Pollanen P. Analysis of 508 infertile male patients in south-western Finland in 1980-2000: hormonal status and factors predisposing to immunological infertility. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2003;111:173-8.
- Weidner W, Diemer Th, Huwe P, Rainer H, Ludwig M: The role of chlamydia trachomatis in prostatitis. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2002;19: 466-470

## Klinik

1954 berichtete Rümke erstmals über das Vorkommen von ASA bei Frauen mit Fertilitätsstörungen. Nur hohe Konzentrationen von ASA waren mit Fertilitätsstörungen assoziiert. Diese Beobachtungen wurden später in der Literatur im Prinzip bestätigt (Abshagen et al., 1998), aber auch in Frage gestellt (Eggert-Kruse et al., 1989). Die Vorhersage der Schwangerschaftsrate wird durch die Feststellung der ASA-Konzentration nicht verbessert (Leushuis et al., 2009). Hohe ASA-Konzentrationen beeinträchtigten auch die IVF-Ergebnisse, nicht aber die der ICSI und die Konzeptionsrate.

Bei ASA im Serum handelt es sich vorwiegend um IgG, bei ASA im Ejakulat oder im Zervixmukos um IgA. Sie sind grundsätzlich polyklonal. Die Art der ASA hat nur dann einen Einfluss auf die Spermatozoenfunktion, wenn komplementbindende Antikörper vorliegen. Zahlreiche Berichte in der älteren Literatur über unterschiedliche Effekte verschiedener Immunglobulinklassen sind nicht reproduzierbar (Naz, 2004).

Nur ASA-Interaktionen mit bestimmten ASA-Bindungsantigenen rufen Fertilitätsstörungen hervor. Die genaue Kenntnis des Spermatozoen-Proteoms erleichtert die Zuordnung (Sutovsky, 2001). In der Tabelle 2 sind die unterschiedlichen Spermatozoenfunktionen und ihre möglichen Störungen durch immunologische Mechanismen zusammen gestellt. Die verantwortlichen Antigene sind bisher nicht in allen Fällen identifiziert worden (Bohring and Krause, 2003).

Tabelle 2: Nachgewiesene ASA-Effekte auf Spermatozoenfunktionen

Funktion	betroffene Struktur	ASA bekannt	klinisch relevant	Autoren
Motilität	Membran (CATSPER)	ja	Ja	Li et al.2006
Vitalität	CD52	ja (im Serum)	Fraglich	Hasegawa et al. 2005
Mukuspenetration	Zellmembran	ja	Shaking-Phänomen	Jager et al., 1980
Apoptose	Caspase3	ja	Fraglich	Paasch et al., 2002
Membranstabilität	Calciumkanäle	ja	Ja	Rossato et al. 2004
Akrosomreaktion	Akrosommembran	ja	Unbekannt	Francavilla et al., 1991
Zonabindung	Postakrosomale Region	ja	Ja	Zouari et al., 1993
Zonapenetration	Akrosom	fraglich	Unbekannt	Clarke et al., 1985
Oolemmabindung	Postakrosomale Region	ja	Ja	Liu et al., 1991
Pronukleus-Formation	Kernprotein (NASP)	post Vasektomie	ja	Wang et al., 2009
Implantation	?	ja	Ja, IgA-Typ	Clarke, 2006

Die Störung der Zervixmukus-Penetration ist offenbar von der Bindung an spezifische Antigene unabhängig. Sie beruht auf der Aktivierung der Komplementkaskade durch Bindung von ASA (vom Mann oder von der Frau) an Spermatozoen, an deren Ende die Zell-Lyse steht. IgM ist effektiver als IgG, während IgA im allgemeinen nicht mit Komplement-Komponenten interagieren kann (Bronson et al. 1987).

## Literatur

- Abshagen K, Behre HM, Cooper TG, Nieschlag E: Influence of sperm surface antibodies on spontaneous pregnancy rates. *Fertil. Steril.* 1998;70: 355-356.
- Bohring C, Krause W: Immune infertility: towards a better understanding of sperm (auto)-immunity by proteomic analysis. *Hum. Reprod.* 2003;18: 915-924.
- Bronson RA, Cooper GW, Rosenfeld DL. Autoimmunity to spermatozoa: effect on sperm penetration of cervical mucus as reflected by postcoital testing. *Fertil Steril.* 1984 Apr;41(4):609-14.
- Clarke GN Induction of the shaking phenomenon by IgA class antispermatozoal antibodies from serum. *Am. J. Reprod. Immunol.* 1985;9: 12-14.
- Clarke GN. Association between sperm autoantibodies and enhanced embryo implantation rates during in vitro fertilization. *7: Fertil Steril.* 2006;86: 753-4.
- Eggert-Kruse W, Christmann M, Gerhard I, Pohl S, Klinga K, Runnebaum B. Circulating antisperm antibodies and fertility prognosis: a prospective study. *Hum. Reprod.* 1989;4: 513-20.
- Hasegawa A, Koyama K. Target antigens for sperm-immobilizing antibodies found in infertile women. *Chem Immunol Allergy.* 2005;88: 27-33.
- Jager S, Kremer J, Kuiken J. Mulder I: The significance of the Fc part of antispermatozoal antibodies for the shaking phenomenon in the sperm-cervical mucus contact test. *Fertil. Steril.* 1981;36: 792-7.

Leushuis E, van der Steeg JW, Steures P, Repping S, Schöls W, van der Veen F, Mol BW, Hompes PG. Immunoglobulin G antisperm antibodies and prediction of spontaneous pregnancy. *Fertil Steril.* 2009 Nov;92(5):1659-1665.

Li HG, Liao AH, Ding XF, Zhou H, Xiong CL. The expression and significance of CATSPER1 in human testis and ejaculated spermatozoa. *Asian J Androl.* 2006;8: 301-6.

Liu DY, Clarke GN, Baker HW: Inhibition of human sperm-zona pellucida and sperm-oolemma binding by antisperm antibodies. *Fertil. Steril.* 1991;55: 440-442.

Naz RK: Effects of antisperm antibodies on early cleavage of fertilized ova. *Biol. Reprod.* 1992;46, 130-9.

Naz RK: Modalities for treatment of antisperm antibody mediated infertility: novel perspectives. *Am. J. Reprod. Immunol.* 2004;51: 390-7.

Paasch U, Grunewald S, Glander H.J. Presence of up- and downstream caspases in relation to impairment of human spermatogenesis. *Andrologia* 2002;34: 279-280.

Rossato M, Galeazzi C, Ferigo M, Foresta C. Antisperm antibodies modify plasma membrane functional integrity and inhibit osmosensitive calcium influx in human sperm. *Hum Reprod.* 2004;19: 1816-1820..

Rümke P: The presence of sperm antibodies in the serum of two patients with oligospermia. *Vox Sang.* 1954;4: 135.

Sutovsky P. Sperm proteasome and fertilization. *Reproduction.* 2011 Jul;142(1):1-14.

Wang M, Shi JL, Cheng GY, Hu YQ, Xu C. The antibody against a nuclear autoantigenic sperm protein can result in reproductive failure. *Asian J Androl.* 2009 Mar;11(2):183-192.

Zouari R, De Almeida M: Effect of sperm-associated antibodies on human sperm ability to bind to zona pellucida and to penetrate zona-free hamster oocytes. *J. Reprod. Immunol.* 1993;24: 175-186.

## Nachweismethoden

Keine der in der Literatur beschriebenen Nachweismethoden (s. Tabelle e) ist von allen Arbeitsgruppen akzeptiert und standardisiert (Helmershorst et al., 1999). Eine Umfrage bei den reproduktionsmedizinischen Zentren in Großbritannien (Krapez et al., 1998) ergab, dass am häufigsten der MAR-Test oder der IBT angewendet wurde. Beide Tests sind einfach durchzuführen. Sie arbeiten mit Beads, die mit Antiglobulinen gecoatet sind und sich an auf der Spermatozoenoberfläche gebundene ASA heften.

Das WHO-Manual (2003) empfiehlt den IBT oder den MAR-Test, deren Reagentien als Kit geliefert werden (z. B. Stefan Gück Zellkulturbedarf GmbH, Hildegardstr 31, 10175 Berlin, [www.gueck.de](http://www.gueck.de)).

Mit den Tests lassen sich keine spezifischen Antigene identifizieren. Eine Unterscheidung zwischen klinisch relevanten und nicht-relevanten ASA ist ebenfalls nicht möglich. Hingegen kann der Test mit verschiedenen Immunglobulinklassen und auch als indirekter Test mit Spender-Spermatozoen durchgeführt werden. Die Ergebnisse der Tests zeigen große intra- und interindividuelle Unterschiede, die eine Standardisierung nicht zulassen (Bohring and Krause, 1999).

Tabelle 3: Nachweismethoden für ASA

Bezeichnung	Prinzip	Vorteile	Nachteile
-------------	---------	----------	-----------

Tray agglutination test (TAT)	Beobachtung der Agglutination	keine Reagentien erforderlich	subjektiv, unspezifisch
Enzyme linked immuno-sorbent assay (ELISA)	ASA-Bindung an fixierte Antigene	industriell vorgefertigte Reagenzien, objektive Ergebnisse	fehlende Definition der Antigene
Mixed antiglobulin reaction (MAR) <b>WHO-Empfehlung</b>	Bindung von Latexpertikeln an motile Spermatozoen	industriell vorgefertigte Reagenzien, schnelle Durchführung	fehlende Antigen-spezifität
Immunobead-Test (IBT) <b>WHO-Empfehlung</b>	Bindung von Polystyrol-beads an Spermatozoen	industriell vorgefertigte Reagenzien, schnelle Durchführung	fehlende Antigen-spezifität
Flowcytometrie (FCM)	Bindung von markierten Immunglobulinen	hohe Genauigkeit des Prozentsatzes ASA bindender Spermatozoen	subjektiv, Ig-spezifisch
Immunfluoreszenz	Bindung von markierten Immunglobulinen in-situ	Zelluläre Lokalisation der ASA sichtbar	Hohe Titer notwendig

Die Entwicklung antigen-spezifischer Tests ist unumgänglich (Naz, 2005). Da viele Spermatozoen-Antigene in der Evolution konserviert sind, können auch Tiermodelle verwendet werden (Paradowska et al., 2006). Wenn nachgewiesen werden kann, dass die ASA eines Patienten tatsächlich an fertilitäts-relevante Antigene binden, ist es möglich, nur diesen Patienten die ICSI, die derzeit die erste Wahl in der Behandlung der männlichen Infertilität mit hohen ASA-Titern ist, zur Therapie vorzuschlagen.

#### Literatur:

Naz RK. Search for peptide sequences involved in human antisperm antibody-mediated male immunoinfertility by using phage display technology. *Mol Reprod Dev.* 2005;72: 25-30.

Paradowska A, Bohring C, Krause E, Krause W. Identification of evolutionary conserved mouse sperm surface antigens by human antisperm antibodies (ASA) from infertile patients. *Am J Reprod Immunol.* 2006;55(5): 321-330.

Bohring C, Klepper L, Krause W. Localization of binding sites of naturally occurring antisperm antibodies on human spermatozoa by immunofluorescence. *Andrologia.* 2004;36: 286-290.

Bohring C, Krause W: The intra- and inter-assay variation of the indirect mixed agglutination reaction test: is a quality control suitable? *Hum. Reprod.* 1999;14: 1802-1805

Helmerhorst FM, Finken MJ, Erwich J.J. Antisperm antibodies: detection assays for antisperm antibodies: what do they test? *Hum. Reprod.* 1999;14: 1669-1671.

Krapez JA, Hayden CJ, Rutherford AJ, Balen AH. Survey of the diagnosis and management of antisperm antibodies. *Hum. Reprod.* 1998;13: 3363-3367.

WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulats und der Spermien-Zervikalschleim-Interaktion, 5. Auflage 2010

#### Therapie

##### 1. Immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden

Die immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden wird zur Minimierung der möglichen Nebenwirkungen im allgemeinen beim Mann auf die ersten 7 bis 10 Zyklustage der Partnerin beschränkt.

Die Therapieoption wurde von Hendry et al. (1990) inauguriert. Nach ihrer Erstbeschreibung und der initialen Anwendung wurden zahlreiche Studien publiziert, die keine Wirkung der

Glukokortikoide auf die Konzentration der ASA, die Samenzellparameter oder die Fertilität fanden (Tab. 4). Deshalb wird diese Therapie heute nicht mehr allgemein empfohlen.

Tabelle 4: Randomisierte Studien zur Wirkung von Glukokortikoiden bei ASA

Autoren	Pat. Zahl	Behandlung	ASA-Effekte	Erfolge	Nebenwirkungen
De Almeida et al. 1985	10	(1) Prednisolon 1 mg/kg/Tg, 9 Tage (2) Placebo	keine	keine Unterschiede in der SR	keine Angaben
Haas et al., 1987	43	(1) Methylprednisolon, 7 Tage je 96 mg (2) Placebo	keine	keine Unterschiede in der SR	keine Angaben
Hendry et al. 1990	43	(1) Prednisolon 20 mg zyklisch, (2) Placebo	keine Angaben	(1) 9 Schwangersch. (2) 1 Schwangerschaft	60% milde Nebenwirkungen
Bals-Pratsch et al. 1992	20	(1) Prednisolon, 40 mg zyklisch+TI (2) Placebo	signifikante Reduktion	(1) 0 SR (2) 0 SR	40% milde Nebenwirkungen
Robinson et al. 1995	30	(1) Corticosteroide+IUI (2) Corticoide+TI	signifikante Reduktion	(1) 11 Schwangersch. (2) 2 Schwangersch.	keine Angaben
Lahteenmaki et al., 1995	46	(1) Prednisolon 20 mg+IUI (2) Prednisolon+TI		(1) 9 Schwangersch. (2) 1 Schwangerschaft	keine Angaben
Räsänen et al. 1996	?	(1) Prednisolon 20 mg (2) Placebo	signifikante Reduktion		keine Angaben
Gregoriou et al. 1996	36	(1) Corticosteroid+IUI (2) IUI allein.	keine Angaben	(1) 16,1% SR (2) 21,2% SR	keine Angaben
Lahteenmaki et al. 1995	53	(1) Prednisolon 20 mg 14 Tage vor IVF (2) keine Behandlung	keine	(1) 29% SR (2) 32% SR	keine Angaben
Omu et al. 1996	77	(1) Prednisolon 5 mg (2) keine Behandlung IUI = intrauterine Insemination TI = timed intercourse, gezielter Sexualverkehr zur Zeit der Ovulation	keine Angaben	(1) 20% SR (2) 5% SR SR = Schwangerschaftsrate	Keine

## 2. In vitro Techniken

**Split-Ejakulate:** Die Bindung der ASA an die Spermatozoen erfolgt wahrscheinlich nicht im Hoden, sondern in dem höheren Genitaltrakt nach der Transsudation von IgG-Antikörpern in den Bläschendrüssen oder der Prostata. Deshalb wurden einzelne Versuche mit Inseminationen von Split-Ejakulation gemacht, die jedoch klinisch erfolglos waren (Lenzi et al., 1988).

**Entfernung von ASA von der Spermatozoenoberfläche:** Das Effekt des einfachen Waschens von Spermatozoen in Puffer wurde in der Literatur unterschiedlich beurteilt: Adeghhe (1987) fanden verminderte Titer nach dem Waschen, Windt et al. (1989) und Haas et al. (1988) konnten die Befunde nicht bestätigen. Auch eine Passage von Spermatozoen durch einen Percoll-Gradienten konnte die Menge der gebundenen ASA nicht vermindern (Almagor et al., 1992).

**Chymotrypsin:** Die Behandlung von Spermatozoen mit einer Protease oder Chymotrypsin konnte die Menge der gebundenen ASA vermindern (Bronson, et al., 1987; Kuttah et al., 1994) und auch höhere Befruchtungsraten bei Inseminationen und bei der ICSI wurden

nachgewiesen (Agarwal, 1992; Check, 2010). Damit wird auch die Annahme, Chymotrypsin könne Proteine der Spermatozoenoberfläche verändern, die für die Befruchtung wichtig sind, unwahrscheinlich gemacht.

### 3. Assistierte Reproduktionstechniken

**Intrauterine Insemination (IUI):** Einige Studie beschrieben eine Verbesserung der Schwangerschaftsrate durch die IUI bei ASA positiven Männern gegenüber der spontanen Schwangerschaftsrate (Tabelle 5). Die Resultate waren jedoch nicht überzeugend.

**In Vitro Fertilization (IVF):** In einer Anzahl von Studien wurden die Ergebnisse der IVF bei Männern mit ASA und solchen ohne diese Antikörper verglichen (Tabelle 6). Es fällt auf, dass etwa die Hälfte der Studien eine geringere Fertilisierungsrate bei ASA zeigten (obere Hälfte der Tabelle), während in der anderen Hälfte der Studie kein Einfluss der ASA gefunden wurde (untere Hälfte der Tabelle). Der Grund dafür ist unklar. Möglicherweise beruhen die Unterschiede darauf, dass sich die ASA gegen unterschiedliche Antigene richten. Dafür gibt es jedoch keinen experimentellen Hinweis, denn die Antigene wurden in keinem Fall analysiert.

**Intracytoplasmic Sperm Injection (ICSI):** Bei der Anwendung der ICSI wurde in nahezu allen Studien bei ASA-positiven Männern eine ebenso hohe Fertilisierungsrate wie bei ASA-negativen Männern gefunden (Tabelle 7). Diese Behandlung kann also eindeutig als die Therapie der Wahl bei dem Vorliegen von ASA bei Männern angesehen werden (Zini et al., 2011).

Lahteenmaki et al. (1995) beschrieben jedoch, dass bei einer ICSI ASA-positive Männer zwar ebenso hohe Fertilisierungsraten hatten wie ASA-negative Männer, das aber 46% der Schwangerschaften der ASA-positiven Männer in einer Fehlgeburt endeten, hingegen keine der ASA-negativen Gruppe. Auch andere Studien wiesen auf einen möglichen Einfluss von ASA auf die Entwicklung der Zygote und der implantierten Embryonen hin (Ahmad and Naz, 1991; Ahmad and Naz, 1992; Naz, 1992). Esteves et al. (2007) fanden jedoch keine Störungen der embryonalen Entwicklung durch erhöhte ASA-Titer in ihrer großen Studie mit Beobachtung von 351 Zyklen.

Tabelle 5: Studien der Vergleiche von Schwangerschaftsraten nach IUI bei Männer mit und ohne ASA

Autoren	Zahl der Patienten oder Zyklen	Schwangerschaftsrate mit ASA	Schwangerschaftsrate ohne ASA
Check and Bollendorf, 1992	59 Paare	56%	83%

Francavilla et al., 1992	110 Zyklen	0	25.6%
Agarwal, 1992	159 Paare	33%	21%
Mahmoud et al., 1996	804 Zyklen	8.6%	1.7% bei gezieltem Verkehr

Tabelle 6: Studien über Vergleiche von IVF-Ergebnissen bei Männern mit und ohne ASA

<b>Autoren</b>	<b>Zahl der Patienten oder Zyklen</b>	<b>Befruchtungs-/Schwangerschaftsrate mit ASA</b>	<b>Befruchtungs-/Schwangerschaftsrate ohne ASA</b>
Clarke et al., 1985	17 Paare	27%	72%
Mandelbaum et al., 1987	40 Paare	34%	74%
De Almeida et al., 1989	20 Paare	14%	60%
Rajah et al., 1993	36 Paare	50.5	72.7
Acosta et al., 1994	67 Zyklen	41.9%	73.1%
Ford et al., 1996	63 Paare	25%	68%
Junk et al., 1986	72 Paare	signifikant vermindert (p>0.001)	
Chang et al., 1993	137 Paare	signifikant vermindert	
Witkin et al., 1992	67 Paare	18%	0%
Pagidas et al., 1994	343	59%	52%
Sukcharoen and Keith, 1995	160 Paare	75%	69.3%
Vazquez-Levin et al., 1997	181 Oocyten	44.2%	84.4%
Vujisić et al, 2005	52 Paare	28.6%	28.9%
Janssen et al., 1992	Keine Angabe.	kein signifikanter Unterschied	
Zouari et al., 1993	24 Zyklen	kein signifikanter Unterschied	
Yeh et al., 1995	80 Zyklen	kein signifikanter Unterschied	

Tabelle 7: Studien über Vergleiche von ICSI-Ergebnissen bei Männern mit und ohne ASA

<b>Reference</b>	<b>Zahl der Paare oder Zyklen</b>	<b>Befruchtungs-/Schwangerschaftsrate mit ASA</b>	<b>Befruchtungs-/Schwangerschaftsrate ohne ASA</b>
Lähteenmäki et al., 1995	48 Paare	79%	68%
Nagy et al., 1995	55 Zyklen	75.0%	69.2%
Clarke et al., 1997	179 Paare	62%	58%
Jun et al, 1998	60 Zyklen	60.3%	60.7%
Mercan et al., 1998	279 Zyklen	36%	39%
Esteves et al., 2007	351 Zyklen	82.4%	80.0%
Check et al., 2000	87 Paare	56%	55%
Zini et al., 2011	Keine Angabe	42%	52% (n.s.)

## Literatur

Acosta AA, van der Merwe JP, Doncel G, Kruger TF, Sayilgan A, Franken DR, Kolm P. Fertilization efficiency of morphologically abnormal spermatozoa in assisted reproduction is further impaired by antisperm antibodies on the male partner's sperm. *Fertil Steril.* 1994 Oct;62(4):826-33.

Adeghe AL. Effect of washing on sperm surface autoantibodies. *Br J Urol.* 1987;60(4):360-3.

- Agarwal A. Treatment of immunological infertility by sperm washing and intrauterine insemination. *Arch Androl.* 1992;29(3):207-13.
- Ahmad K, Naz RK. Antibodies to sperm surface antigens and the c-myc proto-oncogene product inhibit early embryonic development in mice. *Biol Reprod.* 1991;45(6):841-50.
- Ahmad K, Naz RK. Effects of human antisperm antibodies on development of preimplantation embryos. *Arch Androl.* 1992;29(1):9-20.
- Almagor M, Margalioth EJ, Yaffe H. Density differences between spermatozoa with antisperm autoantibodies and spermatozoa covered with antisperm antibodies from serum. *Hum Reprod.* 1992;7(7):959-61.
- Bals-Pratsch M, Doren M, Karbowski B, et al. Cyclic corticosteroid immunosuppression is unsuccessful in the treatment of sperm antibody-related male infertility: a controlled study. *Hum Reprod.* 1992;7(1):99-104.
- Bronson RA, Cooper GW, Rosenfeld DL, Gilbert JV, Plaut AG. The effect of an IgA1 protease on immunoglobulins bound to the sperm surface and sperm cervical mucus penetrating ability. *Fertil Steril.* 1987 Jun;47(6):985-91.
- Chang TH, Jih MH, Wu TC. Relationship of sperm antibodies in women and men to human in vitro fertilization, cleavage, and pregnancy rate. *Am J Reprod Immunol.* 1993 Sep-Oct;30(2-3):108-12.
- Check JH, Bollendorf A. Effect of antisperm antibodies on postcoital results and effect of intrauterine insemination on pregnancy outcome. *Arch Androl.* 1992;28(1):25-31.
- Check ML, Check JH, Katsoff D, Summers-Chase D. ICSI as an effective therapy for male factor with antisperm antibodies. *Arch Androl.* 2000 Nov-Dec;45(3):125-30.
- CheckHJ. Antisperm antibodies and human reproduction. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2010;37(3):169-74.
- Clarke GN, Lopata A, McBain JC, Baker HW, Johnston WI. Effect of sperm antibodies in males on human in vitro fertilization (IVF). *Am J Reprod Immunol Microbiol.* 1985 Jun;8(2):62-6.
- Clarke GN, Bourne H, Baker HW. Intracytoplasmic sperm injection for treating infertility associated with sperm autoimmunity. *Fertil Steril.* 1997 Jul;68(1):112-7.
- De Almeida M, Feneux D, Rigaud C, et al. Steroid therapy for male infertility associated with antisperm antibodies. Results of a small randomized clinical trial. *Int J Androl.* 1985;8(2):111-7.
- De Almeida M, Herry M, Testart J, et al. In-vitro fertilization results from thirteen women with anti-sperm antibodies. *Hum Reprod.* 1987;2(7):599-602.
- de Almeida M, Gazagne I, Jeulin C, Herry M, Belaisch-Allart J, Frydman R, Jouannet P, Testart J. In-vitro processing of sperm with autoantibodies and in-vitro fertilization results. *Hum Reprod.* 1989 Jan;4(1):49-53.
- Esteves SC, Schneider DT, Verza S Jr. Influence of antisperm antibodies in the semen on intracytoplasmic sperm injection outcome. *Int Braz J Urol.* 2007 Nov-Dec;33(6):795-802.
- Ford WC, Williams KM, McLaughlin EA, Harrison S, Ray B, Hull MG. The indirect immunobead test for seminal antisperm antibodies and fertilization rates at in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1996 Jul;11(7):1418-22.
- 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 Sep;58(3):587-92.
- Gregoriou O, Vitoratos N, Papdias C, et al. Intrauterine insemination as a treatment of infertility in women with antisperm antibodies. *Int J Gynecol Obstet.* 1991;35(2):151-6.
- Haas GG Jr, Manganiello P. A double-blind, placebocontrolled study of the use of methylprednisolone in infertile men with sperm-associated immunoglobulins. *Fertil Steril.* 1987;47(2):295-301.
- Haas GG, D'Cruz OJ, Denum BM. Effect of repeated washing on sperm-bound immunoglobulin G. *J Androl.* 1988;9(3):190-6.
- Hendry WF, Hughes L, Scammell G, et al. Comparison of prednisolone and placebo in subfertile men with antibodies to spermatozoa. *Lancet.* 1990;335(8681):85-8.
- Janssen HJ, Bastiaans BA, Goverde HJ, Hollanders HM, Wetzels AA, Schellekens LA. Antisperm antibodies and in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 1992 Aug;9(4):345-9.

- Jun JH, Lim CK, Park YS, Lee YS, Seo JT, Son IP, Lee HJ, Kang IS. Efficacy of intracytoplasmic sperm injection (ICSI) treatment in the immunological infertile patients. *Am J Reprod Immunol.* 1997 Apr;37(4):310-4.
- Junk SM, Matson PL, Yovich JM, Bootsma B, Yovich JL. The fertilization of human oocytes by spermatozoa from men with antispermatozoal antibodies in semen. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1986 Dec;3(6):350-2.
- Kutteh WH, Kilian M, Ermel LD, Byrd EW, Mestecky J. Antisperm antibodies (ASAs) in infertile males: subclass distribution of IgA antibodies and the effect of an IgA1 protease on sperm-bound antibodies. *Am J Reprod Immunol.* 1994 Mar-Apr;31(2-3):77-83.
- Lahteenmaki A, Rasanen M, Hovatta O. Low-dose prednisolone does not improve the outcome of in-vitro fertilization in male immunological infertility. *Hum Reprod.* 1995;10(12):3124-9.
- Lahteenmaki A, Reima I, Hovatta O. Treatment of severe male immunological infertility by intracytoplasmic sperm injection. *Hum Reprod.* 1995;10(11):2824-8.
- Lahteenmaki A, Veilahti J, Hovatta O. Intra-uterine insemination versus cyclic, low-dose prednisolone in Paare with male antisperm antibodies. *Hum Reprod.* 1995;10:142-7.
- Lenzi A, Gandini L, Claroni F, et al. Immunological usefulness of semen manipulation for artificial insemination homologous (AIH) in subjects with antisperm antibodies bound to sperm surface. *Andrologia.* 1988;20(4):314-21.
- Mahmoud AM, Tuytens CL, Comhaire FH. Clinical and biological aspects of male immune infertility: a case-controlled study of 86 cases. *Andrologia.* 1996 Jul-Aug;28(4):191-6.
- Mandelbaum SL, Diamond MP, DeCherney AH. Relationship of antisperm antibodies to oocyte fertilization in in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril.* 1987 Apr;47(4):644-51.
- Mercan R, Oehninger S, Muasher SJ, Toner JP, Mayer J Jr, Lanzendorf SE. Impact of fertilization history and semen parameters on ICSI outcome. *J Assist Reprod Genet.* 1998 Jan;15(1):39-45.
- Nagy ZP, Verheyen G, Liu J, Joris H, Janssenswillen C, Wisanto A, 17. Devroey P, Van Steirteghem AC. Results of 55 intracytoplasmic sperm injection cycles in the treatment of male-immunological infertility. *Hum Reprod.* 1995 Jul;10(7):1775-80.
- 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 Aug;62(2):363-9.
- Rajah SV, Parslow JM, Howell RJ, Hendry WF. The effects on in-vitro fertilization of autoantibodies to spermatozoa in subfertile men. *Hum Reprod.* 1993 Jul;8(7):1079-82.
- Räsänen M, Lahteenmaki A, Saarikoski S, et al. Comparison of flow cytometric measurement of seminal antisperm antibodies with the mixed antiglobulin reaction and the serum tray agglutination test. *Fertil Steril.* 1994;61(1):143-50.
- Robinson JN, Forman RG, Nicholson SC, et al. A comparison of intrauterine insemination in superovulated cycles to intercourse in Paare where the male is receiving steroids for the treatment of autoimmune infertility. *Fertil Steril.* 1995;63(6):1260-6.
- Vazquez-Levin MH, Notrica JA, Polak de Fried E. Male immunologic infertility: sperm performance on in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1997 Oct;68(4):675-81.
- Vujisić S, Lepej SZ, 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 Jul;54(1):13-20.
- Windt ML, Menkveld R, Kruger TF, et al. Effect of sperm washing and swim-up on antibodies bound to sperm membrane: use of immunobead/sperm cervical mucus contact tests. *Arch Androl.* 1989;22(1):55-9.
- Witkin SS, Viti D, David SS, Stangel J, Rosenwaks Z. Relation between antisperm antibodies and the rate of fertilization of human oocytes in vitro. *J Assist Reprod Genet.* 1992 Feb;9(1):9-13.
- Yeh WR, Acosta AA, Seltman HJ, Doncel G. Impact of immunoglobulin isotype and sperm surface location of antisperm antibodies on fertilization in vitro in the human. *Fertil Steril.* 1995 Jun;63(6):1287-92.
- Zini A, Fahmy N, Belzile E, Ciampi A, Al-Hathal N, Kotb A. Antisperm antibodies are not associated with pregnancy rates after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2011 Jun;26(6):1288-95. Epub 2011 Mar 23.

Zouari R, De Almeida M, Rodrigues D, Jouannet P. Localization of antibodies on spermatozoa and sperm movement characteristics are good predictors of in vitro fertilization success in cases of male autoimmune infertility. *Fertil Steril*. 1993 Mar;59(3):606-12.

**Verfahren zur Konsensbildung:** Diese Leitlinie wurde im Auftrag der DDG unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur erstellt und durch den Vorstand verabschiedet. Manuskripterstellung am 12.09.12.

**Autorenngremium:** Prof. Dr. med. Walter Krause, Prof. Dr. med. Frank Köhn, Prof. Dr. med. Rainer Rompel.

**Korrespondenzanschrift:** Prof. Dr. med. Walter Krause, Im Vogelsang 28, 35452 Heuchelheim. Email [krause@med.uni-marburg.de](mailto:krause@med.uni-marburg.de)

11.07.2016: Gültigkeit der Leitlinie nach Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 29.9.2017

**Erstellungsdatum:** 01/1997

**Überarbeitung von:** 09/2012

**Nächste Überprüfung geplant:** 12/2016

Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

© Deutsche Dermatologische Gesellschaft  
Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online