

Noch ist nicht zweifelsfrei geklärt, ob sich SARS-CoV-2 im Sperma nachweisen lässt.

Pandemie und Andrologie

Auswirkungen von COVID-19 auf die männliche Fertilität

Frank-Michael Köhn, Hans-Christian Schuppe

Nach wie vor ist die Datenlage zu den Folgen einer Infektion mit dem SARS-CoV-2-Virus in vielen Bereichen dünn – so auch hinsichtlich der Frage, inwieweit sich eine COVID-19-Erkrankung auf Spermienqualität, Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse und Leydigzell-Funktionen auswirkt. Ein Überblick zur Studienlage.

Bereits im Dezember 2020 wurde die Marke von 1.000.000 allein in Deutschland nachgewiesenen COVID-19-Fällen überschritten, wobei die tatsächliche Zahl der Infizierten noch höher liegen dürfte. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig betroffen. Die Mehrzahl der Erkrankten ist zwischen 15 und 59 Jahre alt [1]. Weltweit waren zum gleichen Zeitpunkt bereits mehr als 64 Millionen Menschen betroffen [2].

Da die Infektion mit SARS-CoV-2 eine Vielzahl von Organsystemen betreffen kann, sind auch unter Berücksichtigung der Altersstruktur der Infizierten eventuelle Effekte des Virus auf Funktionen des Reproduktionssystems in den Fokus wissenschaftlichen Interesses getreten [3].

Andrologische Folgen

Die für den Eintritt dieses Virus in die Wirtszelle notwendigen Rezeptoren und Enzyme kommen auch in männlichen Reproduktionsorganen vor. SARS-CoV-2

bindet an ACE-2-Rezeptoren; diese sind in humanen Leydig- und Sertolizellen sowie Spermatischen und Spermatozoen nachweisbar [4, 5, 6].

Aus andrologischer Sicht sind Auswirkungen der Infektion mit SARS-CoV-2 auf die Hypophyse, die Spermatogenese oder die Testosteronproduktion von besonderer Relevanz [4]. Hierbei sind spezifische, durch SARS-CoV-2 bedingte Effekte oder unspezifische Auswirkungen der mit der Infektion teilweise einhergehenden erhöhten Temperaturen und Einschränkungen des Allgemeinbefindens vorstellbar [7]. Beobachtungen bei früheren SARS-Epidemien weisen darauf hin, dass Coronaviren auch eine Orchitis verursachen können [8]. Darüber hinaus müssen Aspekte wie der Nachweis von SARS-CoV-2 im Sperma und eventuell daraus resultierende Konsequenzen für eine Kryospermakonservierung in Betracht gezogen werden.

SARS-CoV-2 im Sperma?

Zu Beginn der Pandemie wurde über den Nachweis von SARS-CoV-2 in menschlichem Sperma bei sechs von 38 untersuchten COVID-19-Patienten in China berichtet [9]. Diese Publikation wurde inzwischen aber wegen methodischer Mängel und entsprechender Zweifel an den Ergebnissen wieder zurückgezogen, so dass auch die darauf basierenden Empfehlungen und Interpretationen kritisch hinterfragt werden müssen.

In folgenden Studien gelang es nicht mehr, SARS-CoV-2-RNA in menschlichem Sperma nachzuweisen. Das gilt insbesondere für Männer, die sich gerade im Anschluss an eine COVID-19-Erkrankung erholen: Bei 34 Patienten konnte innerhalb eines Monats nach Diagnose von COVID-19 keine Virus-RNA nachgewiesen werden. Bemerkenswert ist aber, dass sechs der 34 Männer über Beschwerden im Bereich der Hoden berichteten, sodass eine Begleitorchitis nicht ausgeschlossen werden kann [10]. Die Spermaqualität wurde in dieser Studie nicht mitberücksichtigt.

Eine etwas differenziertere Auswertung von 74 Männern, die zuvor an COVID-19 erkrankt waren, führte in einer weiteren Studie zu vergleichbaren Ergebnissen; SARS-CoV-2 konnte in

keinem der Ejakulate nachgewiesen werden, die von den betroffenen Patienten in bis zu drei Monaten nach Diagnosestellung produziert wurden. Gleiches galt auch für deren Urin und Prostataexprimat [11]. Nur einer der Patienten berichtete über Hodenschmerzen; bei ihm konnte durch Kernspintomografie eine Orchitis diagnostiziert werden. Die Spermaqualität der Männer lag innerhalb der WHO-Referenzwerte; im Vergleich zu gesunden Kontrollen waren die Werte aber niedriger [11]. Dabei zeigte sich keine Assoziation mit der Schwere der Verläufe von COVID-19. Allerdings war die Spermiengesamtzahl bei den Patienten niedriger, die eine längere Erholungsphase nach durchgestandener Erkrankung benötigten. Die Serumwerte für Luteinisierendes Hormon (LH), Follikel-stimulierendes Hormon (FSH) und Testosteron waren unauffällig.

Auch bei Untersuchungen in einem kürzeren Zeitraum (6–17 Tage) nach Diagnosestellung gelang kein Nachweis von SARS-CoV-2-RNA im Sperma [12]. Selbst im akuten Zustand der Infektion (0–7 Tage nach Erstdiagnose) fand sich bei symptomatischen Männern mit positivem Nachweis von SARS-CoV-2 im Nasen-Rachen-Raum keine Virus-RNA im Sperma [13]. Die oben aufgeführten Ergebnisse stehen in Einklang mit anderen Studien [14, 15, 16].

SARS-CoV-2 und Spermaqualität

Systemische Virusinfektionen sind als Auslöser testikulärer und/oder epididymaler Entzündungsreaktionen mit entsprechenden Auswirkungen auf die Fertilität bis hin zu einer persistierenden Azoospermie bekannt [17]. Auch Infektionen mit SARS-CoV-2 können offensichtlich zu Orchitiden oder Beschwerden, die diese Diagnose nahelegen, führen [10, 11].

In einem Fallbericht wurde eine bilaterale Orchitis bei einem 37-jährigen Mann als wesentliches Symptom einer COVID-19-Erkrankung beschrieben [18]. Autopsiepräparate von Hoden und Nebenhoden von Patienten, die in Folge von COVID-19 verstorben waren, zeigten ein interstitielles Ödem, Verschmälerung des Keimepithels mit Abschilferung von Spermatogenezellen

und vermehrte Durchblutung mit Exsudation von Erythrozyten [19]. In derselben Studie wurde auch die Spermaqualität von 23 Männern mit COVID-19 untersucht. Hierbei fand sich bei neun Patienten (39,1 %) eine Oligozoospermie mit Spermienzahlen unter $15 \times 10^6/\text{ml}$ und bei 14 Patienten (60,9 %) eine erhöhte Zahl Peroxidase-positiver Zellen im Ejakulat.

Mildere Verläufe einer Infektion mit SARS-CoV-2 scheinen geringeren Einfluss auf die Spermaqualität zu haben als schwerer verlaufende Erkrankungen [14]. Fieber als Begleitsymptom wirkt sich erwartungsgemäß zusätzlich auf die Spermatogenese aus [5]. Auch eine längere Rekonvaleszenzzeit nach der Infektion scheint mit einer geringeren Spermiengesamtzahl assoziiert zu sein [11]. Die bisherigen Studien sind aber in ihrer Aussagekraft limitiert, da die Fallzahlen gering sind und die Nachbeobachtungszeit noch kurz ist. Auch wurden in den Studien nicht mehrere Spermioogramme pro Patient untersucht, um intraindividuelle Schwankungen zu erfassen. Vergleichsspermioogramme vor Beginn der Erkrankung liegen nur in Einzelfällen vor und zeigen, dass die Spermaqualität teilweise schon zuvor eingeschränkt war [20].

Kryospermakonservierung

Der bisher fehlende eindeutige Nachweis von SARS-CoV-2 in Spermaproben von infizierten oder genesenden Männern zu verschiedenen Zeitpunkten nach Diagnosestellung hat Relevanz für die Kryospermakonservierung unter den Bedingungen der derzeitigen Pandemie.

Bei Tumorpatienten werden vor der Kryospermakonservierung eine klinische Untersuchung auf Symptome einer Infektion mit SARS-CoV-2, eine sorgfältige Kontaktanamnese und Untersuchung des Spermas auf einen eventuellen Nachweis des Virus empfohlen [21]. Die Society for Male Reproduction and Urology (SMRU), eine Gruppierung der American Society for Reproductive Medicine (ASRM), führt in ihrer Stellungnahme aus, dass eine Kryospermakonservierung bei Männern mit Tumorerkrankungen auch unter den Bedingungen der Pandemie indiziert ist und durchgeführt werden kann [22].

Hier steht eine Anzeige.

 Springer

Effekte auf LH, FSH und Testosteron

Nur wenige Studien haben bisher den Einfluss einer Infektion mit SARS-CoV-2 auf die Hypothalamus-Hypophysen-Gonadenachse beziehungsweise Leydigzellfunktionen untersucht. Die Fallzahlen sind noch gering und zeigen teilweise keine Effekte [11].

In einer Untersuchung mit 119 Männern zwischen 20 und 49 Jahren mit unterschiedlich stark ausgeprägter COVID-19-Erkrankung fand sich allerdings ein im Vergleich zur gesunden Gruppe signifikant erhöhter LH-Wert, der auf eine gestörte Leydigzellfunktion hindeutet. Testosteron und FSH zeigten keine signifikanten Unterschiede [20]. Die eingeschränkte Leydigzellfunktion steht wahrscheinlich mit der systemischen Entzündung in Zusammenhang, da das Verhältnis Testosteron/LH negativ mit C-reaktivem Protein (CRP) und Leukozyten im Blut assoziiert war.

Die Erhöhung des LH-Wertes bei COVID-19-Patienten konnte in anderen Untersuchungen nicht bestätigt werden. Unterschiede zeigten sich auch nicht, wenn Männer nach der Zeitdauer des Nachweises von SARS-CoV-2 und der Schwere der Erkrankung gesondert ausgewertet wurden [23].

Besonderes Augenmerk muss auf den Zusammenhang zwischen Testosteron und dem Verlauf von COVID-19 gerichtet werden [24]. Die Mortalität von Männern bei dieser Infektion ist größer als bei Frauen [25]. Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass die an der Infektion der Pneumozyten beteiligten ACE-2-Rezeptoren und die transmembrane Serinprotease 2 beziehungsweise deren Funktionen unter dem Einfluss von Androgenen stehen [26].

Fazit

Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen einer COVID-19-Erkrankung und Fertilität des Mannes beruhen noch auf kleinen Fallzahlen und kurzen Beobachtungszeiträumen. Die Interpretation der verfügbaren Daten muss daher unter Vorbehalt gesehen werden.

Bisher konnte das Virus nicht zweifelsfrei in menschlichem Sperma nach-

gewiesen werden. Es ist aber nicht ausgeschlossen, dass eine Infektion mit SARS-CoV-2 die Spermaqualität beeinträchtigen kann. Männliche Tumorpatienten sollten dennoch auch während der Pandemie mit SARS-CoV-2 die Möglichkeit zur Kryospermakonservierung wahrnehmen.

Neben unspezifischen Effekten der Infektion sind direkte Auswirkungen von SARS-CoV-2 wie testikuläre Entzündungsreaktionen als Ursache von Spermatogenese-Störungen möglich. Untersuchungen der Hormonspiegel deuten auf eine Beeinträchtigung der Leydigzell-Funktion im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung hin.

Literatur

1. Robert-Koch-Institut: COVID-19-Dashboard. <https://experience.arcgis.com/experience/478220a4c454480e823b17327b2bf1d4>; abgerufen am 2.12.2020
2. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>; abgerufen am 2.12.2020
3. Segars J et al. American Society for Reproductive Medicine Coronavirus/COVID-19 Task Force. Prior and novel coronaviruses, Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), and human reproduction: what is known? *Fertil Steril.* 2020; 113: 1140-9
4. Vishvkarma R et al. Could SARS-CoV-2 affect male fertility? *Andrologia.* 2020; 52: e13712
5. Wang Z et al. scRNA-seq profiling of human testes reveals the presence of the ACE2 receptor, a target for SARS-CoV-2 infection in Spermatogonia, Leydig and Sertoli cells. *Cells.* 2020; 9: 920
6. Verma S et al. ACE2 receptor expression in testes: implications in coronavirus disease 2019 pathogenesis. *Biol Reprod.* 2020; 103: 449-51
7. Sergerie M et al. High risk of temporary alteration of semen parameters after recent acute febrile illness. *Fertil Steril.* 2007; 88: 970.e1-7
8. Xu J et al. Orchitis: A complication of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Biol Reprod.* 2006; 74: 410-6
9. Li D et al. Clinical Characteristics and Results of Semen Tests Among Men With Coronavirus Disease 2019. *JAMA Netw Open.* 2020; 3: e208292
10. Pan F et al. No evidence of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in semen of males recovering from coronavirus disease 2019. *Fertil Steril.* 2020; 113: 1135-9
11. Ruan Y et al. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: a perspective and urogenital evaluation. *Andrology* 2020; <https://doi.org/10.1111/andr.12939>
12. Rawlings SA, et al. No evidence of SARS-CoV-2 seminal shedding despite SARS-CoV-2 persistence in the upper respiratory tract. *Open Forum Infect Dis.* 2020; 7: ofaa325
13. Kayaaslan B et al. Investigation of SARS-CoV-2 in semen of patients in the acute stage of COVID-19 infection. *Urol Int.* 2020; 104: 678-83
14. Holtmann N et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril.* 2020; 114: 233-8
15. Guo L et al. Absence of SARS-CoV-2 in semen of a COVID-19 patient cohort. *Andrology.* 2020; <https://doi.org/10.1111/andr.12848>
16. Song C et al. Absence of 2019 novel coronavirus in semen and testes of COVID-19 patients. *Biol Reprod.* 2020; <https://doi.org/10.1093/biolre/ioaa050>
17. 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
18. Bridwell RE et al. A coronavirus disease 2019 (COVID-19) patient with bilateral orchitis: A case report. *Am J Emerg Med.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.08.068>
19. Li H et al. Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EClinicalMedicine.* 2020; <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100604>
20. Ma L et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; <https://doi.org/10.1002/jmv.26259>
21. Paoli D et al. Sperm cryopreservation during the SARS-CoV-2 pandemic. *J Endocrinol Invest.* 2020; 10: 1-6
22. American Society For Reproductive Medicine. SMRU Statement Regarding Male Reproductive Health and COVID-19. <https://www.asrm.org/news-and-publications/covid-19/statements/smr-statement-regarding-male-reproductive-health-and-covid-19/>; abgerufen am 2.12.2020
23. Xu H et al. Effects of SARS-CoV-2 infection on male sex-related hormones in recovering patients. *Andrology.* 2020; <https://doi.org/10.1111/andr.12942>
24. Al-Lami RA et al. Sex Hormones and Novel Corona Virus Infectious Disease (COVID-19). *Mayo Clin Proc.* 2020; 95: 1710-4
25. Cannarella R et al. Systemic effects of the hormonal treatment of male hypogonadism with preliminary indications for the management of COVID-19 patients. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020; <https://doi.org/10.1177/2042018820966438>
26. Kalra S et al. Testosterone in COVID-19 - foe, friend or fatal victim? *Eur Endocrinol.* 2020; 16: 88-91



Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn
 Andrologikum München
 Burgstr. 7
 80331 München
 E-Mail: info@andrologikum.com

Hier steht eine Anzeige.

