

Interpretation von Spermogrammen bei unerfülltem Kinderwunsch

C. Gnoth¹, J. W. van der Steeg², E. Godehardt³, K. Friol¹,
J. Tigges¹, U. Hilland⁴

Die neuen WHO-Referenzwerte von 2010 zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulats haben erhebliche Missverständnisse verursacht. Sie können dazu führen, dass Kinderwunscha Paaren indizierte, zielführende Behandlungen vorenthalten werden. Denn bei den Referenzwerten im aktuellen WHO-Laborhandbuch handelt es sich um Werte für fertile Männer. Üblicherweise werden Ejakulanalysen aber bei Männern aus Partnerschaften mit einem unerfüllten Kinderwunsch durchgeführt, die bekanntermaßen zu einem beträchtlichen Prozentsatz subfertil sind. Somit führen die WHO-Referenzwerte in die Irre und erlauben zudem keine Prognoseabschätzung. Dieser Beitrag formuliert deshalb für alle beteiligten Disziplinen (Gynäkologie, Andrologie und Urologie) dringend nötige Interpretations- und Entscheidungshilfen zur Beurteilung von Spermogrammen bei Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch.

Von allen Paaren mit Kinderwunsch verbleiben nach sechs erfolglosen Zyklen 20% zumindest leicht subfertile Paare; nach zwölf erfolglosen Zyklen verbleiben schließlich 10% erheblich subfertile Paare, davon die Hälfte definitiv infertil mit nur sporadischen Spontankonzeptionen (6). Seit vielen Jahren allerdings sucht man eine Definition der männlichen Fertilität/Subfertilität allein auf der Grundlage von Samenanalysen (1, 8, 11).

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat erstmals 1980 in ihrem Handbuch zur Untersuchung des menschlichen Ejakulats und der

Spermien-Zervikalschleim-Interaktion eine standardisierte Vorgehensweise zur Ejakulanalyse vorgeschlagen und ausführliche Angaben zur Qualitätskontrolle im andrologischen Labor unterbreitet. Im aktuellen, ursprünglich englischsprachigen WHO-Handbuch von 2010, das nun auch in deutscher Übersetzung vorliegt (12), finden sich im Anhang 1 Referenzwerte, die retrospektiv aus mehreren (primär prospektiven wie auch retrospektiven) Studien an insgesamt über 4.500 Männern aus 14 Ländern ermittelt wurden, deren Partnerinnen innerhalb von zwölf Monaten nach dem Ende der Kontrazeption schwanger wurden (3).

Für die verschiedenen Samenparameter dieser Männer in – und das ist entscheidend – fertilen Partnerschaften werden die entsprechenden prozentualen Verteilungen angegeben. Im WHO-Handbuch wird daher nicht der Anspruch erhoben, dass die dargestellten Parameter auch für die Subfertilität gelten. So heißt es, dass – „die Charakteristika von Ejakulatwerten hoch variabel sind“ und „nicht die einzigen Determinan-

ten der Fertilität eines Paares darstellen“,

- „Ejakulatparameter, die im 95%-Referenzbereich liegen, keine Fertilität per se garantieren“ und
- „die Ejakulatparameter immer im Zusammenhang mit weiteren klinischen Daten beurteilt werden müssen“.

Es erstaunt, dass die früheren und die aktuellen WHO-Referenzbereiche nie in prospektiven Studien im Hinblick auf Definitionen von fertil/subfertil überprüft wurden.

In der Praxis werden die meisten Spermauntersuchungen bei Männern durchgeführt, deren Partnerschaften von einem unerfüllten Kinderwunsch betroffen und somit subfertil sind. Hier geht es also nicht nur um die Erhebung eines qualitätsgesicherten „Laborbefundes Spermogramm“, sondern um dessen Interpretation hinsichtlich Fertilität/Subfertilität mit einer prognostischen Abschätzung. Die WHO-2010-Referenzwerte helfen nicht weiter.

Die WHO-Referenzbereiche sind deshalb auch nicht dazu geeignet, Behandlungsstrategien festzulegen. Dazu kann auf die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung (in der Fassung vom 14.8.1990, zuletzt geändert am 21.7.2011 und in Kraft getreten am 12.11.2011) zurückgegriffen werden (13). Diese Richtlinien geben, basierend auf Spermaanaysen, derzeit eindeutige Handlungsanweisungen. In einer Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (federführend)

¹ green-ivf, Grevenbroicher Endokrinologie- und IVF-Zentrum, Grevenbroich, und Universitätsfrauenklinik Köln

² Jeroen Bosch Ziekenhuis, Kliniek Gynaecologie, s-Hertogenbosch, Niederlande

³ Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie des Universitätsklinikums Düsseldorf, Arbeitsgruppe Biometrie, Düsseldorf

⁴ Fertility Center Münsterland, Bocholt

zu diesen Richtlinien und den aktuellen Referenzwerten der WHO (2010) wird die Bedeutung der dort zu findenden Indikationsbefunde hinterfragt, und es werden neue Definitionen für die Indikationsstellung zur Anwendung von Methoden der assistierten Reproduktion gefordert (14).

Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen beruhen auf der Studie P10 des medizinischen Dienstes der Krankenkassen vom November 1997. Die wissenschaftlichen Daten dazu stammen im Wesentlichen aus verschiedenen Publikationen aus der Mitte der 90er-Jahre.

Für die aktuelle Diskussion haben wir erstmals Nomogramme zur Interpretation der Ergebnisse von Spermauntersuchungen erstellt, aus denen sich für Paare mit unerfülltem Kinderwunsch allein auf Basis des Spermogramms die Wahrscheinlichkeit für eine Spontankonzeption und der Grad einer Fertilitätsminderung ablesen lassen. Diese Nomogramme eignen sich zur Beratung von Kinderwunschpaaren mit Abschätzung der Konzeptionschancen, zur Indikationsstellung nachfolgender Therapien und auch zur Erstellung von Gutachten für Krankenkassen und -versicherungen. Gleichzeitig kann die Validität der Indikationsbefunde aus den oben genannten Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen überprüft werden.

Material und Methoden

Basis dieser Arbeit ist die große niederländische Multicenter-Beobach-

tungsstudie von van der Steeg et al., in der die Rolle der Samenanalyse bei subfertilen Paaren in einer prospektiven Studie evaluiert wurde (9). Die Daten stammen von der Collaborative Effort for Clinical Evaluation in Reproductive Medicine Study Group“, einer aus 20 niederländischen Kinderwunschzentren bestehenden Arbeitsgruppe, und wurden von 4.538 subfertilen Paaren prospektiv erhoben.

Alle untersuchten Samenproben wurden nach einem dreitägigen ejakulationsfreien Intervall gewonnen. Für die Studie wurden jeweils die Resultate der ersten Samenanalyse verwendet. Die Analysen erfolgten innerhalb von einer Stunde nach Ejakulation. Die Untersuchungen wurden nach den Kriterien des vorletzten WHO-Manuals (1999) durchgeführt und entsprechend den dortigen Vorgaben klassifiziert. Für die Spermienmotilität wurde der Prozentsatz schnell progressiver motiler Spermien (WHO Typ A 1999) herangezogen. Alle andrologischen Labore unterlagen einer externen Qualitätskontrolle.

Paare, bei denen ein relevanter weiblicher Sterilitätsfaktor (Anovulation, höhergradige Endometriose, doppel-seitiger Tubenschaden) nach definierter diagnostischer Aufarbeitung festgestellt wurde bzw. Männer mit einer Azoospermie wurden von der Analyse ausgeschlossen. Nach den Basisuntersuchungen erfüllten 3.345 Paare die Einschlusskriterien gemäß dem Studiendesign und wurden ein Jahr lang beobachtet. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer fortlaufenden

Schwangerschaft nach Spontankonzeption wurde errechnet. Mit 3.345 Paaren erreicht die Größe der Datenbasis fast 75% des Umfangs, die dem WHO-Handbuch 2010 zugrunde liegt.

Die Zeitdauer des unerfüllten Kinderwunsches betrug im Mittel 1,5 Jahre (5. bis 95. Perzentile: 1,0 bis 4,1). Das Durchschnittsalter der Männer betrug 35,5 Jahre (5. bis 95. Perzentile: 27–45 Jahre), das der Frauen 32,1 Jahre (5. bis 95. Perzentile: 25–39 Jahre). In 71% der Fälle handelte es sich um eine primäre Sterilität.

Die Spontanschwangerschaftsraten wurden statistisch hinsichtlich Spermenvolumen, Spermienkonzentration, Morphologie und Motilität (WHO A 1999, schnell progressiv bewegliche Spermien) evaluiert. Van der Steeg et al. haben zunächst mittels *cubic spline functions* die Wahrscheinlichkeit für eine fortlaufende Spontanschwangerschaft als flexible Funktion der verschiedenen Samenparameter errechnet. Daraus wurden erste Grenzwerte ermittelt, die mit einer univariablen und multivariablen Cox-Regressionsanalyse weiter evaluiert wurden. Zusammen mit dem Erstautor dieser Publikation haben wir seine Ergebnisse mit einer korrigierten Formel (s. Kasten, Formel 1) einer erweiterten Auswertung zur Erstellung von Nomogrammen, stratifiziert nach Spermenvolumen und Morphologie, für die Spermienkonzentration und die Motilität nach WHO Klasse A (schnell progressiv bewegliche Spermien), unterzogen. Die aus dem Modell geschätzte Wahrscheinlichkeit auf eine klinische

Formeln zur Schätzung der Wahrscheinlichkeit auf eine klinische Schwangerschaft nach Spontankonzeption in einem Jahr

Formel 1:

$$P(\text{probability per year}) = 1 - 0.77 \exp[(-0.36 \times \text{semen volume}) + (-0.13 \times \text{sperm concentration}) + (-0.07 \times \text{sperm motility}) + (-0.25 \times \text{sperm morphology})]$$

komplexe Exponentialfunktion: **sperm concentration** = $X_{\text{concentration}} \times 10^6/\text{ml}$ below $40 \times 10^6/\text{ml}$; **motility** = $X_{\text{motility}} \%$ below 100 %; **morphology** = $X_{\text{morphology}} \%$ below 20 %; **volume** = $X_{\text{volume}} \text{ ml}$ below 2 ml

Formel 2:

$$P(\text{probability per year}) = [1 - (1 - \text{probability per cycle})^{12}]$$

Schwangerschaft nach Spontankonzeption in einem Jahr wurde anhand der ersten im Kasten auf S. 1029 aufgeführten Formel berechnet.

Die durchschnittliche Wahrscheinlichkeit für den Schwangerschaftseintritt beträgt bei einem fertilen, schließlich erfolgreichen Paar mit Verkehr in der fruchtbaren Zeit 27,7% pro Zyklus. Nach der Formel 2 im Kasten auf S. 1029 beläuft sich die kumulative Wahrscheinlichkeit für eine fortlaufende Spontanschwangerschaft damit auf 98% pro Jahr für ein fertiles Paar. Diese Zahlen stammen übereinstimmend aus prospektiven, methodisch unterschiedlichen Studien und sind als gesichert anzusehen (2, 5, 10). Somit ist eine Gradeinteilung möglich in:

- *volle Fertilität* (monatliche Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft 27,7% bzw. 98% in zwölf Monaten bzw. zwölf Zyklen mit Verkehr in der fruchtbaren Zeit),
- *50%ige Fertilität* (monatliche Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft 13,85% bzw. 83% in zwölf Monaten bzw. zwölf Zyklen),
- *25%ige Fertilität* (monatliche Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft 6,93% bzw. 58% in zwölf Monaten bzw. zwölf Zyklen),
- *12,5%ige Fertilität* (monatliche Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft 3,46% bzw. 34% in zwölf Monaten bzw. zwölf Zyklen) und
- *6,25%ige Fertilität* (monatliche Wahrscheinlichkeit auf eine Schwangerschaft 1,73% bzw. 19% in zwölf Monaten bzw. zwölf Zyklen).

Nomogramme für die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft

Es wurden Nomogramme für die Wahrscheinlichkeit einer fortlaufenden Schwangerschaft in einem Jahr in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration und der schnellen Progres-

sivmotilität (WHO A 1999) – stratifiziert nach Samenvolumen und dem Anteil von Normalformen (WHO 1999) – für subfertile Kollektive erstellt.

Abbildung 1 zeigt das Basis-Nomogramm für die Wahrscheinlichkeit auf eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr bei einem Samenvolumen von ≥ 2 ml und einem Anteil von Normalformen $\geq 20\%$ für subfertile Paare, bei denen kein relevanter weiblicher Sterilitätsfaktor festgestellt werden konnte. Die Analyse der niederländischen Daten hatte ergeben, dass oberhalb eines Samenvolumens von 2 ml die Wahrscheinlichkeit für eine fortlaufende Schwangerschaft durch Spontankonzeption nicht weiter ansteigt. Dasselbe gilt für Spermienkonzentrationen oberhalb von $40 \times 10^6/\text{ml}$ und einem Anteil normal geformter Spermien (WHO 1999) $\geq 20\%$. Eine Abnahme des Samenvolumens von 2 auf 1 ml führt zu einer Verminderung der Spontan-

konzeptionsaussicht um 25%. Entsprechende exponentielle Abnahmen beobachtete man auch bei einem Anteil von Normalformen unter 20%.

In 90% der Spermioogramme war das Samenvolumen größer als 2 ml (WHO 2010). Nach dem Basis-Nomogramm für die Wahrscheinlichkeit auf eine fortlaufende Schwangerschaft in einem subfertilen Kollektiv (s. Abb. 1) beträgt die Wahrscheinlichkeit bei einer Spermienkonzentration von $\geq 40 \times 10^6/\text{ml}$ und einer WHO-A-Motilität von idealen 50% bestenfalls 65% pro Jahr. Trotz eines also scheinbar „normalen“ Spermioogramms ist die Fertilität im Vergleich zu erwiesenen voll fertilen Männern damit auf weit unter 50% reduziert. Grund dafür sind offensichtlich unentdeckte weibliche und in erster Linie männliche Sterilitätsfaktoren, die sich in den üblichen Spermioogrammparametern nicht abbilden. In einem subfertilen Kollektiv ohne erkennbare relevante weibliche

Basis-Nomogramm Vaterschaftswahrscheinlichkeit

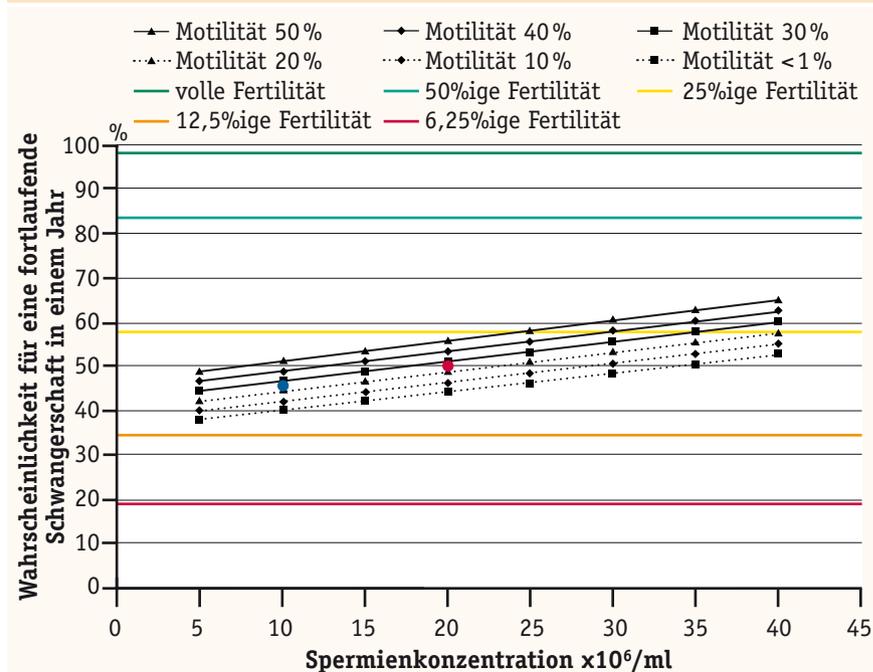


Abb. 1: Basis-Nomogramm für die Wahrscheinlichkeit auf eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration und der Progressivmotilität (WHO A, 1999) bei einem Samenvolumen $\geq 2,0$ ml und einem Anteil von Normalformen $\geq 20\%$. Roter Punkt: Die Wahrscheinlichkeit auf eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr nach den unteren Referenzwerten der WHO 1999. Blauer Punkt: Die Wahrscheinlichkeit auf eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr nach den Kriterien des G-BA.

circlet®

Verhütung mit Durchblick!



WIRKSTOFFE und GALENIX
von Circlet® und NovaRing® ist einisch

circlet®: der Monatsring von Pfizer.

- Niedrig dosiert* und gut verträglich*
- Einfache Anwendung*
- Breites Service-Angebot
für Ihr Beratungsgespräch



circlet®. Das ist mein Ring.



www.pfizer.de/circlet

Sterilitätsfaktoren schließt also ein formal unauffälliges Spermogramm eine männliche Fertilitätseinschränkung nicht aus. Für die alten WHO-Mindestwerte mit einer Spermienkonzentration von $20 \times 10^6/\text{ml}$ und einem Anteil schnell progressiv motiler Spermien (WHO A) von 25% ist die Fertilität sogar auf weniger als 25% herabgesetzt (s. Abb. 1, roter Punkt). Bezogen auf die 5%-Perzentile als untere Referenzwerte nach WHO 2010 liegt die Wahrscheinlichkeit für eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr in Abhängigkeit von der Samenkonzentration und der schnellen Progressivmotilität (*Anmerkung: die WHO-2010-Referenzwerte beziehen sich auf die gesamte Progressivmotilität A (schnell progressiv) und B (langsam progressiv), wobei der A-Anteil etwa 50% von B sein sollte*) bei einem Samenvolumen von 1,5 ml und einem Anteil normaler Formen von 5% nur bei 31,53% pro Jahr für ein subfertiles Kollektiv, d. h. für etwa 70% der Männer dieses Kollektivs wird es auch in einem weiteren Jahr zu keiner Spontankonzeption bei ihren Frauen kommen. Die Fertilität dieser Männer ist auf weniger als 12,5% reduziert (s. Abb. 2, roter Punkt), und die Spontankonzeptionsaussicht für ihre Frauen beträgt lediglich 3,11% pro Zyklus.

Die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen legen sich nicht auf Grenzwerte für das Samenvolumen fest (12). Laut Basis-Nomogramm (s. Abb. 1, blauer Punkt) beträgt die Wahrscheinlichkeit für eine Spontankonzeption maximal 44% in einem Jahr, was eine auf unter 25% reduzierte Fertilität bedeutet. Die monatliche Wahrscheinlichkeit für eine Spontankonzeption beträgt maximal 4,78%. Spermogramme mit einer gravierenden Teratozoospermie (Normalformen <1%) zeigen unabhängig von der Motilität und der Spermienkonzentration eine Einschränkung der Fertilität auf unter 25%. Da eine Teratozoospermie oft mit einer gleichzeitig vorliegenden erheblichen Motilitätseinschränkung vorliegt, ist

Vaterschaftswahrscheinlichkeit bei Samenvolumen 1,5 ml, Anteil Normalformen 5 %

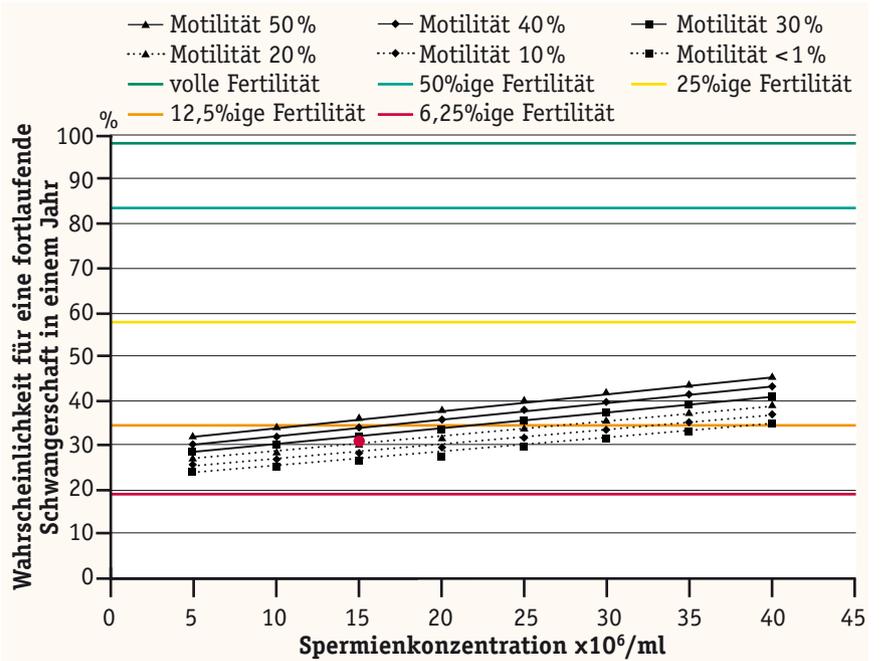


Abb. 2: Nomogramm für die Wahrscheinlichkeit auf eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration und der Progressivmotilität (WHO A, 1999) bei einem Samenvolumen 1,5 ml und einem Anteil von Normalformen 5%. Roter Punkt: Die Wahrscheinlichkeit auf eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr nach den unteren Referenzwerten der WHO 2010 (5. Perzentile).

Vaterschaftswahrscheinlichkeit bei Samenvolumen ≥ 2 ml, Anteil Normalformen <1 %

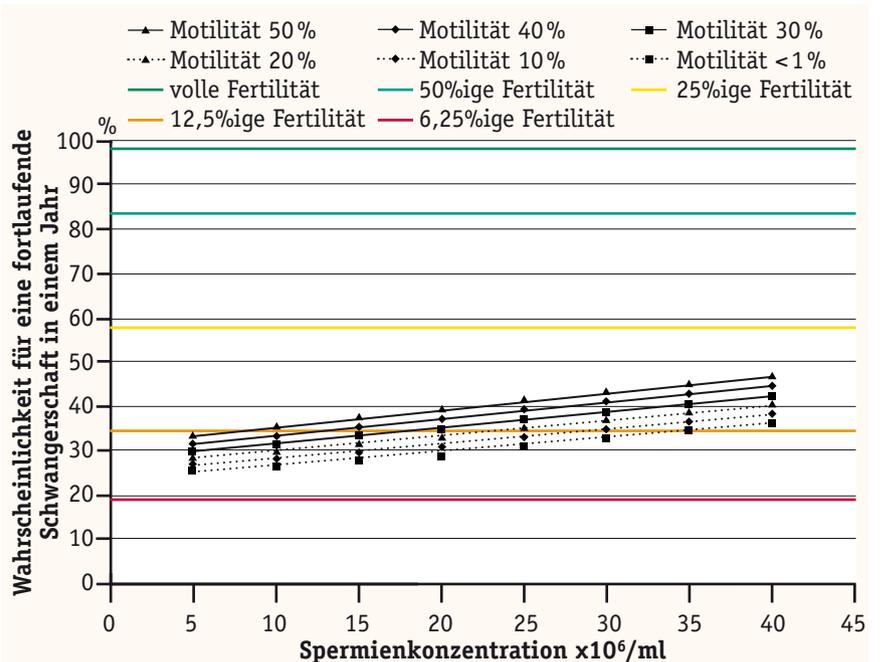


Abb. 3: Nomogramm für die Wahrscheinlichkeit auf eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration und der Progressivmotilität (WHO A, 1999) bei einem Samenvolumen $\geq 2,0\text{ml}$ und einem Anteil von Normalformen <1% (Teratozoospermie).

die Fertilität meist sogar auf weit unter 12% reduziert (s. Abb. 3).

Bei einer Parvispermie mit einem Samenvolumen $<0,5$ ml ist unabhängig von Konzentration und WHO-A-Motilität die Fertilität in einem subfertilen Kollektiv auf unter 25 % gesenkt, was die Bedeutung des Samenvolumens – oft unterschätzt – für die Konzeptionsaussichten unterstreicht (s. Abb. 4).

Diskussion

Die meisten Spermioogramme werden wegen eines unerfüllten Kinderwunsches durchgeführt, der in der Regel länger als ein Jahr besteht. Der unerfüllte Kinderwunsch beruht heute zu etwa 50% auf männlichen Faktoren (4). Die im WHO-Handbuch (5. Auflage von 2010) zur Untersuchung und Aufbereitung des menschlichen Ejakulats genannten Referenzwerte des Spermioogramms beziehen sich nur auf

fertile Männer und lassen sich grundsätzlich nicht auf ein subfertiles Kollektiv übertragen. Sie erlauben auch keine prognostische Einschätzung, zu der es auch nur wenig Daten in der wissenschaftlichen Literatur gibt (1, 11). Mithilfe der hier vorgestellten Nomogramme ist eine Interpretation der Spermioogramme von Männern in subfertilen Partnerschaften möglich. Diese Nomogramme zeigen die Spontankonzeptionsaussichten für eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr bei alleiniger männlich bedingter Subfertilität des Paares. Sie bestätigen die sogenannten Indikationsbefunde des Gemeinsamen Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen, dessen Grenzwerte tatsächlich die gravierend eingeschränkte männliche Fruchtbarkeit kennzeichnen. Die verbreitete Auslegung der Referenzwerte nach WHO 2010 auf der fünften Perzentile als „Normalbefund“ ist widerlegt, da die Fertilität von Männern mit Spermioogrammparamete-

tern auf der fünften Perzentile bereits sehr gravierend eingeschränkt ist.

Nach im Mittel 1½ Jahren unerfülltem Kinderwunsch ist die männliche Fertilität bei Paaren ohne substanziellen weiblichen Sterilitätsfaktor auch bei scheinbar „idealen“ Spermioogrammbefunden möglicherweise gravierend eingeschränkt, was aber mit den üblichen Spermioogrammparametern nicht erkennbar ist. Insofern ist es falsch, generell Männern aus subfertilen Partnerschaften bei „normalen“ Spermioogrammparametern volle Fertilität zu attestieren und zielführende Behandlungen zurückzustellen. Auch in versicherungstechnischen Fragen können sich dann Beurteilungen zu Ungunsten betroffener Männer ergeben.

Die hier vorgestellten Nomogramme erleichtern die Beratung von subfertilen Paaren mit andrologischem Faktor, indem sie die Spontankonzeptionsaussichten allein auf der Basis von Spermioogrammen zeigen und helfen, möglicherweise gleichzeitig vorliegende weiblichen Faktoren in ihrer Bedeutung und Prognose besser einzuschätzen. Damit können rechtzeitig die Weichen für weitere Diagnostik und vor allem therapeutische Interventionen in Abwägung zu deren Erfolgswahrscheinlichkeiten gestellt werden (7).

Vaterschaftswahrscheinlichkeit bei Samenvolumen $<0,5$ ml, Anteil Normalformen ≥ 20 %

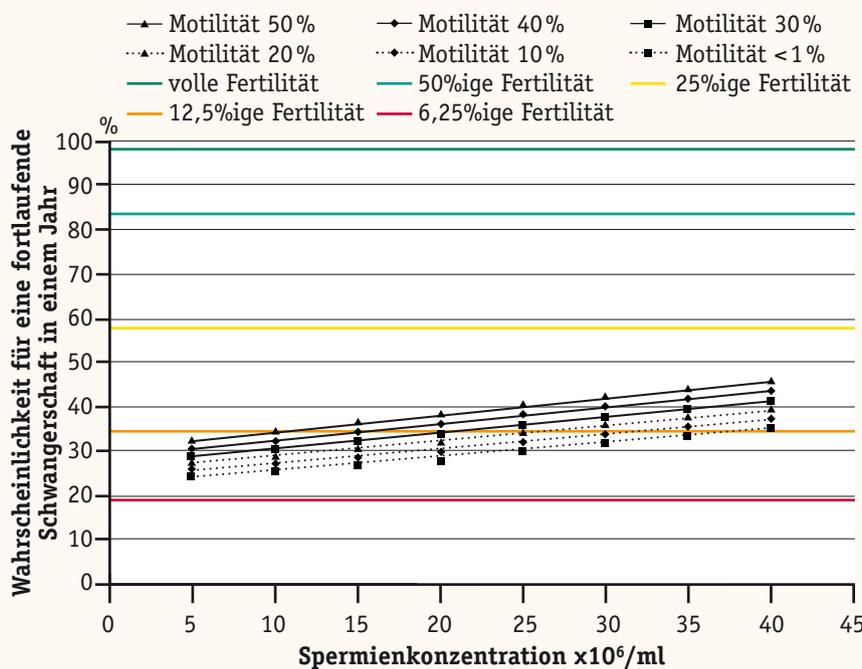


Abb. 4: Nomogramm für die Wahrscheinlichkeit auf eine fortlaufende Schwangerschaft in einem Jahr in Abhängigkeit von der Spermienkonzentration und der Progressivmotilität (WHO A, 1999) bei einem Samenvolumen $<0,5$ ml (Parvispermie) und einem Anteil von Normalformen ≥ 20 %.

Literatur

1. Bonde JP, Ernst E, Jensen TK et al.: Relation between semen quality and fertility: a population-based study of 430 first-pregnancy planners. *Lancet* 352 (1998) 1172-1177.
2. Colombo B, Masarotto G: Daily fecundability: first results from a new data base. *Demographic Res* (2000) 3/5.
3. Cooper TG, Noonan E, von ES et al.: World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update* 16 (2010) 231-245.
4. Evers JL: Female subfertility. *Lancet* 360 (2002) 151-159.
5. Gnath C, Frank-Herrmann P, Freundl G et al.: Time to pregnancy: results of the German prospective study and impact on the management of infertility. *Hum Reprod* 18 (2003) 1959-1966.
6. Gnath C, Godehardt E, Frank-Herrmann P et al.: Definition and prevalence of subfertility and infertility. *Hum Reprod* 20 (2005) 1144-1147.

