



© Richard Thomas / Dreamstime

Mögliche infektbedingte DNA-Schäden erfordern eine gute Nachbetreuung.

COVID-19 verschlechtert die Samenqualität

COVID-19 Durch eine COVID-19-Infektion können die Hoden- sowie die Erektionsfunktion beeinträchtigt werden, wobei mögliche Langzeiteffekte noch nicht hinreichend geklärt sind. In Bezug auf die Fertilität benötigen Männer aufgrund möglicher infektbedingter DNA-Schäden im Erbgut eine kompetente Beratung und gute Nachbetreuung.

PD Dr. med. Alexander Müller

Bereits im Jahr 2003 lernte die Welt das Coronavirus 1 (CoV-1) kennen, welches damals lediglich für etwas mehr als 8000 Infektionen verantwortlich war. Es besteht zum CoV-2 eine 79,6-prozentige genetische Ähnlichkeit, wobei diese Virusvariante ein viel grösseres Ausmass erreichte [1]. Im Dezember 2019 wurde in Wuhan, China erstmals über ein Coronavirus (COVID-19) berichtet, welches durch das «severe-acute-respiratory-syndrom coronavirus 2» (SARS-CoV-2) verursacht wird. In Folge kam es dann zu einer weltweiten, pandemischen Ausbreitung. Obwohl es in Bezug auf

die prozentuale Infektionsrate bei Männern und Frauen praktisch keinen Unterschied gibt, zeigt die statistische Analyse in allen Ländern für Männer einen schwereren Krankheitsverlauf und eine höhere Mortalitätsrate gegenüber Frauen [2–4]. Gründe hierfür bestehen unter anderem darin, dass Männer einen ungesünderen Lebensstil pflegen (Rauchen, Übergewicht, Inaktivität) und somit mehr ungünstige Komorbiditäten aufweisen, aber auch durch ein höheres Vorliegen für Androgenrezeptoren, welches ein postuliertes Eintreten des Virus in die Zelle erleichtert [5].

Viruseintritt

SARS-CoV-2 ist ein Einzelstrang-RNA-Virus, welcher primär über Aerosole, ausgeatmet von infizierten Personen (geimpft und ungeimpft) oder auch Konjunktival-Flüssigkeit und Tränen, übertragen wird. Es konnte sowohl in Speichelflüssigkeit als auch im Urin, Faeces und Blut nachgewiesen werden. Der Nachweis in der Samenflüssigkeit wird in der Mehrzahl der Literaturangaben verneint [6–8]. Somit scheint eine sexuelle Transmission eher unwahrscheinlich, kann aber nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Vereinfacht dargestellt gelangt das SARS-CoV-2-Virus durch Bindung an sogenannte Spike-Protein am Angiotensin-Converting-Enzym-2 (ACE-2), welches durch eine transmembranöse Serinprotease Typ II (TMPRESS2) «gcleaved» wird, in die Zelle [6, 9]. Eine besonders hohe Expression von ACE-2 konnte in der Lunge, Schilddrüse, Brust, Niere, Intestinum und auch im Hoden nachgewiesen werden [10, 11]. Durch eine infektionsbedingte Störung der Blut-Hodenschranke kann das Virus direkt Störungen der exokrinen (Testosteron) als auch der endokrinen (Spermatogenese) Hodenfunktion verursachen. Innerhalb des Hodens konnten wiederum hohe ACE-2-Expressionen in Leydigzellen (Testosteronproduktion) als auch in den Sertolizellen, Spermatogonien und Spermatiden nachgewiesen werden [12, 13]. Zudem besteht eine starke Korrelation zwischen der TMPRESS2-Expression und einem schweren Krankheitsverlauf [14]. Der Androgenrezeptor beeinflusst die Expression von TMPRESS2 (höher bei Männern als bei Frauen). Je höher die TMPRESS2-Expression, desto schwerer kann der Krankheitsverlauf ausfallen. Für die potentielle COVID-19-verursachte Hodenfunktionsstörung bedeutet dies, je jünger die Männer sind, desto höher ist die ACE2-Rezeptorexpression, somit kann ein höherer testikulärer Schaden erwartet werden [15]. Dies wird unter anderem durch das Generieren von oxidativem Stress in Form von sog. «reactive oxygen species» (ROS) verursacht. In der Literatur werden 10–22% Entzündungen des Hodens (Orchitis oder Epididym-Orchitis) bei einer akuten COVID-19-Infektion beschrieben [16, 17].

Einfluss auf die männliche Fertilität

Neben einer direkten viralen Schädigung wird bei einer akuten COVID-19-Infektion bis zu 98% Fieber als Symptom beschrieben. Eine erhöhte Körpertemperatur betrifft auch den Hodenbereich mit potentiell schädigendem Einfluss auf die vulnerable Spermatogenese. Kritisch scheint dabei eine Temperatur von mehr als 38 Grad Celsius über mehr als zwei Tage im Hodengewebe zu sein, welches dann zu einer konsekutiven Verminderung der Spermienkonzentration, Vitalität, Motilität und Morphologie bei erhöhter DNA-Fragmentation führt [18].

Die aktuell stetig wachsende Literatur hat aber aufgrund von eher kleinen Fallzahlen, unterschiedlicher individueller Krankheitsausprägungen und vor allem durch fehlende Vergleichsdaten vor und nach Infektion (noch) gewisse Limitationen.

Durch eine COVID-19-Infektion konnten multiple negative Einflüsse auf die Samenqualität nachgewiesen werden. Dabei wurde eine Verminderung der Spermienkonzentration, der Beweglichkeit, der Vitalität und der Morphologie bei gleichzeitigem Anstieg des ROS und der DNA-

Für Sie zusammengefasst vom:

SGU-Kongress
05.-07.10.2022
Kursaal Bern

Fragmentation beschrieben [19]. In einer frühen prospektiven Querschnittsstudie zeigte sich, obwohl kein Nachweis von Virus-RNA in der Samenflüssigkeit bestand, in 73% eine schwere Spermatogenesestörung (Krypto-Azoospermie) bei Männern, die bereits Vater geworden waren [20]. Der Schweregrad der Spermatogenesestörung korrelierte dabei stark mit der Schwere des Krankheitsverlaufes (z. B. Notwendigkeit zur Hospitalisation). In einem systemischen Review der Literatur konnte bei COVID-19-infizierten Männern im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe eine signifikante Reduktion der Gesamtspermienzahl, der Spermienkonzentration, der Motilität und des Samenvolumens gezeigt werden [21]. Dies wurde auch in einer Meta-Analyse im Jahr 2022, die sieben Fall-Kontrollstudien und fünf retrospektive Kohortenstudien einschloss, bestätigt werden und somit betätigen, dass eine COVID-19-Infektion eine deutliche Vulnerabilität auf die Samenqualität hat [22].

Hingegen besteht nur bedingt Grund zur Sorge, da mehrfach gezeigt werden konnte, dass nach drei bis vier Monaten (rund drei Monate entsprechen einem Spermatogenesezyklus) eine Erholung der Samenqualität bei einer Mehrheit der Männer erwartet werden darf [23]. Diese zu erwartende progressive Erholung der Samenqualität mit der Zeit hängt aber ganz deutlich mit dem Schweregrad und dem Inflammationszustand und somit vom zeitlichen Verlauf der Infektion ab [24, 25]. Kritisch muss allerdings beurteilt werden, dass die durch die Infektion verursachte DNA-Schädigungen der Spermien einerseits zumindest vorübergehend die Fertilität des Betroffenen einschränken, andererseits aber – wenn es denn trotzdem zu einer Schwangerschaft kommt – dies eine Bedrohung für das Neugeborene bedeuten kann [26, 27].

Langzeit-Effekte durch COVID-19

Die in der Schweiz durchgeführte sog. «LoCoMo»-Studie war eine longitudinale Kohorten-Studie, beider insgesamt 501 Schweizer Militärangehörige mit einem Altersdurchschnitt von 21 Jahren teilnahmen. In den untersuchten Gruppen konnte gezeigt werden, dass diejenigen, deren COVID-19-Infektion länger als 180 Tage zurücklag, im Vergleich mit Gesunden, die noch niemals COVID-19 hatten, der BMI sowie das LDL und das Cholesterin höher waren und die Leistungsfähigkeit eingeschränkter war [28].

Einfluss durch Impfung

Als häufigste Nebenwirkung einer Impfung kann es zu Fieber kommen. Dieser potentielle Einfluss wurde weiter oben bereits beleuchtet. Unter Anwendung der beiden mRNA-Impfstoffe von Pfizer-BioNTech und Moderna bezogen sich bei 15 785 Personen lediglich 0,7% auf urologische Symptome [29]. Dabei kam es in 34 Fällen zu Miktionsstörungen, in 22 Fällen zu Hämaturie und in 41 Fällen zu

Urinfektionen, wobei dabei rund 46% ein männliches Geschlecht aufwiesen.

Beruhigenderweise konnte mehrfach gezeigt werden, dass eine Impfung keinen negativen Einfluss auf die Samenparameter hatte und auch kein erhöhtes Risiko für eine erektile Dysfunktion [30–33].

Empfehlungen bei Fertilitätswunsch

Der Einfluss von Fieber, der Schweregrad der Erkrankung und der Erholungszustand sollten in Bezug auf eine angestrebte Reproduktion und bei Fertilitätswunsch berücksichtigt werden. Es sollte mindestens drei Monate, tendenziell sogar etwas länger, auf eine (sei es natürliche oder artifizielle) Reproduktion nach dem Abklingen der Infektion gewartet werden. Eine Samen-Kryopreservation, z. B. bei Krebspatienten, scheint trotzdem möglich. Unter den pandemischen Umständen und unter Abwägung von Nutzen und potentiellen Risiken sollte eine Impfung Männern, welche eine Fertilität anstreben und die Kriterien für die Impfung erfüllen, nicht vorenthalten werden. COVID-19-infizierte Männer bedürfen im Hinblick auf eine angestrebte Fertilität eine enge Betreuung und Beratung [34].

Testosteron und COVID-19

In einer Meta-Analyse von elf vorliegenden Studien, die Männer mit einer COVID-19-Infektion und entsprechenden gesunden Kontrollgruppen verglichen, konnte gezeigt werden, dass Männer mit einem per se niedrigeren Testosteronlevel zu Beginn häufiger infiziert waren. Männer mit einem niedrigen Testosteronwert tragen ein vier bis fünfmal erhöhtes Risiko, im Verlauf der Infektion auf die Intensivstation verlegt zu werden oder gar an der Infektion zu versterben [21]. Wenn die Gesamt-Testosteronkonzentration weniger als 100 ng/dl betrug, im Vergleich zu Testosteronwerten über 230 ng/dl, war das Mortalitätsrisiko signifikant höher (Odds Ratio 18,2, $p = 0.006$) [35, 36]. Die Erholung des Testosteronstoffwechsels benötigt im Vergleich zur Erholung der Samenqualität deutlich länger. So zeigte eine Studie erst nach sieben Monaten ein Erreichen von 87,6% des Testosteronanstieges im Vergleich zur Baseline zu Beginn der Infektion. Einzelne Studien berichten aber auch von einer noch längeren Erholungszeit: Es zeigten sich bis zu 50% anhaltend tiefe Testosteronwerte, welche die laborchemischen Kriterien einen Hypogonadismus erfüllen würden [37, 38]. Die Rolle einer möglichen und frühzeitigen Testosteronergänzungstherapie ist zurzeit noch gänzlich ungeklärt [39]. Vorsicht ist bei diesem Gedanken der Tatsache geschuldet, dass eine COVID-19-Infektion mit einer Hyperkoagulabilität und eine Testosteronersatztherapie andererseits mit einem erhöhten Risiko einer Venenthrombose und einer Polyzythämie ($HKT > 54\%$) einhergehen kann.

Erektile Dysfunktion (ED) und COVID-19

Bei einem Patienten, der sich sieben Monate nach einer COVID-19-Infektion einem chirurgischen Eingriff am Penis unterzog, konnte im Endothelium der Schwellkörper die Persistenz des SARS-CoV2-Virus festgestellt werden [9]. Bei COVID-19-Infektionen, insbesondere bei schwerwiegenden Verläufen, konnte eine gravierende Schädigung des Endothels der Gefäße gezeigt werden. So ist es nahe-

liegend, dass durch eine solche Vaskulopathie, welche mindestens mit einer mikrovaskulären Schädigung einhergeht, sich auch durch eine vaskulär bedingte ED bemerkbar machen kann [40]. Additiv können sich diesbezüglich auch noch, wie bereits beschrieben, hormonelle Einflüsse (möglicher Mangel an Testosteron) und auch psychischer Stress durch eine solche Infektion negativ bemerkbar machen. In Zahlen konnte einer Studie belegen, dass die Prävalenz einer ED bei Männern mit COVID-19-Infektion im Vergleich mit einer gesunden Kontrollgruppe signifikant höher war (Odds Ratio 5,66) [41].

Zusammenfassung

SARS-CoV2 ist ein höchst pathogener Virus, der eine schädigende Wirkung auf verschiedenste Art und Weise auslösen kann. Trotz der wachsenden Literatur kann der Einfluss der COVID-19-Pandemie in Bezug auf die männliche Gesundheit noch keineswegs überblickt werden. Unter anderem kann sich eine COVID-19-Infektion in Bezug auf die mentale Gesundheit (Depression und Angstzustände), die sexuelle Gesundheit (endotheliale Dysfunktion, erektile Dysfunktion) und die testikuläre Funktion (Orchitis, Samenqualität und Testosteron) bemerkbar machen. Es gibt noch viele offene Fragen, warum es bei Männern im Vergleich zu Frauen zu einem schwereren Krankheitsverlauf und einer höheren Sterblichkeit kommt. Männer weisen vergleichsweise mehr negative Komorbiditäten auf – auch das Vorliegen einer höheren Anzahl an Androgenrezeptoren, als potentieller Mechanismus für einen Zelleintritt des Virus scheint eine Rolle dafür zu spielen. Daher sollten COVID-19-Infizierte bei Bedarf sowohl in der akuten als auch in der Erholungsphase eine entsprechende Aufmerksamkeit erhalten.

Korrespondenz

Alexander.Mueller[at]uroviva.ch

Alexander.mueller[at]spital-limmattal.ch



Literatur

Vollständige Literaturliste unter www.saez.ch oder via QR-Code



PD Dr. med. Alexander Müller

Facharzt für Urologie mit Schwerpunkt Operative Urologie. Er ist Aktuar und President-elect der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Andrologie (SAGA).