Leitlinienprogramm

Deutsche Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Österreichische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

Schweizerische Gesellschaft für
Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

AWMF-Registernummer

015 - 085

Leitlinienklasse

S2k

Stand

April 2026

Version

2.0

formal geprüft durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF)

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Inhaltsverzeichnis

I. VORWORT 7
II. LEITLINIENINFORMATIONEN 8
TEMPLATE-VERSION 8
HERAUSGEBER 8
LEITLINIENKOORDINATOR/IN / ANSPRECHPARTNER/IN 10
LEITLINIENGRUPPE 11
LEITLINIENKOMMISSION 17
FINANZIERUNG 21
PUBLIKATION 21
ZITIERWEISE 21
LEITLINIENDOKUMENTE 21
URHEBERRECHT 22
GENDERHINWEIS 23
BESONDERER HINWEIS 23
ABKÜRZUNGEN 24
III. LEITLINIENVERWENDUNG 30
BEGRÜNDUNG FÜR DIE AUSWAHL DES LEITLINIENTHEMAS 30
ÄNDERUNGEN/NEUERUNGEN 30
FRAGESTELLUNG UND ZIELE 30
VERSORGUNGSBEREICH 31
PATIENTEN/INNENZIELGRUPPE 31
ANWENDERZIELGRUPPE / ADRESSAT*INNEN 32
VERABSCHIEDUNG UND GÜLTIGKEITSDAUER 33
ÜBERARBEITUNG UND AKTUALISIERUNG 34
LEITLINIENIMPLEMENTIERUNG 35
IV. METHODIK 36
GRUNDLAGEN 36
LITERATURRECHERCHE 36
EMPFEHLUNGSGRADUIERUNG 37
STATEMENTS 38
KONSENSFINDUNG –UND KONSENSSTÄRKE 39
EXPERTENKONSENS 39
LEITLINIENREPORT 40
DARLEGUNG VON INTERESSEN UND UMGANG MIT INTERESSENKONFLIKTEN 42
1 EINLEITUNG 54
2 PRÄVALENZ, EPIDEMIOLOGIE UND DEFINITION 55

3 DIAGNOSTIK UND THERAPIE VOR EINER MEDIZINISCH ASSISTIERTEN REPRODUKTIONSBEHANDLUNG 56

3.1 DIAGNOSTISCHE ABKLÄRUNG UND THERAPIE RELEVANTER EINFLUSSFAKTOREN FÜR DAS VORLIEGEN EINER KINDERLOSIGKEIT 56

3.1.1 Lebensstil und Verhalten der Frau 60
3.1.2 Stress 61
3.1.3 Koffein-, Nikotin-, Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus 62
3.1.4 Adipositas und andere Essstörungen 65
3.1.5 (Leistungs-) Sport, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel 66

3.2 SEXUALITÄT UND SEXUELLE STÖRUNGEN 70

3.3 PSYCHOLOGISCHE FAKTOREN 72

3.4 DIAGNOSTIK UND THERAPIE ANGEBORENER UND ERWORBENER GENITALER ANOMALIEN 76

3.4.1 Diagnostik 76
3.4.1.1 Sonographie 76
3.4.1.2 Röntgen-Hysterosalpingographie (Rö-HSG) 77
3.4.1.3 Hysteroskopie (HSK) 77
3.4.1.4 Laparoskopie (LSK) 77
3.4.2 Diagnostik angeborener genitaler Anomalien 77
3.4.3 Diagnostik erworbener genitaler Anomalien 78
3.4.3.1 Diagnostik von Myomen 79
3.4.3.2 Diagnostik von Polypen und intrauterinen Adhäsionen 79
3.4.3.3 Diagnostik des tubaren Faktors 80
3.4.4 Therapie angeborener genitaler Anomalien 81
3.4.5 Therapie erworbener genitaler Anomalien 82
3.4.5.1 Therapie von Polypen und intrauterinen Adhäsionen 85
3.4.5.2 Therapie des tubaren Faktors 86

3.5 DIAGNOSTIK UND THERAPIE DER ENDOMETRIOSE 89

3.5.1 Kinderwunsch und Endometriose 89
3.5.2 Diagnostik 89
3.5.3 Therapie 90
3.5.4 Medizinisch assistierte Reproduktion (MAR) bei Endometriose 91
3.5.5 Einfluss der Endometriose auf die Eizellqualität 94

3.6 INFEKTIOLOGISCHE FAKTOREN 95

3.6.1 Diagnostik infektiologischer Faktoren 95
3.6.1.1 Diagnostik vaginaler Infektionen 95
3.6.1.2 Diagnostik sexuell übertragbarer Erkrankungen 96
3.6.1.3 Akute Chlamydieninfektion 96
3.6.1.4 Chronische Chlamydieninfektion 96
3.6.1.5 Mikrobiom 97
3.6.1.6 Chronische Endometritis (CE) 98
3.6.2 Therapie infektiologischer Faktoren 99
3.6.2.1 Therapie vaginaler Infektionen 99
3.6.2.2 Therapie der chronischen Endometritis 99

3.7 ENDOKRINE FAKTOREN DER WEIBLICHEN INFERTILITÄT 100

3.7.1 Diagnostik endokriner Faktoren 101
3.7.1.1 Basisdiagnostik endokriner Faktoren 101
3.7.1.2 Hypothalamische Ovarialinsuffizienz 102

3.7.1.3 Primäre/sekundäre Amenorrhoe 102
3.7.1.4 Hyperprolaktinämie 105
3.7.1.5 AMH, Alter und Eizellqualität 106
3.7.1.6 Anovulatorischer Zyklus und Lutealphaseninsuffizienz 107
3.7.1.7 PMOS / Hyperandrogenämie 108
3.7.1.8 Adrenogenitales Syndrom/ Kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie 109
3.7.1.9 Diabetes mellitus (DM) 110
3.7.1.10 Schilddrüsendysfunktion 112
3.7.2 Therapie endokriner Faktoren 113
3.7.2.1 Therapeutisches Vorgehen bei Amenorrhoe 113
3.7.2.2 Therapie bei anovulatorischen Zyklen und Lutealphaseninsuffizienz 114
3.7.2.3 Therapie der Hyperprolaktinämie 115
3.7.2.4 Therapie des PMOS/ des Hyperandrogenismus 115
3.7.2.5 Therapie des AGS und late onset AGS 118
3.7.2.6 Therapie bei Diabetes mellitus 118
3.7.2.7 Therapie bei Funktionsstörungen der Schilddrüse 119
3.8 IMMUNOLOGISCHE FAKTOREN 121
3.8.1 Autoimmunerkrankungen 121
3.8.1.1 Antiphospholipid Syndrom 122
3.8.1.2 Diagnose eines APS 122
3.8.1.3 Non-Criteria-APS 124
3.8.1.4 Therapie eines APS in der Schwangerschaft 125
3.8.1.5 Vorgehen bei Vorliegen von APL-Ak in der Schwangerschaft 125
3.8.1.6 Spezielle Aspekte bei MAR 126
3.8.2 Lupus erythematodes 128
3.8.2.1 Diagnostik bei SLE 128
3.8.3 Weitere Immunologische Erkrankungen 131
3.8.3.1 Rheumatoide Arthritis (RA) 131
3.8.3.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED) 133
3.8.3.3 Multiple Sklerose (MS) 134
3.8.4 Unspezifische Autoimmunantikörper 136
3.8.4.1 Diagnostik 136
3.8.4.2 MAR und unspezifische Autoimmunantikörper 136
3.8.5 Präkonzeptionelle Abklärung des Impfstatus 137
3.9 BESONDERE ASPEKTE BEI ANAMNESTISCH ONKOLOGISCHER ERKRANKUNG IM KINDES-, JUGEND- UND ERWACHSENENALTER 142
3.9.1 Bedeutung einer Schwangerschaft für die maligne Grunderkrankung 143
3.9.2 Bedeutung einer malignen Grunderkrankung für eine mögliche Schwangerschaft 147
3.9.3 Notwendigkeit reproduktionsmedizinischer Maßnahmen zum Eintritt einer Schwangerschaft bei anamnestischer Krebserkrankung 148
3.10 HÄMOSTASEOLOGISCHE FAKTOREN 149
3.10.1 MAR und Einfluss auf die Hämostase 149
3.10.2 MAR und hereditäre Thrombophilie 150
3.10.3 MAR und antithrombotische Therapieansätze 151
3.10.4 MAR und Antiphospholipid-Antikörper 153
3.11 ANDROLOGISCHE DIAGNOSTIK UND THERAPIE VOR METHODEN DER MEDIZINISCH ASSISTIERTEN REPRODUKTION 154
3.11.1 Andrologische Diagnostik 154
3.11.1.1 Indikation für eine andrologische Diagnostik 154

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

3.11.1.2 Leitlinien und nationale Regelungen 155
3.11.1.3 Die andrologische Anamnese 157
3.11.1.4 Lebensführung und männliche Fertilität 159
3.11.1.5 Labordiagnostik 166
3.11.2 Ursachen und mögliche Therapieansätze männlicher Fertilitätsstörungen .. 181
3.11.2.1 Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse 184
3.11.2.2 Testesschäden 184
3.11.3 Diagnostische und therapeutische Aspekte vor einer medizinisch assistierten Reproduktion aus reproduktionsbiologischer Sicht 200
3.11.3.1 Aussagekraft des DNA Fragmentationsassays 200
3.11.3.2 Aussagekraft eines Probeanreicherungsverfahrens 202
3.11.3.3 Vorgehen bei immotilen Spermien 203
3.11.3.4 CatSper-Test 205
3.12 GENETIK 207
3.12.1 Genetische Ursachen für Fertilitätsstörungen beim Mann 209
3.12.1.1 Nicht-obstruktive Spermatogenesestörung 209
3.12.1.2 Obstruktive Azoospermie/Cystische Fibrose 214
3.12.1.3 Endokrine Störungen 216
3.12.2 Genetische Ursachen für eine Fertilitätsstörung der Frau 218
3.12.2.1 Ovulatorische Dysfunktion 218
3.12.2.2 Fragiles X-Syndrom, FMR1-Prämutationen 219
3.12.2.3 Hypogonadotroper Hypogonadismus 221
3.12.2.4 Hyperandrogenämie/Adrenogenitales Syndrom 221
3.12.2.5 Balancierte Chromosomenveränderungen bei der Frau 222
3.12.3 Therapieoptionen bei balanciertem Chromosomenumbau eines Partners 223
3.12.4 Empfehlungen anderer Fachgesellschaften 223

V. ABBILDUNGSVERZEICHNIS 226

VI. TABELLENVERZEICHNIS 227

VII. LITERATURVERZEICHNIS 228

I. Vorwort

Seit der ersten Erstellung dieser Leitlinie in 2019 hat sich die Thematik kontinuierlich um neue wissenschaftliche Erkenntnisse sowie klinische Expertise erweitert, weshalb die Notwendigkeit einer Überarbeitung bestand. Bei der nun vorliegenden Fassung wurden wesentliche inhaltliche Überarbeitungen, Erweiterungen und Änderungen vorgenommen. Der Fokus liegt auf der Bedeutung einer strukturierten, interdisziplinären Diagnostik und Therapie vor dem Einsatz medizinisch assistierter Reproduktionsverfahren (MAR).

Im Zuge dieser Überarbeitung wurde auch die Begrifflichkeit im Titel angepasst: anstelle „assistierte Reproduktionstechniken (ART)“ wird nun der umfassendere und international gebräuchlichere Begriff MAR verwendet. Während ART vor allem die technischen Verfahren wie IVF oder ICSI beschreibt, umfasst MAR das gesamte Spektrum medizinischer Maßnahmen zur Unterstützung der Reproduktion – einschließlich hormoneller und chirurgischer Therapien, Zyklusmonitoring, genetischer Abklärung und infektiologischer Diagnostik. Die neue Bezeichnung trägt dem erweiterten inhaltlichen Fokus der Leitlinie Rechnung und spiegelt die Versorgungsrealität im klinischen Alltag angemessen wider.

Für die Erstellung der Leitlinie wurden alle relevanten Fachgesellschaften zur Benennung von Mandatstragenden eingeladen. Insgesamt beteiligten sich 23 medizinische und wissenschaftliche Fachgesellschaften aus den Bereichen Gynäkologie, Urologie, Endokrinologie, Andrologie, Humangenetik und weiteren angrenzenden Disziplinen.

Nach den Regularien der AWMF fand eine strukturierte Konsensuskonferenz statt, bei der unter Berücksichtigung der vorliegenden Interessenkonflikte und der Stimmberechtigung der Mandatstragenden 9 Statements und 124 Empfehlungen erarbeitet und verabschiedet wurden. Die Leitlinie basiert damit auf der aktuell verfügbaren Evidenz sowie dem interdisziplinär abgestimmten Expertenkonsens.

Ziel dieser Leitlinie ist es, praxisorientierte Handlungsempfehlungen für die Beratung, Diagnostik und Therapie von Personen mit Kinderwunsch vor der Anwendung von MAR bereitzustellen. Sie richtet sich an alle Ärztinnen und Ärzte, die in der Kinderwunschdiagnostik und -therapie tätig sind, sowie an angrenzende Fachgruppen, die in die Betreuung der betroffenen Personen eingebunden sind.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

II. Leitlinieninformationen

Template-Version

Version 2024-09-02

Herausgeber

Federführende Fachgesellschaften

Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e.V.

Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Jägerstr. 58-60

D-10117 Berlin

Telefon: +49 (0) 30-5148 83340

Telefax: +49 (0) 30-5148 83344

info@dggg.de

http://www.dggg.de/

Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)

c/o S12! studio12 gmbh

Kaiser Josef Straße 9

6020 Innsbruck

oeggg@oeggg.at

http://www.oeggg.at

Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Gynécologie Suisse SGGG

Altenbergstraße 29

Postfach 6

CH-3000 Bern 8

sekretariat@sggg.ch

http://www.sggg.ch/

In Repräsentanz durch den Präsidenten der DGGG

Prof. Dr. Gert Naumann

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

HELIOS Klinikum Erfurt

Nordhäuser Straße 74

D-99089 Erfurt

In Repräsentanz durch die Präsidentin der SGGG

Dr. med. Claudia Canonica

Ginecologia e maternità

Ente Ospedaliero Cantonale

Viale Officina 3

CH-6500 Bellinzona

In Repräsentanz durch den Präsidenten der OEGGG

Univ.-Prof. Dr. Thorsten Fischer

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der PMU

Landeskrankenhaus Salzburg

Müllner Hauptstraße 48

A-5020 Salzburg

Leitlinienkoordinator/in / Ansprechpartner/in

Der hier genannten Koordinatoren haben maßgeblich an der Leitlinienplanung, -organisation, -anmeldung, -entwicklung, -redaktion, -implementierung und -evaluierung und -publikation beigetragen.

Inhaltliche Fachanfragen zu den in der Leitlinie abgehandelten Themen sind zunächst ausschließlich an die Koordinatoren zu richten.

Prof. Dr. med. Bettina Toth

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

Telefon: +43 (0) 50 504 / 23276

Fax: +49 (0) 50 504 / 26138

lki.fr.gyn-endo@tirol-kliniken.at

https://kinderwunsch.tirol-kliniken.at

Journalistische Anfragen sind an den Herausgeber oder alternativ an die Leitlinienkommission dieser Leitlinie zu richten.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitliniengruppe

Tabelle 1: Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor/in:

Autor/in	AWMF-Fachgesellschaft
Prof. Bettina Toth	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.(DGGG) Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG) Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)

Im März 2024 wurden alle für die Leitlinie relevanten Fachgesellschaften angeschrieben:

- Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie
- Arbeitsgemeinschaft für Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe
- Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht Deutscher Anwalt Verein
- Arbeitsgemeinschaft Naturheilkunde, Akupunktur, Umwelt- und Komplementärmedizin
- Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen
- Berufsverband der Frauenärzte
- Berufsverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V.
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Familienmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Andrologie
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung
- Deutsche Gesellschaft für Familienplanung, Sexualpädagogik und Sexualberatung
- Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Gebursthilfe

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
- Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Urologie
- Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
- Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Österreichische Gesellschaft für Humangenetik
- Österreichische Gesellschaft für Urologie
- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Die folgenden Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine haben Interesse an der Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes und der Teilnahme an der Konsensuskonferenz bekundet und Vertreter für die Konsensuskonferenz benannt:

- Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie
- Arbeitsgemeinschaft für Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe
- Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen
- Arbeitskreis Andrologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
- Berufsverband der Frauenärzte
- Berufsverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V.
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft
- Deutsche Gesellschaft für Andrologie
- Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

- Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung
- Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe
- Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
- Deutsche Gesellschaft für Urologie
- Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
- Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
- Österreichische Gesellschaft für Humangenetik
- Österreichische Gesellschaft für Urologie
- Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

Folgende Fachgesellschaften haben abgesagt bzw. keine(n) Expert:in entsendet:

- Arbeitsgemeinschaft Naturheilkunde, Akupunktur, Umwelt- und Komplementärmedizin
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
- Deutsche Gesellschaft für Allgemein-und Familienmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung
- Deutsche Gesellschaft für Familienplanung, Sexualpädagogik und Sexualberatung
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
- Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft

Die Arbeitsgemeinschaft Medizinrecht Deutscher Anwalt Verein hat sich bereit erklärt, bei eventuell auftretenden Fragen zu beraten und eine Expertin hierfür benannt. Es

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

erfolgte jedoch keine direkte Mitwirkung bei der Erstellung des Leitlinientextes bzw. keine Teilnahme an der Konsensuskonferenz.

Eine Patientenvertretung war nicht beteiligt, da es in Deutschland nach unserem Kenntnisstand keine Patientenvertretung zu diesem spezifischen Thema gibt.

Tabelle 2: Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet)

DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie (AGE)
Arbeitsgemeinschaft für Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe (AGIM)
Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM)
Arbeitskreis Andrologie der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft
Berufsverband der Frauenärzte e.V. (BVF)
Berufsverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V.
Deutsche Dermatologische Gesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)
Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit (DGF)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung (BKiD)
Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
Österreichische Gesellschaft für Humangenetik (ÖGH)
Österreichische Gesellschaft für Urologie (ÖGU)
Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)

Die Moderation des strukturellen Konsensverfahren wurde dankenswerterweise von PD Dr. Helmut Sitter (AWMF-zertifizierter Leitlinienberater/-moderator) übernommen, welcher auch schon bei der Ersterstellung der Leitlinie beteiligt war.

Tabelle 3: beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet)

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr. Dunja Maria Baston-Büst	Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM)
Prof. Dr. Michael Bohlmann	Arbeitsgemeinschaft Immunologie in der DGGG
Prof. Dr. Jörg Bojunga	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Prof. Dr. Kai Bühling	Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit (DGF)
Priv.Doz. Dr. Maren Goeckenjan	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
Prof. Dr. Katharina Hancke	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Prof. Dr. Heribert Kentenich	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Prof. Dr. Sabine Kliesch	Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU)
Prof. Dr. Frank-Michael Köhn	Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft für Andrologie
Priv.Doz. Dr. Martina Kollmann	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
Prof. Dr. Jan Krüssel	Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)
Prof. Dr. Birgit Linnemann	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V.
Dr. med. Ralf Menkhaus	Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V.
Prof. Dr. Frank Nawroth	Berufsverband der Frauenärzte (BVF), Arbeitsgemeinschaft für Immunologie in der Gynäkologie und Geburtshilfe
Prof. Dr. rer. nat. Verena Nordhoff	Arbeitsgemeinschaft Reproduktionsbiologie des Menschen (AGRBM)
Univ.Prof.hc Dr. Germar-Michael Pinggera	Österreichische Gesellschaft für Urologie (ÖGU)

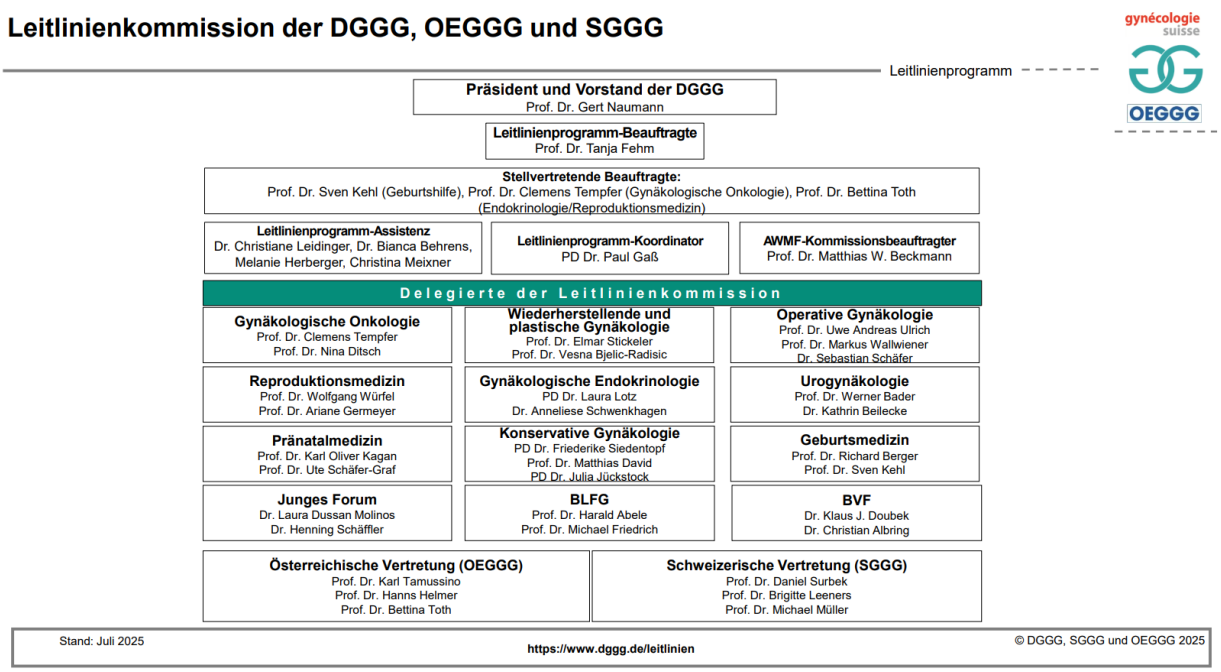
© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Autor/in Mandatsträger/in	DGGG-Arbeitsgemeinschaft (AG)/ AWMF/Nicht-AWMF-Fachgesellschaft/ Organisation/Verein
Dr. Elisabeth Reiser	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (OEGGG)
Prof. Dr. Nina Rogenhofer	Berufsverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschland e.V.
Prof. Dr. Sabine Rudnik-Schöneborn	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)
Dr. Sebastian D. Schäfer	Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Endoskopie
Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Seufert, MSc	Berufsverband der Frauenärzte
Prof. Dr. Hans-Christian Schuppe	Deutsche Dermatologische Gesellschaft, Arbeitsgemeinschaft für Andrologie
Dr. Armin Soave	Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
Prof. Dr. Frank Tüttelmann	Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)
Prof. Dr. Tewes Wischmann	Deutsche Gesellschaft für Kinderwunschberatung (BKiD)
Dr. Anna Julia Weblus	Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Priv.Doz. Dr. Dorothea Wunder	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (SGGG)
Prof. Dr. Johannes Zschocke	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V. (GfH)

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienkommission

Abbildung 1: Grafische Darstellung der Leitlinienkommission



https://www.dggg.de/leitlinien

Leitlinienprogramm-Beauftragte der DGGG

Prof. Dr. med. Tanja N. Fehm

Universitätsklinikum Düsseldorf

Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe

Moorenstr. 5

D-40225 Düsseldorf

https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/klinik-fuer-frauenheilkunde-und-geburtshilfe

Leitlinienprogramm-Koordinator der DGGG

PD Dr. med. habil. Paul Gaß, MHBA

Universitätsklinikum Erlangen

Frauenklinik

Universitätsstrasse 21-23

D-91054 Erlangen

http://www.frauenklinik.uk-erlangen.de

Leitliniensekretariat des Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Standort Düsseldorf:	Standort Erlangen:	Standort Berlin:
Dr. Christiane Leidinger Dr. Bianca Behrens Universitätsklinikum Düsseldorf Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe	Christina Meixner Universitätsklinikum Erlangen Frauenklinik Telefon: +49 (0) 9131-85/44063 Telefax: +49 (0) 9131-85/33951	Melanie Herberger Repräsentanz der DGGG und Fachgesellschaften

Leitlinienprogrammbeauftragte der SGGG

Prof. Dr. med. Daniel Surbek

Universitätsklinik für Frauenheilkunde, Geburtshilfe und feto-maternale Medizin

Inselspital Bern

Effingerstraße 102

CH-3010 Bern

Prof. Dr. med. Brigitte Leeners

Universitätsspital Zürich

Klinik für Reproduktions-Endokrinologie

Rämistrasse 100

CH-8091 Zürich

Prof. Dr. med. Michael Müller

Universitätsklinik für Frauenheilkunde

Theodor-Kocher-Haus

Friedbühlstrasse 19

CH-3010 Bern

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienprogrammbeauftragte der OEGGG

Prof. Dr. med. Karl Tamussino

Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe Graz

Auenbruggerplatz 14

AT-8036 Graz

Prof. Dr. med. Hanns Helmer

Universitätsklinik für Frauenheilkunde Wien

Währinger Gürtel 18–20

AT-1090 Wien

Prof. Dr. med. Bettina Toth

Univ. Klinik für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Department Frauenheilkunde, Medizinische Universität Innsbruck

Anichstraße 35

A-6020 Innsbruck

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Finanzierung

Das DGGG Leitlinienprogramm unterstützte finanziell das Leitlinienprojekt mit 5000 Euro. Dazu gehörten Reisekostenerstattungen, studentische Mitarbeiter:innen (cand. med. Rick Saueressig, cand. med. Coco Toth, cand. med. Sophie Weiss), Literaturrecherchen, Konsensuskonferenzen einschließlich Moderation. Die finanzierenden Organisation hat keinen direkten Einfluss auf die Leitlinienerstellung genommen. Die redaktionelle Unabhängigkeit wurde mit folgenden Maßnahmen gewahrt: Hinzuziehen von PD Dr. Helmut Sitter (AWMF-zertifizierter Leitlinienberater/-moderator).

Publikation

Das derzeitige Publikationsorgan ist die *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* (*GebFra*) des Thieme Verlags. In diesem wird nach Veröffentlichung der Leitlinie angestrebt, die Langversion (bei maximal 10-12 Seiten des Leitlinientexts) oder die Kurzversion zu publizieren. Ein Supplement im *Frauenarzt* ist möglich. Die aktuelle Version zum Download dieser Leitlinie finden Sie auf der Website der AWMF.

http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-085.html

Zitierweise

Die korrekte Zitierweise dieser Langversion der Leitlinie besteht aus folgender Syntax:

Diagnostic and therapy before medical assisted reproduction. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2K-Level, AWMF Registry No.015/085, 04/2026).

http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-085.html

Diese Syntax ist bei der Benutzung im Rahmen von Publikationen bei Fachjournalen zu beachten, wenn in den Autorenhinweisen keine eigene Zitierweise vorgegeben wird.

Leitliniendokumente

Dieses gesamte Leitliniendokument wird als Langversion bezeichnet. Um den Umgang des Leitlinieninhalts für spezielle Situationen (Praxisalltag, Vorträge) oder nicht medizinische Interessensgruppen (Patienten, Laien) zu erleichtern, wird in dieser Leitlinie die Erstellung einer **Kurzversion** und einer **DIA-Version** angestrebt.

Nach den Vorgaben des AWMF-Regelwerks (Version 2.2) ist für die Erstellung dieser Leitlinie eine **Interessenerklärung** nötig.

Des Weiteren wird für die Erstellung einer Leitlinie ab S2-Niveau (S2e/S2k/S3) ein ausführlicher Leitlinienreport mit ggf. Evidenztabellen (S2e/S3) eingefordert und wird mit der Langversion publiziert. Dazu finden Sie im separaten Kapitel Leitlinienreport mehr.

Die Zusammenfassung der Interessenkonflikte aller Leitlinienautor:innen und den Leitlinienreport finden Sie in diesem Dokument in einem separaten Kapitel Interessenkonflikte.

Urheberrecht

Der Inhalt der Nutzungsrechte umfasst „das Recht der eigenen nicht auszugsweisen Vervielfältigung, Verbreitung und Speicherung, öffentlicher Zugänglichmachung auch durch interaktive Produkte oder Dienste das Vortragsrecht sowie das Recht zur Wiedergabe durch Bild und Tonträger in gedruckter und elektronischer Form, sowie das Anbieten als Anwendungssoftware für mobile Betriebssysteme.“. Die Autoren können ihre Nutzungsrechte an Dritte einmalig übertragen, dies geschieht entgegen §32 des UrhG immer unentgeltlich. Dabei werden beispielsweise der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) einfache Nutzungsrechte zur Veröffentlichung auf ihrer Homepage übertragen. Des Weiteren ist es möglich ein beschränktes einmaliges Nutzungsrecht zu übertragen. Diese Dritten (Verlage etc.) sind berechtigt, die Leitlinie z.B. in einer Fachzeitschrift zu veröffentlichen, als Buch herauszubringen oder auch in Form eines Computerprogramms (App) für Endnutzer zur Verfügung zu stellen (sogenanntes öffentliches Zugänglichmachen). Sie sind jedoch nicht berechtigt, ihrerseits weitere Personennutzungsrechte einzuräumen.

Die Einräumung von Nutzungsrechten für wissenschaftliche-medizinische Leitlinien im Sinne der Autoren als Miturheber erfolgt im Sinne §8 des Urheberrechtsgesetzes (UrhG). Urheber sind natürliche Personen dieses Werkes nach §2 des UrhG, also alle Autoren der Leitlinie, welche als Miturhebergemeinschaft bezeichnet wird. Diese Gemeinschaft räumt mit Erstellung ihres öffentlich zugänglichen Werkes der medizinischen Fachgesellschaft, z.B. der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), nur repräsentativ Nutzungs- und/oder Verwertungsrechte ein. Die Urheber nach §2 des UrhG bleibt jedoch immer die Miturhebergemeinschaft.

Genderhinweis

Obwohl das Bewusstsein für intergeschlechtliche, transidente sowie nichtbinäre Geschlechtsidentitäten besteht, orientiert sich die Leitlinie im Kontext MAR an einem binären Geschlechtersystem (Mann/Frau; Patient/Patientin). Die Leitlinie gilt jedoch ausdrücklich für alle Personen, die von der Thematik betroffen sind. Wenn Personen unabhängig ihrer Geschlechtsidentität angesprochen werden, wird der Gender-Doppelpunkt verwendet. Für die reproduktionsmedizinische Behandlung von Transpersonen verweisen wir auf die S3 Leitlinie: „Geschlechtsinkongruenz, Geschlechtsdysphorie und Trans-Gesundheit: Diagnostik, Beratung, Behandlung“ (AWMF Registernummer 138-001), welche sich aktuell in Überarbeitung befindet.

Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zurzeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Anwender der Leitlinie aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Experten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen im allgemeinen Interesse der federführenden Autorin mitgeteilt werden. Der Anwender der Leitlinie bleibt selbst verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Abkürzungen

Tabelle 4: Verwendete Abkürzungen

ACL	Anti-Cardiolipin
ACR	American College of Rheumatology
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AFC	Antraler Follikel Count
AG	Arbeitsgemeinschaft
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AK	Antikörper
AMH	Anti-Müller-Hormon
ANA	Anti-nukleäre Antikörper
AO	Acridin Orange
APL	Antiphospholipid
APS	Antiphospholipid-Syndrom
ART	Assisted reproductive technology
ASRM	American Society for Reproductive Medicine
ASS	Acetylsalicylsäure
ATA	American Thyroid Association
AUA	American Urological Association
AUC	Area under the curve
AURC	Aurora-Kinase C
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZF	Azoospermiefaktor
ß2GP	Beta2-Glykoprotein
BÄK	Bundesärztekammer
BMI	Body-Mass-Index
BSR	British Society for Rheumatology
BV	Bakterielle Vaginose
CAH	Congenital Adrenal Hyperplasia
CatSper	Cation Channel of Sperm
CBAVD	Kongenitale bilaterale Agenesie der Vasa deferentia
CE	Chronische Endometritis
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen
CF	Cystische Fibrose
CFAS	Canadian Fertility and Andrology Society

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

CFTR	Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
CHH	Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus
CI	Konfidenzintervall
CNGOF	Collège national des gynécologues et obstetriciéns
CST	Community State Types
DDG	Deutsche Diabetes Gesellschaft
DFI	DNA-Fragmentierungsindex
DFI	Deafness-Infertility Syndrome
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DM	Diabetes Mellitus
DMT	Disease Modifying Therapies
DOAK	Direkte Orale Antikoagulanzien
DRVVT-Test	Diluted Russel's Viper Venom Test
E2	Estradiol
EAU	European Association of Urology
EDO	Ejaculatory duct obstruction
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
ESA	Empfängnisregelung und Schwangerschaftsabbruch
ESGE	European Society of Gynaecological Endoscopy
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology
ET	Embyronen Transfer
EUG	Extrauteringravidität
EULAR	European League Against Rheumatology
FAI	Freier Androgen Index
FET	Frozen-Embryotransfer
FIGO	Federation of Gynecology and Obstetrics
FPI	Fertility Problem Inventory
FSFI	Female Sexual Function Index
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GCNIS	Germ cell neoplasia in situ
GnRH	Gonadotropin releasing hormone
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
HCG	Humanes Choriongonadotropin
HELLP	Hemolysis, Elevated Liver enzymes and Low Plateles counts

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

HIFU	Hochintesiver fokussierter Ultraschall
HOMA	Homeostasis Model Assessment
HOS-Test	Hypoosmotischer Schwelltest
HPV	Humane Papilloma Viren
HR	Hormonrezeptor
HSK	Hysteroskopie
HyCoSy	Hystero-Kontrast Sonographie
ICSI	Intra-Cytoplasmatische Spermieninjektion
IE	Internationale Einheit
IF	Immunfluoreszenz
IHH	Isoliert hypogonadotroper Hypogonadismus
IIEF	International Index of Erectile Function
IL	Interleukin
IM	Immotilität
IR	Implantationsrate
IUGR	Intrauterine Growth Restriction
IUI	Intrauterine Insemination
IVF	In Vitro Fertilisation
LA	Lupus Antikoagulanz
LAISS	Laser-assisted immotile sperm selection
LDA	Low-dose ASS
LGR	Lebendgeburten Rate
LH	Luteinisierendes Hormon
LJ	Lebensjahr
LMWH	Low-molecular weight heparin
LSK	Laparoskopie
LT4	L-Thyroxin
MAGI	Male accessory gland infection
MAR	Medizinisch assistierte Reproduktion
MAR	Mixed Antiglobulin Reaction
MESA	Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration
MIF	Mikro-Immunfluoreszenz
MMAF	Multiple morphological abnormalities of the sperm flagellum
MMF	Mycophenolatmofetil
MMR	Masern-Mumps-Röteln
MRgFUS	MR-gesteuerte fokussierte Ultraschall-Behandlung
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

MS	Multiple Sklerose
M-TESE	Mikrochirurgische testikuläre Spermienextraktion
MTX	Methotrexat
NAT	Nukleinsäure-Amplifikationstechnik
NGS	Next Generation Sequencing
NHL	Non-Hodgkin Lymphom
NMH	Niedermolekulares Heparin
NOA	Nicht-obstruktive Azoospermie
NP	Nicht-progressive Motilität
NPV	Negativer prädiktiver Wert
NSAID	Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
OA	Obstruktive Azoospermie
OAPS	Obstetric Antiphospholipid-Syndrom
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
OEGGG	Österreichische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
OHSS	Ovarielles Hyperstimulations-Syndrom
OMAPS	Obstetric Morbidity related to Antiphospholipid Antibodies
OR	Odds Ratio
ORP	Oxidations-Reduktions-Potential
PCD	Primäre ciliäre Dyskinesie
PMOS	Polymetabolisches Ovarialsyndrom
PCR	Polymerase chain reaction
POI/POF	Prämature Ovarialinsuffizienz/Premature ovarian failure
PPV	Positiver prädiktiver Wert
PR	Progressive Motilität
PS	Phosphatidylserin
PT	Prothrombin
PTT	Partielle Thrompoplastinzeit
RA	Rheumatoide Arthritis
RCOG	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RCT	Randomized Controlled Trial
RFA	Radiofrequenzablation
RIF	Recurrent implantation failure
RiLiBÄK	Richtlinie der Bundesärztekammer
RMT	Restliche Myometriumdicke

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Rö-HSG	Röntgen-Hysterosalpingographie
ROS	Reactive oxygen species
RR	Relatives Risiko
RSA	Rezidivierende Spontanaborte
SCD	Sperm Chromatin Dispersion
SCGE	Single cell gel electrophoresis assay
SCO	Sertoli-Cell-Only-Syndrome
SCSA	Spermien-Chromatin-Struktur-Assay
SDF	Spermien DNA Fragmentierung
SEAR	Self-Esteem and Relationship Questionnaire
SERM	Selektive Estrogen Receptor Modulators
SGA	Small for gestational age
SGGG	Schweizer Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
SHBG	Sexualhormon-bindendes-Globulin
SIRU	Società Italiana di Reproduzione Umana
SLE	Systemischer Lupus erythematodes
SNP	Single-nucleotid Polymorphismen
SPRM	Selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren
SSR	Schwangerschaftsrate
SSW	Schwangerschaftswoche
STD/STI	Sexually Transmitted Disease/Infection
STFT	Spermienflexibilitätstest
STIKO	Ständige Impfkommission
T1DM	Typ-1-Diabetes mellitus
T2DM	Typ-2-Diabetes mellitus
TAPS	Thrombotic Antiphospholipid-Syndrom
TESE	Testikuläre Spermienextration
TG	Thyreoglobulin
TNF-α	Tumornekrosefaktor-α
TPO	Thyreoperoxidase
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
TUNEL	Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUDP nick-end labelling
TURED	Transurethrale Resektionen des Ductus ejaculatorius
UAE	Uterine artery embolization
UH/UFH	Unfraktioniertes Heparin
VKA	Vitamin K-Antagonisten

VT	Vasotubulostomie
VTE	Venöse Thromboembolie
VV	Vasovasostomie
VZO	Verkehr zum Optimum
WHO	World Health Organisation
WSA	Wiederholte Spontanaborte
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZT	Zyklustag

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

III. Leitlinienverwendung

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Die Behandlung von kinderlosen Paaren umfasst sowohl auf Seiten der Frau als auch des Mannes viele medizinische Aspekte. Es kommen eine Vielzahl an möglichen Ursachen in Betracht (endokrine Störungen, anatomische Fehlbildungen, Infektionen etc.), welche im Rahmen einer rationalen Diagnostik abgeklärt werden sollen. Im Rahmen der Ersterstellung der Leitlinie wurde daher im Dialog mit allen beteiligten Fachdisziplinen die Zusammenstellung der einzelnen Kapitel festgelegt.

Änderungen/Neuerungen

Im Vergleich zur vorherigen Version der Leitlinie (Februar 2019) ergaben sich wie folgt Änderungen bei den Empfehlungen und Statements:

- E5, E7, E8, E11, E12, E14, E15, E16, E18, E19, E20, E21, E22, E23, E24, E31, E32, E33, E34, E35, E36, E37, E39, E40, E41, E42, E43, E44, E45, E46, E47, E48, E49, E50, E51, E52, E53, E54, E55, E56, E57, E58, E59, E60, E61, E65, E66, E67, E69, E77, E78, E79, E80, E82, E83, E84, E87, E89, E93, E96, E98, E99, E102, E109, E110, E114, E115, E116, E117, E118, E124, E125
- S1, S2, S3, S4, S5, S6, S7

Ebenso wurden folgende Empfehlungen und Statements neu erarbeitet:

- E1, E2, E6, E10, E103, E104, E106, E111
- S8, S9

Fragestellung und Ziele

Ziel der vorliegenden Leitlinie ist es, die Diagnostik und Therapie vor einer MAR anhand der aktuellen Literatur und nationaler/internationaler Leitlinien evidenzbasiert zu standardisieren.

Dies erfolgt unter Verwendung einheitlicher Definitionen, objektivierter Bewertungsmöglichkeiten und standardisierten diagnostischen und therapeutischen Protokollen. Dabei stehen folgende Aspekte im Vordergrund:

- Strukturierung der Paardiagnostik bei unerfülltem Kinderwunsch
- Darstellung der einzelnen diagnostischen Schritte und daraus folgenden Behandlungsmöglichkeiten bei Infertilität

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

- Definition einzelner Indikationsbereiche für Therapieformen ohne MAR.
- Einordnung der invasiven Diagnostik bzgl. Anamnese und Zeitpunkt im Vergleich zur nicht invasiven Diagnostik
- Stellenwert der nicht-MAR-Therapiemaßnahmen und Abgrenzung zur MAR.

Versorgungsbereich

- Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin

Patienten/innenzielgruppe

Die Leitlinie richtet sich an Paare mit unerfülltem Kinderwunsch.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Anwenderzielgruppe / Adressat*innen

Diese Leitlinie richtet sich an folgende Personenkreise:

- Gynäkolog:innen (Niederlassung und Klinikanstellung)
- Urolog:innen
- Androlog:innen (auch Dermatologie und Innere Medizin)
- Gynäkologische Endokrinolog:innen und Reproduktionsmediziner:innen
- Ärzt:innen für Humangenetik bzw. Medizinische Genetik

Weiter Adressaten sind (zur Information):

- Hausärzt:innen
- Pflegekräfte
- Genetische Fachberater:innen

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

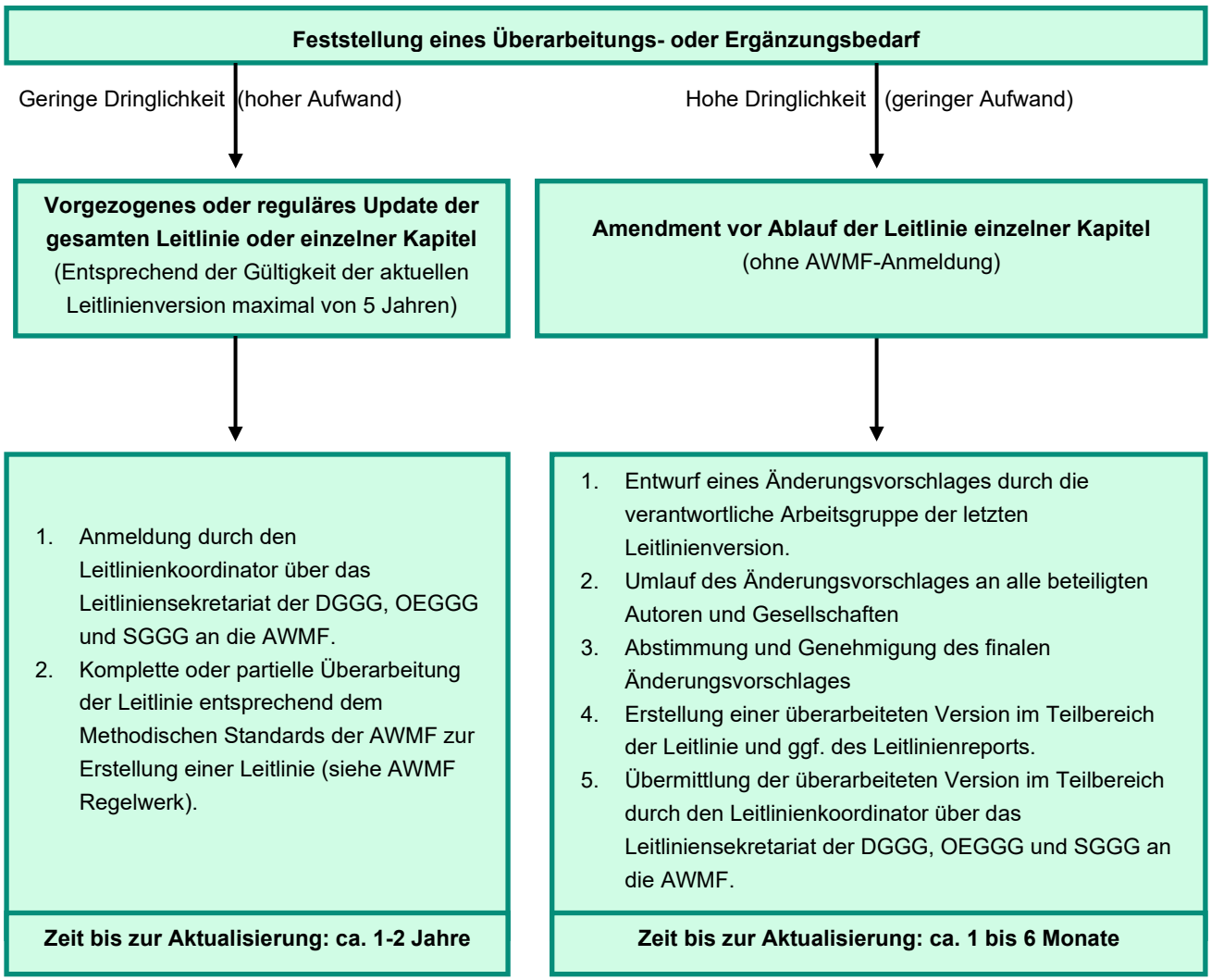
Verabschiedung und Gültigkeitsdauer

Die Gültigkeit dieser Leitlinie wurde durch die Vorstände/Verantwortlichen der beteiligten Fachgesellschaften/Arbeitsgemeinschaften/Organisationen/Vereine, sowie durch den Vorstand der DGGG und der DGGG-Leitlinienkommission sowie der SGGG und OEGGG im April 2026 bestätigt und damit in seinem gesamten Inhalt genehmigt. Diese Leitlinie besitzt eine Gültigkeitsdauer von 01.04.2026 bis 31.03.2031. Diese Dauer ist aufgrund der inhaltlichen Zusammenhänge geschätzt. Kontakt-Mail-Adresse: *lki.fr.gyn-endo@tirol-kliniken.at* (Univ.-Prof. Dr. Bettina Toth/Dr. Elisabeth Reiser)

Überarbeitung und Aktualisierung

Bei dringendem Bedarf kann eine Leitlinie früher aktualisiert werden, bei weiterhin aktuellem Wissenstand kann ebenso die Dauer auf maximal 5 Jahre verlängert werden.

Die Leitlinienkommission der DGGG, SGGG und OEGGG hat dazu ein übersichtliches Flow-Chart entwickelt, welches zunächst für jede gemeinsame Leitlinie dieser Fachgesellschaften gilt:



Ansprechpartner für diese Prozesse sind die federführende Autor:innen der Leitliniengruppe in enger Zusammenarbeit innerhalb der festgelegten Gültigkeitsdauer oder nach Ablauf der Gültigkeit die Leitlinienkommission.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienimplementierung

Leitlinien sind als „Handlungs- und Entscheidungskorridore“ zu verstehen, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann oder sogar muss. Die Anwendbarkeit einer Leitlinie oder einzelner Empfehlungsgraduierungen muss in der individuellen Situation von Ärzt:innen geprüft werden im Hinblick auf die Indikationsstellung, Beratung, Präferenzermittlung und die Beteiligung der Patientin an der Therapie-Entscheidung in Zusammenhang der verfügbaren Ressourcen.

Eine Publikation der Leitlinie erfolgt im Fachjournal der DGGG („Geburtshilfe und Frauenheilkunde“). Die Leitlinie wird ebenfalls auf der Homepage der AWMF, der Homepage der DGGG als federführende Fachgesellschaft, sowie ggf. auch auf den Homepages anderer, an der Erstellung der Leitlinie beteiligter Fachgesellschaften, publiziert. Die verschiedenen Dokumentenversionen dieser Leitlinien dienen dem Klinik-nahen Einsatz, welche sich im Kapitel Leitliniendokumente findet.

Spezifische **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** wurden nicht benannt.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

IV. Methodik

Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie wird durch die Vergabe der Stufenklassifikation vorgegeben. Das AWMF-Regelwerk (Version 2.2) gibt entsprechende Regelungen vor. Es wird zwischen der niedrigsten Stufe (S1), der mittleren Stufe (S2) und der höchsten Stufe (S3) unterschieden. Die niedrigste Klasse definiert sich durch eine Zusammenstellung von Handlungsempfehlungen, erstellt durch eine nicht repräsentative Expertengruppe. Im Jahr 2004 wurde die Stufe S2 in die systematische Evidenzrecherche-basierte (S2e) oder strukturelle Konsens-basierte Unterstufe (S2k) gegliedert. In der höchsten Stufe S3 vereinigen sich beide Verfahren.

Diese Leitlinie entspricht der Stufe: **S2k**

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)-Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“ in Version 2.2.

http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html

Literaturrecherche

Schlüsselfragen wurden nicht formuliert. Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, wurde keine strukturierte Literaturrecherche mit Beurteilung des Evidenzgrads durchgeführt. Die Leitlinienautor:innen haben jedoch mit Unterstützung durch die studentischen Mirtarbeiter:innen eine Literatursuche (Pubmed, Cochrane Controlled Trials Register, Embase, Bio-SISS, Web of Science) durchgeführt und die aktuelle Literatur entsprechend zitiert. Eine formale methodische Bewertung von Studien erfolgte nicht.

Empfehlungsgraduierung

Während mit der Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzstärke) die Belastbarkeit der publizierten Daten und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens ausgedrückt wird, ist die Darlegung der Empfehlungsgrade Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter und unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen.

Die Verbindlichkeit definiert die medizinische Notwendigkeit einer Leitlinienempfehlung ihrem Inhalt zu folgen, wenn die Empfehlung dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht. In nichtzutreffenden Fällen darf bzw. soll von der Empfehlung dieser Leitlinie abgewichen werden. Eine juristische Verbindlichkeit ist durch den Herausgeber nicht definierbar, weil dieser keine Gesetze, Richtlinien oder Satzungen (im Sinne des Satzungsrechtes) beschließen darf. Dieses Vorgehen wird vom obersten deutschen Gericht bestätigt (Bundesgerichtsurteil VI ZR 382/12).

Die Evidenzgraduierung und Empfehlungsgraduierung einer Leitlinie auf S2k-Niveau ist nicht vorgesehen. Es werden die einzelnen Empfehlungen nur sprachlich – nicht symbolisch – unterschieden. Die Wahl der Semantik wurde durch die Leitlinienkommission der DGGG, OEGGG und SGGG mit dem Hintergrund festgelegt, dass es sowohl im Deutschen als auch im Englischen keine eindeutige bzw. zweifelsfreie Semantik für eine Verbindlichkeit geben kann. Die gewählte Formulierung des Empfehlungsgrades sollte im Hintergrundtext erläutert werden.

Tabelle 5: Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)

Beschreibung der Verbindlichkeit	Ausdruck
Starke Empfehlung mit hoher Verbindlichkeit	Soll / Soll nicht
Einfache Empfehlung mit mittlerer Verbindlichkeit	Sollte / Sollte nicht
Offene Empfehlung mit geringer Verbindlichkeit	Kann / Kann nicht

Tabelle 6: Graduierung von Empfehlungen

(englischsprachig nach Lomotan et al.(2010) [1])

Description of binding character	Expression
Strong recommendation with highly binding character	must / must not

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Description of binding character	Expression
Regular recommendation with moderately binding character	should / should not
Open recommendation with limited binding character	may / may not

Statements

Sollten fachliche Aussagen nicht als Handlungsempfehlungen, sondern als einfache Darlegung Bestandteil dieser Leitlinie sein, werden diese als „**Statements**“ bezeichnet.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensfindung –und Konsensstärke

Im Rahmen einer strukturellen Konsensfindung (S2k-Niveau) stimmten die berechtigten Experten und Expertinnen der Sitzung die ausformulierten Statements und Empfehlungen unter neutraler Moderation durch PD Dr. Sitter, einem AWMF-zertifizierten Leitlinienberater, am 23.04.2025 in München ab. Hierbei kam es teilweise zu Änderungen bzw. Neugestaltung einzelner Empfehlungen. Abschließend wurde abhängig von der Anzahl der Stimmberechtigten eine Stärke des Konsenses ermittelt.

Tabelle 7: Einteilung zur Zustimmung der Konsensbildung

Symbolik	Konsensusstärke	Prozentuale Übereinstimmung
+++	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Stimmberechtigten
++	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Stimmberechtigten
+	Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von > 50-75% der Stimmberechtigten
-	Keine mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von < 51% der Stimmberechtigten

Expertenkonsens

Wie der Name bereits ausdrückt, sind hier Konsens-Entscheidungen speziell für Empfehlungen/Statements ohne vorige systemische Literaturrecherche (S2k) gemeint. Der zu benutzende Expertenkonsens (EK) ist gleichbedeutend mit den Begrifflichkeiten aus anderen Leitlinien wie „Good Clinical Practice“ (GCP) oder „klinischer Konsenspunkt“ (KKP). Die Empfehlungsstärke graduiert sich gleichermaßen wie bereits im Kapitel **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** beschrieben ohne die Benutzung der aufgezeigten Symbolik, sondern rein semantisch („soll“/„soll nicht“ bzw. „sollte“/„sollte nicht“ oder „kann“/„kann nicht“).

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Leitlinienreport

Die erste Aktualisierung dieser im Februar 2019 publizierten Leitlinie erfolgte unter besonderer Berücksichtigung der zu den jeweiligen Themengebieten existierenden aktuellen Empfehlungen des Royal College of Obstetricians and Gynecologists (RCOG), des American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), des American College of Reproductive Medicine, der American Society for Reproductive Medicine (ASRM), der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) sowie der European League Against Rheumatism (EULAR) Empfehlungen.

Die Aktualisierung wurde am 12.01.2024 bei der AWMF angemeldet und im Anschluss wurden die einzelnen Arbeitsgemeinschaften (AG) und Fachgruppen angeschrieben bzw. um die Entsendung eines Experten/ einer Expertin gebeten.

Die folgenden Fachgesellschaften wurden angefragt und haben aufgrund von mangelnden Ressourcen keine(n) Vertreter:in entsandt:

- Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin
- Deutsche Gesellschaft für Familienplanung, Sexualpädagogik und Sexualberatung
- Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin
- Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung
- Deutsche Gesellschaft für Sexualmedizin, Sexualtherapie und Sexualwissenschaft
- Arbeitsgemeinschaft Naturheilkunde, Akupunktur, Umwelt- und Komplementärmedizin
- Pro Familia
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung
- NATUM e.V. (Naturheilkunde, Komplementärmedizin, Akupunktur und Umweltmedizin in der Frauenheilkunde)

Die Patientenperspektive wurde aufgrund von fehlender Selbsthilfegruppen in der aktuellen Version der Leitlinie nicht berücksichtig. Ebenso wurden Alternativen wie Befragung der Zielgruppe über Survey oder Fokusgruppe, orientierende Literatursuche nicht angewendet.

Für zukünftige Überarbeitung ist eine Befragung der Zielgruppe im Vorfeld geplant.

Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, wurde keine strukturierte Literaturrecherche mit Beurteilung des Evidenzgrades durchgeführt.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Die Leitlinienautoren haben jedoch mit Hilfe der studentischen Mitarbeiter:innen eine Literatursuche (Pubmed, Cochrane Controlled Trials Register, Embase, Bio-SISS, Web of Science) durchgeführt und die aktuelle Literatur entsprechend zitiert. Eine formale methodische Bewertung von Studien erfolgte nicht.

Formale Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Aus zeitökonomischen und finanziellen Gründen kommunizierte die Leitliniengruppe überwiegend elektronisch. Zunächst wurden die Kapitel an die jeweiligen Autor:innen zur Überarbeitung verteilt. Anschließend wurden die überarbeiteten Kapitel in online Sitzungen inhaltlich vorbesprochen. An folgenden Tagen haben online Meetings stattgefunden:

- 02.08.2024, 15.01.2025, 05.02.2025

Die zusammenhängende Rohfassung inklusive Statements und Empfehlungen zirkulierte vor der Konsensuskonferenz unter allen Mitgliedern des Leitlinienkomitees.

Das Präsenzmeeting mit Abstimmug der einzelnen Kapitel erfolgt in den Sitzungsräumen der Portalklinik der LMU München am 23.4.2025. Die Konsensuskonferenz wurde nach einem moderierten, formalen Konsensverfahren durchgeführt.

Nachfolgend wurden die einzelnen Kapitel noch einmal überprüft und ggf. angepasst sowie von Oktober 2025 bis März 2026 noch ausstehende Empfehlungen und Statements final in einem online Umfrageportal abgestimmt.

Der nominale Gruppenprozess gestaltet sich wie folgt:

Im Vorfeld: Festlegung von Zielen, Vorgehensweise, Abstimmungsverfahren, Tagungsort; Einladung aller an der Konsentierung Beteiligten. Nach Abstimmung mit den beteiligten Leitlinienautoren und dem von der AWMF entsandten Moderator waren sowohl Delegierte der Fachgesellschaften bzw. AG als auch als Experten fungierende Leitlinienautor:innen am Konsentierungsprozess beteiligt und stimmberechtigt.

Tischvorlage: Leitlinienmanuskript und Statements sowie Empfehlungen; Vorlage war die an alle rundgemailte Fassung der Leitlinie mit Einarbeitung aller Kommentare

Ablauf: Vorab Begutachtung der einzelnen COIs durch PD Dr. Sitter (AWMF-Zertifiziert), AWMF-zertifizierter Leitlinienbeauftragter und die federführende Leitlinienautorin. Insgesamt zeigte sich bei keinem der beteiligten Autoren ein COI, der zu einem kompletten Ausschluss von der gesamten Abstimmung geführt hätte. Die COI der beiden Autoren Prof. Dr. Nawroth und Prof Dr. Toth hinsichtlich Endometriumdiagnostik wurden in der Leitliniengruppe diskutiert und abgestimmt. Es wurde festgelegt, dass die Autoren bei 2 Empfehlungen nicht mit abstimmen. Die Leitungsfunktion von Frau Prof. Dr. Toth wurde nach Offenlegung der COI in der Leitliniengruppe abgestimmt und einstimmig befürwortet (eine Enthaltung).

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Anschließend wurde eine Feststellung der Beschlussfähigkeit durchgeführt. Die nachfolgende Präsentation der zu konsentierenden Statements/ Empfehlungen, sowie die Registrierung der Stellungnahmen/ Änderungen im Umlaufverfahren und Zusammenfassung von Kommentaren erfolgte durch den Moderator PD Dr. Sitter (AWMF). Nach ausführlicher Diskussion der Standpunkte aller Teilnehmer wurde mittels einer endgültigen Abstimmung über jede Empfehlung/Statement eine finale Empfehlungsstärke erreicht und schriftlich festgehalten.

Nach Vorliegen der Leitlinienversion 07/206 erfolgte eine Zirkulation des vollständigen Textes bei den Mitgliedern der Leitlinienkommission sowie dem Vorstand der DGGG, OEGGG und SGGG. Dabei wurden Anmerkungen durch folgende Fachgesellschaften abgegeben:

Berücksichtigung von Nutzen und Nebenwirkungen

Gesundheitsökonomische Aspekte wurden von der Leitliniengruppe während ders ersten Konsensusmeetings diskutiert, spielen *vor* einer MAR jedoch nur eine untergeordnete Rolle. Grundsätzlich wurden alle Empfehlungen unter Abwägung von Nutzen und Nebenwirkungen bzw. Risiken formuliert.

Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

An alle Teilnehmer an der Leitlinienerstellung und/oder aktive Teilnahme an Konsensusprozessen wurde das „AWMF-Formular zur Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten im Rahmen von Leitlinienvorhaben“ (Stand: 1.11.2020 verschickt. Diese wurden vom federführenden Leitlinienautor/in zur Veröffentlichung zusammengefasst und befindet sich im vollen Umfang tabellarisch anbei.

Die Angaben in den COI-Erklärungen wurden in der Konsensusgruppe diskutiert und bewertet. Alle Interessenkonflikte der Teilnehmer wurden als nicht relevant eingestuft und durch die unabhängige Moderation als ausreichender Schutz vor Verzerrung angesehen, sodass ein kompletter Ausschluss eines Autors oder Mandatsträgers von den Abstimmungen nicht erfolgen musste. Bei den Empfehlungen E28 und E29 haben 2 der Leitlinienautoren (Prof. Dr. Nawroth und Prof. Dr. Toth) wegen einem COI nicht an der Abstimmung teilgenommen. Die Leitliniengruppe hat der Leitungsfunktion von Frau Prof. Toth bei geringem und moderatem Interessenskonflikt zugestimmt.

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden. Die Kategorien gering/moderat/hoch wurden analog dem aktuellen AWMF-Regelwerk festgelegt (siehe Tabelle 8):

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Tabelle 8: Interessenkonfliktmanagement

Ausprägung	Umstände für diese Kategorie	Konsequenz
Keine		
Gering	Einzelne Vorträge finanziert von der Industrie	Limitierung von Leitungsfunktion insgesamt (Koordination, ggf. Peer) oder für die thematisch befasste AG (Leitung, ggf. Peer), Zustimmung der LL Gruppe zur Leitungsfunktion
Moderat	Tätigkeit in einem industriefinanzierten Advisory Board/Wiss. Beirat/als Gutachter Managementverantwortung industriefinanzierte Studie(n) Federführung bei Fort-/Weiterbildung mit direkter Industriefinanzierung Regelmäßige Vortragstätigkeit für best. Firmen Aktienbesitz einzelner Firmen	Keine Abstimmung für die thematisch relevanten Empfehlungen oder Doppelabstimmung
Hoch	Eigentumsinteresse Arbeitsverhältnis bei der Industrie Hoher Aktienbesitz einzelnen Firmen	Keine Teilnahme an thematisch relevanten Beratungen und keine Abstimmung

Tabelle 9: Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Dr. Dunja Maria Baston-Büst	DFG	Nein	Fujifilm Irvine Scientific	Artikel, Buchkapitel	Nein	Nein	DGRM AGRBM NfM DGGG	Keine
Prof. Dr. Michael K. Bohlmann	Nein	AstraZenec, Intuitive, GSK, Lilly, MSD	Daiichi, Corza, Leo, Novartis, Pfizer, Theramex	Nein	Nein	Nein	Mandatsträger AGI in der DGGG, chefärztliche Tätigkeit Gynäkologie & Geburtshilfe	Keine
Prof. Dr. med. Jörg Bojunga	MSD	Shire	Novartis	BMS	Boehringer	IPSEN, Novo, Sanofi	Vorstand DGFF, Präsident DGAE, Schilddrüse - NASH - Endoskopie – Sonographie, Schwerpunktleiter Endokrinologie, DEGUM III Kursleiter, internistische Intensivmedizin, Endoskopie	Keine
Prof. Dr. Kai J. Bühling	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied div. Fachgesellschaften, Vorstand DGF, Partnerin Geschäftsführung eines Unternehmens, das	Gering

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Nahrungsergänzungsmittel entwickelt und vertreibt	
PD Dr. med. Maren Goeckenjan	Nein	Nein	Jenapharm, Merck, Organon, Theramex	Nein	Nein	Nein	SLÄK, Kommissionsmitglied assistierte Reproduktion, Vorstand URZ, Leitlinientätigkeit für die DGGG, Lehrtätigkeit/Erstellung von Prüfungsaufgaben für das IMPP	Gering
Prof. Dr. Katharina Hancke	Gerichtsgutachten an verschiedenen Gerichten innerhalb von Deutschland	BÄK, Wissenschaftlicher Beirat	Gedeon Richter, Ferring	Elsevier, Springer	BMBF-Fördergelder	Nein	Mitglied: DGGG, DGRM, DGGEF; Fortbildungsveranstaltungen der UFK Ulm	Gering
Prof. Dr.med. Heribert Kentenich	ÄK Berlin	Zeitschriften	Merck Serono, ReproFacts	Springer-verlag	Meiose II Studie, FertiTOX	Nein	Mitglied: DGGG, DGPFG, ESHRE, DGEEF, DGRM; Kurs Psychosomatische Grundversorgung	Keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Sabine Kliesch	Merck-Serono	Dr. Kade/Besins	Dr Kade/Besins, Kranus Health	Nein	Kranus Health/Ferring	Nein	Mitgliedschaften: DGU, DGA, EAU, EAA, , DKG; Vorstandsaufgaben: Präsidentin der DGA, Vors. des Arbeitskreises Andrologie der DGU; Vorstand des wiss. Beirates der BÄK und Mitglied des wiss. Beirates der BÄK; Mitglied der Ethikkommission der ÄKWL; Ehrenamtlich: AK der DGU, Andrologie-Fortbildungen; Qualitätszirkel Andrologie in Münster, Intensivkurs der DGA, EAA-Trainingszentrum, Andrologie Update Münster	Gering
Priv.Doz. Dr. Martina Kollmann	Nein	Ferring	Nein	Nein	Nein	Nein	ÖGRM, ÖGSFE, OEGGG	Keine
Prof. Dr. Jan S. Krüssel	Nein	Merck, Ferring, Gedeon-Richter, IBSA	Merck, Ferring, Theramex, Gedeon-Richter, IBSA, MSD,	Nein	Nein	Nein	Vorstand DIR, Mitglied DGGG, (Ehren-)Mitglied DGRM, Mitglied BRZ, Mitglied ESHRE, Mitglied	Keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Organon, ARTPred				DGGEF, Mitglied AG URZ, Mitglied Wissenschaftlicher Beirat der BÄK; Reprofacts, Intensivkurse NRW für gyn. Endo. und Repro.	
Prof. Dr. med. Frank-Michael Köhn	BLÄK	Lilly Deutschland GmbH	Zahlreiche Vorträge u.a. Medical Tribune, AG Sexualmedizin der DGPFG, Lilly Deutschland GmbH, Berlin School for Sexual Health GmbH, Kinderwunschbank KBG GmbH & Co. KG, Qualitätszirkel Urologie	Georg Thieme Verlag, Springer Verlag	Nein	Nein	DGA (Vorstand), DGRM (Vorstand), AKA der DDG (Sprecher), BVDD; Vorträge	Gering
Prof. Dr. Birgit Linnemann	AWMF	Bayer, Pfizer, Daiichi-	Bayer, Pfizer/BMS, Streamed-Up,	Nein	Leo Pharma	Nein	DGA (Geschäftsführerin/Leiterin Sektion Hämostaseologie),	Gering

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Sankyo, Viatris	Leo Pharma, Viatris/Mylan				GTH (Mitglied/Sprecherin der AG Women'S Health), DEGUM, DDG,	
Dr. med. Ralf Menkhaus	Nein	Nein	GE Healthcare	Nein	Nein	Nein	WfM Dopplerkurse	Gering
Prof. Dr. Frank Nawroth	Nein	Nein	Organon, Serono	Nein	Nein	Nein	FertiPROTEKT Netzwerk e.V: (Vorstandsmitglied)	Moderat Enthaltung bei E28/E29
Prof. Dr.rer.nat. Verena Nordhoff	Nein	Minitüb	ÖGSFE, Organ New Art, CooperSurgical, ÄKWL	Nein	Nein	Nein	AGRBM e.V. (1. Vorsitz), DGGEF (Vorstandsmitglied), Fertiprotekt e.V: (Vorstandsmitglied), ESHRE (Vorstandsmitglied)	Gering
Univ.Prof, hc, Dr. med. Germar-Michael Pinggera, PLL.M.; FECSM	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Global Andrology Forum, AK für Andrologie und Sexuelle Funktionsstoerungen, (Vorstand) ÖGU	Keine
Dr. Elisabeth Reiser	Nein	Nein	OEGGG FOMF	Nein	Nein	Nein	OEGGG (Leitung der OEGGG Akademie)	Keine

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Nina Rogenhofer	Gerichtsgutachten, SidekickHealth GmbH, DGGG, ESHRE, Else Kröner-Fresenius-Stiftung	BLÄK	Besins Healthcare GmbH, LMU Kongressbüro Lentsch, BRB, Notfall Akademie, Organon	Nein	Nein	Patentanmeldung Europäisches Patentamt	DGGG, DGRM, URZ, ESHRE, BRB	Keine
Prof. Dr. Sabine Rudnik-Schöneborn	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	GfH, ÖGH	Keine
Dr.med. Sebastian Schäfer	Unterschiedliche Gerichte/Staatsanwaltschaften/Schlichtungsstelle	Gedeon Richter, PlantTec GmbH, Endo Health GmbH	AGEM e.V.	Nein	Nein	Nein	AGEM e.V. (Vorstand), Beirat: AGE e.V., SEF, EEL, Mitglied: DGGG, AGCPC; MIC, Masterclass Endometriose	Gering

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. Hans-Christian Schuppe	Nein	Merck Healthcare GmbH	ReproFacts/Wikonect	Thieme	DGF-FOR 5644	Nein	EAA, DGA, DGRM, DVR, ESHRE, DDG, DGU	Gering
Univ.-Prof. Dr. med. Rudolf Seufert	Nein	Nein	Novo Nordisk	Nein	Nein	Nein	Fertiforum Mainz	Gering
Dr. Helmut Sitter	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	GMDS	Keine
PD Dr. Armin Soave	Boston Scientific	Kranus Health	Fortbildungsdepesche	Synlab	Toston	Boston Scientific, Dornier MedTech, MSP Concept, ESSM Research Grant	DGA, DGU, DGfS, ÄK Hamburg	Gering
Prof. Dr.med. Bettina Toth	Astellas, Ferring	Astellas, Novartis	Nein	Nein	Bayer, Bionerica (klinische Studien)	Nein	Mitglied: ESHRE, ESRI, OEGGG, ÖGRM, DGGG, DEGUM, DGGEF,	Moderat Enthaltung bei E28/E29

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von CoI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Univ.-Prof. Dr.med. Frank Tüttelmann	Nein	Nein	IBSA, Organon	Nein	DFG, BMBF, Gates Foundation, Bayer	Nein	Mitglied: DGA, MRHI, GfH, IMIGC, EAA, DGRM, ESHG, ESHRE; Genetik der männlichgen Infertilität	Gering
Dr.med. Anna Julka Weblus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGPFG; Reproduktionsmedizin, Psychosomatik, Psychotherapie	Keine
Dr. Carolin Wever	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Keine
Prof. Dr. Tewes Wischman	Gutachter div. Medizinische Fachzeitschriften	Mitglied Ständiger AK „Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der	MentalStark, Deutsche Psychotherapeutenvereinigung, Endometriose.Vereinigung Deutschland, ZPP Mannheim, CERF Freiburg, DWBO Berlin, DGSMTW, Uni	Diversen Wissenschaftler*innen national/international	Doktorand*innen Uni Heidelberg	Nein	Mitglied: ESHRE, BKiD, Endo-Netz, DGMP, DGRM; Geschäftsführer BKiD-Fortbildungsinstitut; eigene Fortbildungstätigkeit	Gering

	Berater-bzw. Gutachter-tätigkeit	Mitarbeit in einem Wissenschaft-lichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungs-tätigkeit	Bezahlte Autoren-/oder Coautoren-schaft	Forschungs-vorhaben / Durchführung klinischer Studien	Eigentümer-interessen (Patent, Urheberrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interesse (u.a. Mitglied in Fach-gesellschaften, klinischer Schwerpunkt, pers. Beziehungen)	Von Col betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		assistierten Reproduktion“ bei der BÄK	Heidelberg, Paarinstitut FM					
PD Dr. Dorothea Wunder	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	ESHRE, ASRM, SGGG, SGRM, AGER, SGEM, SGUM, Gynea	Keine
Prof. Dr. Johannes Zschocke, Ph.D.	Div. Akad. und staatliche Einrichtungen	Novartis/Pfizer Komitee für biologische Sicherheit	Div. Akad. Vorträge	Div. wissenschaftliche Arbeiten	Div. Forschungsprojekte	Nein	Div. wissenschaftliche Fachgesellschaften; Humangenetik; Medizinische Genetik; Div. Federführende Beteiligung an Fortbildungen/Ausbildungsinstituten	Keine

AG: Arbeitsgemeinschaft, AGCPC:AG für Zervixpathologie und Kolposkopie, AGE: AG für Gynäkologische Endoskopie, AGEM: AG Endometriose, AGER: AG für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, AGI: AG Immunologie, AGRBM: AG Reproduktionsbiologie des Menschen, ÄK: Ärztekammer, AKA: Arbeitskreis Andrologie, ÄKWL: Ärztekammer Westfalen-Lippe, BÄK: Bundesärztekammer, BKiD: Beratungsnetzwerk Kinderwunsch Deutschland, BLÄK: Bayerische Landesärztekammer, BMBF: Bundesministerium für Bildung und Forschung, BRB: Berufsverband Reproduktionsmedizin Bayern, BRZ: Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren, BVDD: Berufsverband der Deutschen Dermatologen, DDG: Deutsche Dermatologische Gesellschaft, DEGUM: Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, DGA: Deutsche Gesellschaft für Andrologie, DGAE: Deutsche Gesellschaft für angewandte Endokrinologie, DGGEF: Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin, DGF: Deutsche Gesellschaft für Frauengesundheit, DGFF: Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung von Fettstoffwechselstörungen und ihren Folgeerkrankungen, DGfS: Deutsche Gesellschaft für Sexualforschung, DGMP: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie, DGRM: Deutsche Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, DGPFG: Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe, DGU: Deutsche Gesellschaft für Urologie, DIR: Deutsches IVF-Register, DKG: Deutsche Krebsgesellschaft, EAA: Euopean Academy of Andrology, EAU: European Association of Urology, EEL: Europäische Endometriose Liga, ESHG: Euopean Society of Human Genetics, ESRI:

European Society for Reproductive Immunology, GfH: Deutsche Gesellschaft für Humangenetik, GMDS: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie, GTH: Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung, HRT: Hormon Replacement Therapy, IBSA: Institut Biochemique SA, IMIGC: International Male Inertility Genomics Consortium, IMPP: Institut für medizinische und pharmazeutische Prüfungsfragen, MIC: Minimal invasive Chirurgie MRHI: Male Reproductive Health Initiative, NIKFAM: Neue Konzepte in der Kontrazeption: Forschung trifft Familienplanung, , ÖGH: Österreichische Gesellschaft für Humangenetik, ÖGRM: Österreichische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, ÖGU: Österreichische Gesellschaft für Urologie, SEF: Stiftung Endometriose Forschung, SGEM: Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Menopause, SGRM: Schweizerische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin, SGUM: Schweizerische Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin, SLÄK: Sächsische Landesärztekammer, UFK: Universitätsfrauenklinik, URZ: Universitäre Reproduktionsmedizinische Zentren, WfM: Weiterbildung für Medizinberufe

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

1 Einleitung

Die Begleitung von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch vor einer MAR ist eine multidisziplinäre diagnostische und therapeutische Herausforderung. Auch wenn es eine Vielzahl an möglichen Risikofaktoren auf Seiten der Frau und des Mannes gibt, welche zu einer Kinderlosigkeit führen können, so bleibt dennoch etwa ein Drittel der Ursachen unklar. Aufgrund der immer noch vorhandenen Tabuisierung des Themas sind die Paare teilweise sozial isoliert und wenden sich oftmals erst spät an ein Kinderwunschzentrum.

Vielfach werden die Haus- oder Frauenärzt:innen auf Seiten der Frau sowie die Androlog:innen oder Urolog:innen auf Seiten des Mannes als erste Anlaufstelle genutzt. Da derzeit keine fächerübergreifenden Handlungsanweisungen zur Diagnostik und Therapie der Infertilität vorliegen, besteht kein einheitliches Konzept, wie diese Paare im Rahmen der diagnostischen Abklärung untersucht werden sollten.

Ziel der Leitlinie ist es daher, den behandelnden Ärzt:innen im Rahmen der Beratung, diagnostischen Abklärung und Behandlung evidenzbasierte Empfehlungen anzubieten.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

2 Prävalenz, Epidemiologie und Definition

Weltweit gelten etwa 5-8% der Paare mit Kinderwunsch als infertil, von diesen nehmen durchschnittlich ca. 56% eine reproduktionsmedizinische Hilfe in Anspruch [2,3]. Etwa 10% der Patient:innen vor einer bereits festgelegten MAR nehmen diese nicht wahr [4]. Die genannten Gründe sind: Ablehnung (aus ethischen Bedenken bzw. mangelndem Interesse gegenüber MAR), persönliche Gründe, Partnerschaftsprobleme, finanzielle Gegebenheiten und psychologische Belastung durch die Behandlung. Patient:innen auf einer Warteliste nennen zudem klinikbezogene Probleme, die sie davon abhalten, eine MAR tatsächlich zu beginnen. Derzeit liegen allerdings noch keine Screeninginstrumente bzw. andere Prädiktoren vor, die Patient:innen zuverlässig identifizieren können, welche die Behandlung doch nicht beginnen [5].

Die ASRM, die kanadische Gesellschaft für Fertilität und Andrologie (CFAS), die französische Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie (CNGOF) sowie die ESHRE und das Royal College für Geburtshilfe und Gynäkologie (RCOG) definieren „Infertilität“ wie folgt: das Ausbleiben einer Schwangerschaft trotz regelmäßigem ungeschütztem Geschlechtsverkehr über einen Zeitraum von 12 Monaten oder mehr [2,3,6-9]. Die primäre Infertilität wird von der sekundären abgegrenzt, da bei dieser in der aktuellen Partnerschaft bereits eine Schwangerschaft eingetreten ist. In 12 Monaten mit ungeschütztem regelmäßigem Geschlechtsverkehr tritt bei circa 80% der Paare eine Schwangerschaft ein, sodass bei etwa 5-15% der Paare eine weiterführende Diagnostik notwendig wird.

Etablierte Ursachen für eine Infertilität können in 3 Kategorien unterteilt werden: weiblich (33-41%), männlich (25-39%) und gemischt (9-39%) [10-12]. Weibliche Ursachen umfassen einerseits anatomische Faktoren wie Uterusfehlbildungen, Myome, Polypen und andererseits das Vorliegen einer Endometriose oder eines Tubenverschlusses (z.B. nach Chlamydieninfektion). Daneben sind genetische sowie endokrine Faktoren wie z.B. das Polymetabolische Ovarialsyndrom (PMOS, vormals polyzystisches Ovarsyndrom), hypothalamische Störungen, Schilddrüsendysfunktionen, Erkrankungen der Nebenniere oder Diabetes mellitus (DM) ursächlich.

Die Infertilität des Mannes schließt sowohl angeborene als auch erworbene Ursachen ein, die Hypothalamus/Hypophyse und alle Bereiche des männlichen Genitaltraktes (Hoden mit Keimepithel/Leydigzellen, samenableitende Wege, Nebenhoden und äußeres Genitale) betreffen können.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

3 Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

3.1 Diagnostische Abklärung und Therapie relevanter Einflussfaktoren für das Vorliegen einer Kinderlosigkeit

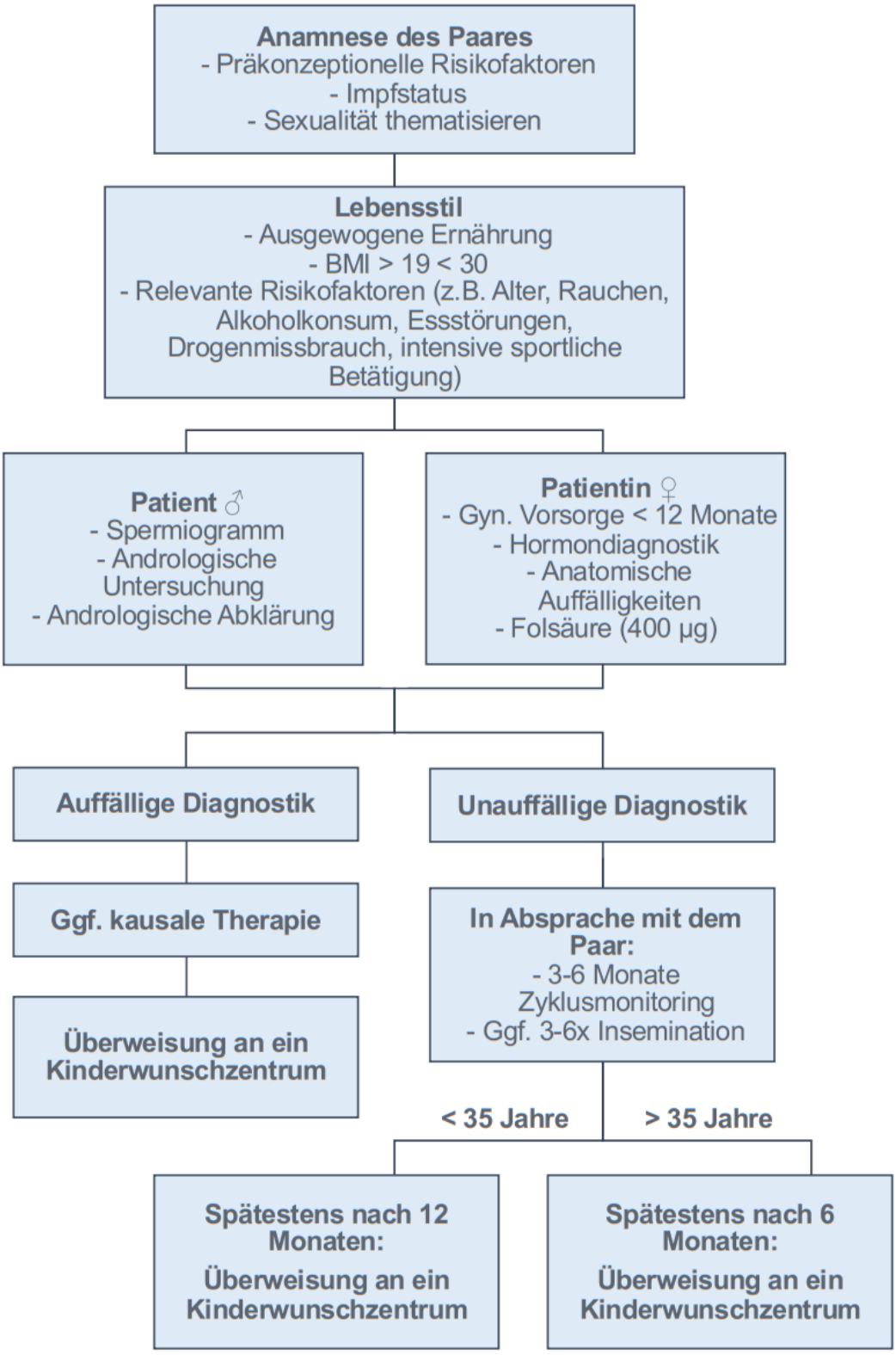
Die nachfolgenden Ausführungen basieren auf aktuellen Studienergebnisse ergänzt durch die Leitlinien der ESHRE, ASRM, CFAS, CNGOF, RCOG sowie der im November 2025 publizierten WHO-Leitlinie [2,3,5,6,9,13].

Die Fertilität einer Frau ist altersabhängig und sinkt nach dem 35. Lebensjahr ab [14]. Ab dem 42. Lebensjahr weisen etwa 80% der Eizellen chromosomale Störungen auf [15]. Daher ist es wichitg, Frauen frühzeitig eine umfassende Abklärung der Infertilität zu ermöglichen (Abbildung 2).

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Abbildung 2: Diagnostischer und zeitlicher Ablauf einer Abklärung bei Kinderwunsch



© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Die diagnostische Abklärung einer Infertilität soll nach 12 Monaten bei Frauen unter 35 Jahren und nach 6 Monaten bei Frauen über 35 Jahre erfolgen. Frauen, die älter als 40 Jahre sind, sollen umgehend eine diagnostische Abklärung am Reproduktionsmedizinischen Zentrum erhalten.	

Zur Basisabklärung zählen die in Tabelle 10 angeführten Untersuchungen.

Tabelle 10: Basisabklärung bei Kinderwunsch modifiziert nach den Empfehlungen der ASRM [6]

	Abklärung	Zusätzliche Erwägungen

Kinderwunsch	• Dauer und Häufigkeit des ungeschützten Geschlechtsverkehrs
	• Ovulationsmonitoring erfolgt?
	• Abklärung sexueller Dysfunktionen:
	  ○ verminderte Libido
	  ○ Erektile Dysfunktion
	  ○ Ejakulationsstörung
	  ○ Dyspareunie
	  ○ Vaginismus
	• Bisherige Kinderwunschbehandlungen
		• Bei Verwendung von Urin-LH-Tests sollte beurteilt werden, ob die Patientin die Ovulation richtig erkannt hat.
		• Falls die Patientin Fertility Apps verwendet, sollte die Limitation dieser Apps in Bezug auf die genaue Vorhersage des fertilen Fensters aufgezeigt werden.

Gynäkologische Anamnese	**Menstruation**
	• Alter bei der Menarche
	• Zykluslänge, -dauer und Blutungsstärke
	• Zwischenblutungen
	• Dysmenorrhoe
	• Vaginismus
	
	Generelle gynäkologische Vorgeschichte
	• Pap und HPV
	• bisherige Verhütung
	• Sexuell übertragbare Krankheiten
		• Hinweise auf Pubertas praecox oder tarda?
		• bei Zyklusunregelmäßigkeiten Abklärung von:
		  ○ Schilddrüse
		  ○ Hirsutismus
		  ○ Sehstörungen
		  ○ Galaktorrhoe
		  ○ Stressoren
		  ○ Ernährung und Sport
		  ○ Vasomotorische Symptome

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

	• Dyspareunie oder chronische Unterbauchschmerzen • Gyn. Eingriffe (z.B. Sectio, Konisation, HSK, LSK)	

Geburtshilfliche Anamnese	• Anzahl der Schwangerschaften und (Fehl-) Geburten mit jetzigem oder vorhergehendem Partner einschließlich biochemischer und EUG bzw. Totgeburten und Abruptiones
	• Geburtshilfliche Komplikationen einschließlich:
	  ○ Gestationsdiabetes
	  ○ Hypertensive Erkrankungen einschließlich (Prä-) Eklampsie
	  ○ Frühgeburt
	  ○ Plazentare Störungen
	  ○ IUGR, SGA
	• Art der Entbindung: spontan, vaginal-operativ, Sectio
	• Kinder: angeborene oder erworbene Erkrankungen
		• Abklärung bei Fehl- oder Totgeburten bereits erfolgt?

Medizinische Anamnese	• endokrine, autoimmune, genetische, psychiatrische oder maligne Erkrankungen • endokrine Anamnese: Schilddrüse, Galaktorrhoe, Hirsutismus • frühere Krankenhausaufenthalte • Chirurgische Eingriffe **Medikamente und Allergien** • gonadotoxische Behandlungen • aktuelle Medikamente und Nahrungsergänzungen • Allergische Reaktionen (+Stärke) gegen Medikamente	• Bei Vorliegen einer endokrinen Störung aktueller Status einschließlich Medikamente
Familienanamnese	• Angeborene Fehlbildungen • Endokrine Störungen • Genetische Erkrankungen • Infertilität oder RSA • Frühe Menopause • Krebserkrankungen • Thrombosen, Schlaganfälle, Herzinfarkte • Diabetes mellitus, Hypertonus • Entwicklungsverzögerungen	• ggf. Stammbaumanalyse bzw. genetische Abklärung • ggf. Abklärung bei familiärem POI
Sozialanamnese	• Berufstätigkeit (Schichtdienst, toxische Substanzen) • Alkohol, Drogen	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

	• Diäten • Leistungssport	
Anamnese des Partners/Donors	• Urologische Erkrankungen • STDs • Medikamente • Operationen • Infektionen (z.B. Mumps, Masern) • Impfstatus • Familien- und Sozialanamnese analog zu oben • Fertilität: eigene Kinder?, bisherige Behandlungen	

EUG: Extrauteringravidität; HSK: Hysteroskopie; IUGR: Intrauterine Growth Restriction (Intrauterine Wachstumsretariderung); LH: Lutheinisierendes Hormon; LSK: Laparoskopie, POI: Prämature Ovarialinsuffizienz; RSA: Rezidivierende Spontanaborte; STDs: Sexually Transmitted Diseases (sexuell übertragbare Krankheiten); SGA: Small for Gestational Age (klein für das Schwangerschaftsalter).

Frauen in gleichgeschlechtlichen Beziehungen sind auf die Verwendung von Donorspermien angewiesen. Neben den länderspezifischen Regularien sind hier auch analog die Herangehensweisen von Empfehlung 1, Abbildung 2 und Tabelle 10 zu berücksichtigen [7].

Erstgebärende in Europa zeigen in den letzten Jahrzehnten ein zunehmend höheres Alter. Hinzu kommen Schwangerschaften nach Eizellspende, welche auch dazu beitragen, dass Frauen >40 Jahre eine Schwangerschaftsbetreuung benötigen. Insgesamt haben ältere Frauen ein höheres Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie Gestationsdiabetes, Präeklampsie, Placenta praevia und eine höhere Sectiorate [16].

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Frauen >40 Jahre sollen über das altersabhängige erhöhte Risiko für maternale Komplikationen während der Schwangerschaft hingewiesen werden.	

3.1.1 Lebensstil und Verhalten der Frau

Epidemiologische Studien zeigen, dass Lebensstilfaktoren einen kumulativen Effekt auf die Schwangerschaftschancen haben und die Zeit bis zum Eintritt einer Schwangerschaft verlängern können [17]. Umgekehrt kann eine Verbesserung dieser Faktoren die Fertilität steigern, auch wenn dies nicht durch randomisierte Studien geprüft wurde [18-20]. Derzeit gibt es keine umfassenden randomisierten klinischen

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Studien, die den Effekt von Lebensstilfaktoren (wie Nikotinkonsum, Body Mass Index (BMI), Stress oder Alkohol- und Koffeinkonsum) auf die Fertilität untersuchten. Die meisten Studien zu dem Thema sind Beobachtungsstudien und unterliegen deshalb einem potenziellen Bias. Zum Beispiel haben Frauen, die rauchen, auch einen höheren Alkohol- und Kaffeekonsum und ggf. mehrere Sexualpartner:innen, deshalb ist der Effekt, respektive das Ausmass der einzelnen Noxen, schwierig zu definieren [21,22], auch wenn die einzelnen Studien auf potentielle konfundierende Faktoren mittels logistischer Regression und multivariater Analysen kontrolliert wurden. Das Fehlen von randomisierten Studien bzw. Biomarkern, die das Potenzial der menschlichen Fertilität anzeigen, limitiert somit die Evidenz [23].

Umweltschadstoffe und Toxine, wie chemische Reinigungsmittel, Schwermetalle, Pestizide und möglicherweise Bisphenol A können schädliche Einflüsse auf Fertilität und Schwangerschaft haben.

Ernährung

Bezüglich der Ernährungsweise besteht für gesunde Paaren keine klare Evidenz, welche Ernährung die Fruchtbarkeit erhöht [24]. Allerdings kann eine nichtbehandelte Zöliakie mit verminderter Fruchtbarkeit bei Mann und Frau verbunden sein, welche sich unter einer glutenfreien Diät normalisiert [25]. Eine Ernährung mit einem hohen Anteil an saturierten Transfetten scheint sich nach Beobachtungsstudien kontraproduktiv auf die Fruchtbarkeit auszuwirken [26-31], wohingegen eine „mediterrane Diät“ mit hohem Anteil an Omega-3 Fettsäuren unterstützend wirkt [32-34]. Anhand der aktuellen Literatur wird eine gesunde und moderate Lebensweise mit einem hohen Anteil an Gemüse, Obst, Vollkornprodukten und Ballaststoffen, mäßig Fisch, wenig Fleisch und vielen ungesättigten Fettsäuren, zusätzlich zu sportlicher Aktivität bei Kinderwunsch angeraten [35].

Von Radikaldiäten ist abzusehen, da insbesondere auch aus der Diabetes-Forschung bekannt ist, dass das letzte halbe Jahr vor erfolgreicher Empfängnis für die embryonalen Methylierungsschemata und das postnatale Outcome im Hinblick auf Diabetes, kardiovaskuläre Gesundheit und Adipositas entscheidend ist [36-38]. Neben der Nahrungsaufnahme scheint auch der Getränkekonsum ausschlaggebend zu sein, da zuckerhaltige Limonaden die Zahl punktierter Eizellen, die Fertilisierungsrate und die resultierende Embryoentwicklung nachhaltig negativ beeinflussen [39].

Bezüglich des Nutzens oder potentiellen Schadens des Milchkonsums gibt es divergierende Angaben. Eine multinationale Studie in 31 Ländern fand einen Zusammenhang zwischen abnehmender Fertilität bei zunehmendem mütterlichen Alter in Ländern mit hohem Milchkonsum; eine später folgende Studie assoziierte den Konsum von mehr als 3 Gläsern Milch pro Tag mit einem um 70% niedrigeren Risiko für Infertilität [40,41].

3.1.2 Stress

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Stressfaktoren können den Ausgang von Infertilitätsbehandlungen beeinflussen, da sie zur Entscheidung des Paares, eine Infertilitätsbehandlung fortzuführen oder abzubrechen, beitragen [42,43]. Viele Studien zeigen, dass der psychologische Stress, und nicht finanzielle Gründe, hauptverantwortlich für Drop-outs ist [44,45]. Psychologischer Stress ist einigen Studien zufolge assoziiert mit einem negativen Ausgang von Infertilitätsbehandlungen, andere Studien finden hingegen keinen solchen Zusammenhang.

Eine aktuelle Meta-Analyse an über 20 Studien fand keinen Zusammenhang von Ängstlichkeit, Depressivität sowie wahrgenommenem Stress vor Beginn einer MAR bzw. deren Outcome (Schwangerschaft, Geburt vs. keine Schwangerschaft) [46]. Maßnahmen zur Stressreduktion gehen teilweise mit erhöhten Schwangerschaftsraten (SSR) einher [47], aber auch hier ist die Studienlage widersprüchlich.

Auch präkonzeptionell kann das Vorhandensein von Stress das Risiko einer Infertilität erhöhen, wie eine prospektive Beobachtungsstudie gezeigt hat [48]. Allerdings ergab eine andere prospektive Studie über einen elfjährigen Zeitraum keine Zusammenhänge zwischen Ängstlichkeit und Depressivität bei (selbst berichteter) Infertilität und einem späteren Schwangerschaftseintritt innerhalb dieses Zeitraums [49]. Noch heute bekommen viele Kinderwunschpatient:innen mit Folgeerscheinungen von psychologischem Stress (z.B. Angststörungen oder depressive Verstimmungen) keine adäquate psychologische Betreuung [50]. Studien zeigen, dass psychische Erkrankungen wie Angststörungen, depressive Verstimmungen, etc. zumindest passager häufiger bei Kinderwunschpaaren als in der Allgemeinbevölkerung (bis zu 40%) vorhanden sind [51,52]. Frauen, die in ihrem früheren Leben an einer Depression erkrankt waren, haben einerseits ein höheres Risiko, ein Rezidiv unter Infertilitätstherapie zu erleben und andererseits haben sie ein höheres Risiko für eine Infertilität [53].

Bezüglich des Zusammenhangs von psychologischen Interventionen auf die SSR besteht keine klare Einheitlichkeit in der Literatur [54, S. 12]. Manche Studien zeigen keinen Einfluss auf die SSR [55], andere hingegen einen positiven Effekt [47,56-58].

3.1.3 Koffein-, Nikotin-, Alkohol-, Drogen- und Medikamentenabusus

Koffein

Ein täglicher Koffeinkonsum unter 200 mg scheint die Fruchtbarkeit bei Frauen nicht negativ zu beeinflussen [39,59]. Der Koffeingehalt pro Tasse Kaffee kann stark variieren, als Grundregel gilt jedoch pro Tasse ein Gehalt von 100 mg Koffein. Ein Koffeinkonsum von 200-300 mg während der Schwangerschaft bewirkt zwar keine Erhöhung der Rate an Malformationen, kann jedoch die Fehlgeburtenrate erhöhen. Ein Koffeinkonsum von > 500 mg erniedrigt die Fruchtbarkeit bei Frauen [60-62]. Die männliche Fruchtbarkeit scheint durch den Koffeinkonsum jedoch nicht beeinflusst zu

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

sein [63]. Koffein und seine Metaboliten überschreiten die Plazentaschranke und kann in beträchtlicher Menge im Fruchtwasser und Fötalblut nachgewiesen werden [64,65]. Ein erhöhter Konsum von koffeinhaltigen Getränken während der Schwangerschaft wurde in Studien nicht nur mit Fehlgeburten assoziiert, sondern auch mit kongenitalen Fehlbildungen (ist allerdings sehr umstritten), intrauteriner Wachstumsretardierung, intrauterinem Fruchttod und kindlichen Verhaltensauffälligkeiten [66,67].

Nikotin

Mütterlicher Nikotinkonsum erhöht nicht nur schwere Komplikationen während der Schwangerschaft (Fehlgeburt, Frühgeburt, niedriges Geburtsgewicht, vorzeitiger Blasensprung, vorzeitige Plazentalösung, intrauteriner Fruchttod, Plazenta praevia, EUG, etc.) und erhöht die postnatale Morbidität, er ist ausserdem mit einer Subfertilität assoziiert [68]. Beobachtungsstudien zeigen, dass der schädliche Effekt auf die Fruchtbarkeit jedoch reversibel ist [69-72]. Bei einem Nikotinkonsum der Frau von >10 Zigaretten pro Tag wurde ein statistisch signifikant negativer Einfluss auf die Fruchtbarkeit nachgewiesen [73,74]. Dieser negative Einfluss konnte auch durch eine Kinderwunschbehandlung nicht aufgehoben werden. Die Fehlgeburtenrate ist bei Raucherinnen erhöht, dies gilt für Spontanschwangerschaften, als auch für Schwangerschaften nach MAR [73]. Es gibt ausserdem Hinweise, dass das Risiko für EUG bei Raucherinnen erhöht ist [73]. Meta-Analysen haben gezeigt, dass bei Raucherinnen die SSR nach IVF signifikant niedriger waren als bei Nichtraucherinnen, Studien zeigen, dass bei Raucherinnen ungefähr doppelt so viele IVF-Zyklen für eine Schwangerschaft nötig sind im Vergleich zu Nichtraucherinnen [73]. Ursachen dafür sind negative Einflüsse auf Tuben und/oder Zervix, Keimzellschäden, erhöhtes Risiko für Fehlgeburten und EUG [22,75]. Zudem scheint Nikotinkonsum zu einer vorzeitigen Erschöpfung der ovariellen Reserve zu führen, so dass die Menopause im Vergleich zu Nichtraucherinnen im Schnitt 1-4 Jahre früher eintritt [76,77]. Bestandteile des Zigarettenrauchs scheinen oxidativen Stress zu verursachen und zu DNA-Schäden im Follikel zu führen [78,79], daher wirkt sich der Nikotinkonsum auch schädigend auf die Ovarien des weiblichen Fötus aus [80,81].

Der toxische Einfluss des Zigarettenrauchs betrifft jedoch nicht nur die weiblichen, sondern auch die männlichen Föten, denn große epidemiologische Studien zeigen, dass die spätere Spermienproduktion von Söhnen rauchender Mütter reduziert ist [82-84].

Auch wenn Studien bei Männern nicht eindeutig eine männliche Infertilität durch Zigarettenrauchen nachweisen konnten, ist ein negativer Effekt auf die Spermienproduktion klar ersichtlich [85].Viele Studien haben bei Rauchern eine Verminderung der Spermienkonzentration, der Beweglichkeit und der Morphologie gezeigt [85-87]. Eine Studie zeigte ausserdem eine verminderte Bindungskapazität der Spermien an die Zona Pellucida bei Rauchern [88]. Aus all diesen Gründen soll beiden Partnern mit Kinderwunsch dazu geraten werden, ihren Zigarettenkonsum zu sistieren, oder zumindest zu minimieren.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Aber nicht nur das herkömmliche Zigarettenrauchen, sondern auch die neueren elektronischen Nikotinsysteme (E-Zigaretten, Vaping) produzieren durch die Hitze Aerosole, die Nikotin und viele andere toxische Stoffe enthalten. Dennoch wurden E-Zigarette lange Zeit als wenig toxisch beurteilt im Vergleich zum Zigarettenrauchen. Faktum ist jedoch, dass E-Zigaretten viele Toxine und Schwermetalle enthalten (Chrom, Nickel, Blei) und Karbonyle wie Formaldehyd, Acetaldehyd, Akrolein, Glyoxal, etc. [89]. Die toxische Wirkung von Schwermetallen ist reichlich bekannt und Karbonylexposition ist verbunden mit Infertilität und Fehlgeburten [90,91]. Tierversuche legen einen negativen Einfluss auf respiratorische, neurokognitive, kardiovaskuläre und metabolische Funktionen bei Kindern nahe [92]. Neuere Daten zeigen nicht nur negative Effekte der E-Zigaretten auf die Reproduktion, sondern ausserdem auch ein höheres Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenprobleme, Krebserkrankungen [89,93]. Eine Studie hat gezeigt, dass die Prävalenz der Risiken während der Schwangerschaft für das ungeborene Kind (Frühgeburtenrate, intrauterine Wachstumsretardierung, niedriges Geburtsgewicht) beim Konsum von E-Zigaretten vergleichbar ist mit herkömmlichen Zigaretten, weitere Daten sind jedoch nötig, um definitive Schlüsse zu ziehen [91].

Alkohol

Ein Alkoholkonsum von <2 Drinks pro Tag (1 Drink = 10 g Alkohol) schränkt die Fertilität wahrscheinlich nicht oder nur minimal ein, hingegen sollte ein höherer Alkoholkonsum vermieden werden [17,24,94,95]. Grundsätzlich wird eine Abstinenz zum Zeitpunkt der Empfängnis (bzw. Zeugung) und während der Schwangerschaft empfohlen, weil kein Grenzwert für einen „sichere“ Alkoholkonsum definiert werden kann. Alkohol ist teratogen und hat eine schädliche Wirkung auf Wachstum und Entwicklung auf den Embryo/Fötus während der ganzen Schwangerschaft. Die meisten Beobachtungsstudien zeigen, dass bei Frauen mit moderatem Alkoholkonsum (als „moderater Alkoholkonsum“ wurde in den meisten Studien eine Alkoholeinnahme von 3-13 Drinks pro Woche definiert) die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt und auch das Risiko einer Infertilität erhöht ist [94,95]. Moderater Alkoholkonsum kann potenziell auch die Chance auf eine Lebendgeburt nach IVF vermindern [96], dieser negative Effekt ist jedoch nicht einheitlich belegt [97]. Die Chance auf eine Lebendgeburt nach IVF scheint vermindert, wenn beide Partner > 4 Drinks pro Woche zuführen [97].

Drogen und Medikamentenabusus

Drogen, wie zum Beispiel Opioide, aber auch Cannabinoide, und viele andere psychotrope Substanzen können die GnRH- oder Gonadotropin-Sekretion vermindern, respektive völlig einstellen und resultieren damit in einem sekundären Hypogonadismus und Infertilität [98]. Drogen sollten allein schon wegen der generellen Risiken auf die Gesundheit vermieden werden.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Medikamente sollten während der Schwangerschaft, wenn immer möglich, vermieden werden, ganz besonders im ersten Trimester. Dies nicht nur wegen des Fehlbildungsrisikos während der Embryogenese, sondern auch wegen der Gefahr von subtilen morphologischen Veränderungen der Organe, Funktionseinschränkungen und Wachstumsstörungen.

Wenn ein Medikament eingenommen werden sollte, müssen mit der Patientin die Risiken und der Nutzen des Medikaments gegenüber den Auswirkungen bei Verzicht auf das Medikament abgewogen werden. Allerdings sind die Informationen bezüglich bekannter oder potenzieller Gefahren für Mutter oder Fötus während der Schwangerschaft und in der Postnatal-Periode sehr limitiert. Gegebenenfalls kann ein zusätzliches Ultraschall-Screening auf Fehlbildungen indiziert sein.

Die Anzahl an Medikamenten sollte möglichst minimiert werden. Medikamente sollten nur in Situationen angewendet werden, wo der Nutzen die Risiken klar übersteigt. Es sollte der Wirkstoff, welcher das beste Sicherheitsprofil hat, gewählt werden, in der niedrigsten Dosierung, die wirksam ist, und dies während der kürzesten Dauer. Es sollte ausserdem möglichst ein älterer Wirkstoff ausgewählt werden, da bei älteren Wirkstoffen mehr Daten zur Sicherheit während der Schwangerschaft vorhanden sind, im Gegensatz zu neuen Medikamenten.

3.1.4 Adipositas und andere Essstörungen

Die meisten Studien zeigen bei Frauen mit einem BMI > 27 kg/m² oder < 17 kg/m² häufiger Ovulationsstörungen und eine dadurch resultierende Infertilität [99,100].

Untergewichtige Frauen profitieren von einer Gewichtszunahme, da damit die Häufigkeit von Ovulationen und die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft erhöht wird [101], was allerdings auch Monate nach Gewichtszunahme nicht bei jeder (zuvor untergewichtigen Frau) zu beobachten ist [102].

Im Falle einer Adipositas scheint auch bei regelmässigen Zyklen die SSR erniedrigt und die Zeit bis zum Schwangerschaftseintritt erhöht zu sein [103-106]. Beobachtungsstudien zeigen nach nicht-chirurgischer [107-109] und nach chirurgischer [110-112] Gewichtsabnahme eine erhöhte Rate an Ovulationen und natürlichen Konzeptionen. Eine kontrollierte Gewichtsabnahme in einem strukturierten Programm führt zu einer erhöhten spontanen SSR einer erniedrigten Rate an Infertilitätsbehandlungen, einer Stabilisierung des Gewichts nach Gewichtsverlust, sowie einem grundsätzlichen Nutzen auf die Gesundheit im späteren Leben [107,109,113].

Studien zeigen schlechtere SSR bei adipösen Frauen auch nach Infertilitätsbehandlungen und/oder einen Bedarf an höheren Dosen von Gonadotropinen während der Behandlung [114-119]. Eine Meta-Analyse zur SSR bei adipösen Frauen nach Eizellspende zeigte keine erniedrigten SSR bei adipösen Empfängerinnen nach Eizellspende, was darauf schliessen, lässt, dass der negative Effekt der Adipositas

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

hauptsächlich durch die verminderte Eizellqualität zustande kommt und eher weniger durch Endometrium-Alterationen [120], auch wenn die Datenlage bezüglich des pathophysiologischen Effekts der Adipositas auf die Fertilität nicht restlos geklärt ist [121]. Grosse Studien sowie Meta-Analysen zeigen eine erhöhte Fehlgeburtenrate bei adipösen Frauen nach IVF [117,119,122].

3.1.5 (Leistungs-) Sport, Vitamine und Nahrungsergänzungsmittel

Die Fertilität bei Frauen mit einem BMI <25 kg/m^2 kann im Fall von erhöhter Dauer und Intensität sportlicher Aktivität erniedrigt sein [123], weshalb in solchen Fällen ein Training von maximal 5 h pro Woche zu empfehlen ist. Studien zeigen, dass es beim Leistungssport durch die gehemmten Gonadotropine und Veränderungen in der Östradiolproduktion und im –metabolismus zu Ovulationsstörungen kommen kann [124]. Ein anderer Grund ist wahrscheinlich auch die Veränderung des Körperfetts mit erniedrigten Leptinspiegeln und erniedrigter Fettaufnahme durch die Ernährung [125]. Es konnte gezeigt werden, dass auch im Falle einer IVF-Behandlung > 5 h Leistungssport pro Woche einen negativen Effekt auf das Outcome (insbesondere eine niedrigere Lebendgeburtenrate (LGR)) haben [126].

Die Kenntnis über die Supplementation von Nahrungsergänzungsmitteln mit dem Ziel einer erniedrigten Fehlbildungsrate als auch einer höheren SSR sind limitiert. Daher ist eine entsprechende Aufklärung notwendig [127,128].

Folsäure

Die Bedeutung der Folsäure zur Prävention von fetalen Neuralrohrdefekten sowie Herzfehlern und auch Lippen-Kiefer-Gaumenspalten ist seit über drei Jahrzehnten bekannt. Seitens der Fachgesellschaften wird die Einnahme von 400 µg Folsäure täglich empfohlen, beginnend mindestens 4 Wochen vor dem Eintritt einer Schwangerschaft [129].

Vitamin C

Vitamin C ist auch unter dem Namen Ascorbinsäure bekannt und gehört zur Gruppe der wasserlöslichen Vitamine. Nur die L-(+)-Ascorbinsäure weist eine biologische Aktivität auf. Diese und alle ihre Derivate mit gleicher Wirkung werden unter der Bezeichnung Vitamin C zusammengefasst, so zum Beispiel auch die Dehydroascorbinsäure. Vitamin C ist ein Schlüsselfaktor bei Hydroxylierungs- und Amidierungsvorgängen und wird bei der Synthese von Kollagen, Proteoglykan und Komponenten der interzellulären Matrix verwendet. Vitamin C akkumuliert im Ovar mit höchsten Konzentrationen in der Theca interna, in den Granulosa Zellen und im Corpus luteum [130]. Bei Frauen mit Lutealphasen-Defekten konnten höhere Werte an Lipidperoxidation im Serum, bei

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

gleichzeitig erniedrigten Werten für Vitamin C und E, bei Patientinnen mit wiederholten Spontanaborten (WSA) gemessen werden [131]. Die Supplementation mit 750mg Vitamin C/Tag verbesserte sowohl den Progesteronwert im Serum als auch die spontane SSR in einem asiatischen Kollektiv bei gleichzeitiger Reduktion der Abortrate [132].

Coenzym Q10

Coenzym Q10, auch Ubichinon-10 genannt, ist hinsichtlich seiner Struktur mit Vitamin E und K verwandt. Es ist Bestandteil der mitochondrialen Atmungskette und fungiert als Antioxidans. Es kann mit der täglichen Nahrung aufgenommen, aber auch in einem mehrstufigen Verfahren vom Körper produziert werden, wobei eine Supplementation aus Sicht der Deutschen Gesellschaft für Ernährung nicht notwendig erscheint. Studien zu Coenzym Q10 beziehen sich vorwiegend auf Fauen mit reduzierter Eizellreserve, PMOS und poor ovarian response [133] sowie Frauen mit fortgeschrittenem reproduktivem Alter (> 38. Lebensjahr (LJ)) [134]. Das physiologische Altern von Eizellen geht, neben einer Akkumulation von Aberrationen in den meiotischen Teilungen, auch einher mit einer Zunahme an Punktmutationen und Deletionen in der mitochondrialen DNA, die beispielsweise Enzyme der mitochondrialen Atmungskette betreffen können. Einige Studien konnten nachweisen, dass ein geringer Gehalt an mitochondrialen Kopien mit einer schlechten Fertilisierungsrate in IVF/ICSI Zyklen einhergeht und Patientinnen mit vorzeitiger Ovarialinsuffizienz ebenfalls reduzierte Kopienzahlen zeigten [135,136].

Einen Benefit bezüglich einer Coenzym Q10 Vorbehandlung konnte in einem prospektiven Ansatz in einem asiatischen Kollektiv junger Frauen (<35 Jahre) mit anamnestisch schlechtem Ansprechen (poor responder) anhand der POSEIDON Kriterien beobachtet werden [137,138]. Insgesamt n=76 Patientinnen wurden im off-label use mit 200mg Coenzym Q10 dreimal täglich für 60 Tage vor der Stimulation vorbehandelt [137]. Der in Deutschland zugelassene Richtwert für die Supplementation liegt bei 100mg Coenzym Q10 im Bereich der Nahrungsergänzungsmittel. Als erfolgreiche Zielparameter zeigten sich in besagter Studie eine im Mittel verdoppelte Anzahl gewonnener Eizellen bei Punktion, eine Erhöhung der Fertilisationsrate und eine höhere Anzahl an Embryonen guter Qualität. Allerdings fehlen definierte Richtwerte für die Supplementation und die Vergleichbarkeit von Studien ist daher nicht gewährleistet. Diese Ergebnisse konnten in einem systematischen Review mit Meta-Analyse a einem Gesamtkollektuv von 449 Patientinnen bestätigt werden, die sich einer ART unterzogen. Unter der Therapie mit 200-600 mg Coenzym Q10 erhöhte sich die Schwagerschaftsrate von 14,1% auf 28,8% [133]. Diese Ergebnisse wurden in einem aktuellen Review (mit GRADE: hoch) bestätigt und auf eine verbesserte Maturation und geringere Aneuploidie-Rate zurückgeführt [139]. Insofern stellt die Substituttion mit Coenzym Q10 eine weitere Möglichkeit dar, die SSR unter einer ART signifikant zu verbessern.

Vitamin D

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Die DACH-Referenzwerte der DGE geben für Erwachsene bei fehlender körpereigener Bildung einen Schätzwert für eine angemessene Zufuhr von 20 µg (800 IE) Vitamin D pro Tag an. Als tolerierbare obere Aufnahmemenge werden für Erwachsene 4000 IE/Tag angegeben. Zur Abklärung kann eine Bestimmung von 25-Hydroxy-Vitamin D hilfreich sein [140,141]. Etwa 60% der Erwachsenen weisen einen Mangel an dem im Serum nachweisbaren Marker 25-Hydroxyvitamin D (Calcifediol) (> 50nmol/L) auf, der aus dem Metabolismus von Cholecalciferol in der Leber resultiert, so dass einerseits mehr Bewegung im Freien und andererseits eine angepasste Supplementation anzuraten sind. Die Mangelsituation kann ernährungs- (vegan, rein vegetarisch, Mangel-/Fehlernährung), krankheitsbedingt (Leber- und Darmerkrankungen), durch Malabsorption oder –Digestion (Darmerkrankungen) verursacht werden. Einen erhöhten Bedarf haben people of colour, da die erhöhte Pigmentierung der Haut eine unzureichende körpereigene Synthese aus 7-Dehydrocholesterol bedingt. Die metabolisch aktive Form 1,25-Dihydroxy-Vitamin D 3 bindet an den nukleären Vitamin D Rezeptor, der zur Gruppe der Steroid/Thyroid/Retinoid Superfamilie gehört. Die Hauptaufgabe liegt in der zellulären Calcium-Phosphat-Homöostase und dem trans- und parazellulären Transport von Calcium.

Daraus ergeben sich Einflüsse auf die Proliferation von Zellen im Allgemeinen und deren Differenzierung, auf das angeborene und erworbene Immunsystem und auf das kardiovaskuläre System [142]. Insbesondere die Erkenntnisse aus dem Bereich der onkologischen Forschung hinsichtlich der Regulation von Proliferation und Differenzierung, legen eine Bedeutung für die Reproduktion und die Gameten nahe, wobei verblindete, randomisierte und prospektive Studien bis heute fehlen [143]. Sowohl Vitamin D metabolisierende Enzyme als auch der Vitamin D Rezeptor konnten in den weiblichen und männlichen Reproduktionsorganen detektiert werden [144-147].

Eine prospektive Studie wies nach, dass eine Substitution mit 20 µg Vitamin D täglich bei Frauen mit Kinderwunsch zu einer ausreichenden Vitamin D Serumkonzentration führt [148].

In einem systematischen Review mit Meta-Analyse aus 2024 wurden verschiedene studien zu den Antioxidantien gepoolt [149]. Hierbei schie das Coenzym Q10 einen größeren Einfluss zu haben als andere Substanzen, wie bspw. Myo-Inositol, Vitamin D und Melatonin. Allerdings waren die Studien äußerst heterogen, was die Vergleichbarkeit einschränkt. Die positiven Effekte von CoenzymQ10 waren dann auch auf einzelne Studien zurückführbar, was wiederum die Replizierbarkeit in Frage stellt.

Eine Cochrane-Analyse aus dem Jahr 2020 fand ebenfalls eine Erhöhung der SSR von 19% auf 24% bis 36% [150]. Allerdings waren die eingesetzten Präparate, Dosierungen als auch die untersuchten Frauen sehr heterogen, weshalb eine Vergleichbarkeit deutlich erschwert ist. Statistisch signifikante Erhöhugen der SSR gab es für Coenzym Q10, Melatonin, N-Acetylcystein sowie L-Carnitin.

Omega-3-Fettsäuren

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Zum Nutzen der Omega-3-Fettsäuren gibt es bisher eine Studie, die unter einer Omega-3-Fettsäuren-haltigen Ernährung einen positiven Einfluss auf die embryonale Morphologie gezeigt hat [151]. Eine weitere Studie untersuchte den Zusammenhang zwischen Omega-3-Fettsäure Serumkonzentrationen und dem Eintritt einer Schwangerschaft bzw. der LGR. Je 1%-Anstieg im Serum stiegen die klinische SSR sowie die LGR um jeweils 8% [152]. In einer aktuell erschienenen Metaanalyse wurde der Effekt einer Omega-3-Supplementation auf die SSR bei IVF/ICSI und natürlichen Zyklen sowie die Fertilisatiosrate, nicht die LGR untersucht. Die Autor:innen zeigten eine signifikante Verbesserung der SSR und der Fertilisationsrate unter Omega-3-Substitution (OR 1.74, 1.36, und 2.14), allerdings war die Studienlage insgesamt heterogen und die LGR wurde nicht untersucht [153]. Dieselbe Autor:innenengruppe konnte in einer zwar kleinen Gruppe von Patientinnen mit PMOS eine statistisch signifikante Verdoppelung der SSR nachweisen (13,3% auf 26,7%) [154]. Eine andere Untersuchung konnte an einer Kohorte von 228 Frauen, die spontan oder durch eine MAR schwanger wurden, eine um ca. 10% höhere Scheitel-Steiß-Länge des Embryos nachweisen, wenn diese Frauen sich eher Fisch- und Olivenöl-reich mit wenig Fleisch ernährten [155]. Eine Studie aus 2022 schloss insgesamt 229 Paare (410 MAR-Zyklen) ein und untersuchten zusätzlich 896 Samenproben von 343 Männern. Hierbei fanden die Autor:innen eine positive Assoziation mit der LGR bei einer Substitution mit Omega-3, sowie dem vermehrten Konsum von Nüssen und Fischen [156].

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E3	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei der ärztlichen Anamneseerhebung sollen (fertilitäts-) relevante Risikofaktoren (z. B. Alter, Rauchen, Alkoholkonsum, Essstörungen, Drogenmissbrauch, intensive sportliche Betätigung) explizit erhoben werden. Dabei soll auf mögliche negative Auswirkungen hinsichtlich des Therapieerfolges bzw. eine potenzielle Schädigung der Keimzellen und des Embryos hingewiesen werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E4	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Beim Erstgespräch eines Kinderwunschpaares soll darauf hingewiesen werden, dass sowohl ein BMI > 30 kg/m² als auch ein BMI < 19 kg/m² häufiger zu Ovulationsstörungen und Infertilität führt.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Vor Beginn einer Kinderwunschbehandlung soll die Frau täglich mindestens 400 µg Folsäure einnehmen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.1.E6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke ++
Eine präkonzeptionelle Substitution mit Omega-3 bzw. kann die Schwangerschafts- und Fertilisationsrate verbessern und sollte in die Lebensstilberatung einbezogen werden.	

3.2 Sexualität und sexuelle Störungen

Die Themen „Sexualität“ und „Kinderwunsch“ stehen in vielen Paarkonstellationen in engem kausalem Zusammenhang zueinander.

Sollte ein heterosexuelles Paar zweimal pro Woche ungeschützten vaginalen Sex haben, so ergeben sich sehr gute SSR. Dieses ist aber abhängig vom Alter der Frau: Eine 19- bis 26-jährige Frau ist nach einem Jahr schwanger in 92 % und nach zwei Jahren in 98% der Fälle. Bei der 35- bis 39-jährigen Frau beträgt die SSR nach einem Jahr 82 % und nach zwei Jahren 90 % [157].

Daraus ergibt sich ein Hinweis, dass mit einer Infertilität in diesem Kollektiv von 5–10% zu rechnen ist. Bis zu 60% der Paare mit unerfülltem Kinderwunsch berichten über Einschränkungen ihrer Sexualität, allerdings beruhen die Prävalenzangaben vorwiegend auf Studien bei MAR. Zuverlässige Angaben zu sexuellen Problemen und Funktionsstörungen bei Paaren vor einer MAR liegen bisher nicht vor. Sexuelle Störungen zählen zu den eher seltenen Gründen für eine ungewollte Kinderlosigkeit, wobei auch hierzu nur sehr begrenzt Daten vorliegen.

Allerdings zeigt sich, dass insbesondere in westlichen Ländern die gelebte vaginale Sexualität abnimmt. Die Ursachen dafür sind unklar [158].

Zumindest passager können Auswirkungen des durch die Diagnose „Fertilitätsstörung“ ausgelösten emotionalen Stresses auf die Konzeptionswahrscheinlichkeit vermutet werden, da dadurch die sexuelle Libido und die Frequenz des Sexualverkehrs herabgesetzt sein kann, worüber das Paar entsprechend aufgeklärt werden sollte [159].

Während mit dem Wunsch nach einer Schwangerschaft die Sexualität häufig zunächst intensiviert wird, folgt auf die Diagnose einer Infertilität oftmals eine Reduktion sexueller Aktivitäten [160,161].

Bei unerfülltem Kinderwunsch treten gehäuft sexuelle Störungen auf: Die Prävalenz sexueller Störungen beträgt nach einer aktuellen Metaanalyse bei infertilen Paaren je nach Studie zwischen 15,5 und 52,5%, bei betroffenen Frauen zwischen 11,3 und 75,5%, und bei Männern zwischen 8,9 und 84,9% wobei die einzelnen Studien sehr große methodische Unterschiede aufweisen [162]. In einer Studie von Millheiser et al. zeigten 40% der Kinderwunschpatientinnen im Vergleich zu 25% einer Kontrollgruppe ein erhöhtes Risiko für sexuelle Dysfunktionen [163].

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe lagen bei unerfülltem Kinderwunsch signifikant niedrigere Werte in Bezug auf Libido, Erregung, Frequenz des Geschlechtsverkehrs und Masturbation vor. Allerdings liegen auch Studienergebnisse vor, nach denen sich Frauen mit und ohne Infertilitätsproblematik nicht in der Häufigkeit sexueller Störungen unterscheiden. Bei Männern finden viele Studien eine höhere Prävalenz von Erektions- und Ejakulationsstörungen nach Diagnosestellung einer Fertilitätsstörung, die Studienlage ist aber auch hier uneinheitlich bzw. bezieht sich überwiegend auf Männer, die sich bereits in reproduktionsmedizinischer Behandlung befinden [160,162].

Besondere Krankheitsbilder können die sexuelle Zufriedenheit ebenfalls beeinträchtigen: Endometriose führt zu vermehrten weiblichen sexualen Funktionsstörungen und erniedrigter sexueller Zufriedenheit [164].

Das polymetabolische Ovarsyndrom vermindert ebenfalls die sexuelle Zufriedenheit – in Verbindung auch mit einer beeinträchtigten sexuellen persönlich empfundenen Attraktivität durch die Veränderung der Körperbehaarung [165].

Im ärztlichen Erstgespräch empfehlen sich daher Fragen zur Sexualität wie:

- Sind Sie zufrieden mit Ihrer Sexualität
- wie häufig haben Sie vaginalen Verkehr
- sind Beeinträchtigungen vorhanden wie Lustlosigkeit, Vaginismus, Erektionsstörungen oder Orgasmusstörungen?

Eine Fragebogenerhebung zur Sexualität des Paares mit unerfülltem Kinderwunsch kann die ärztliche Sexualanamnese nicht ersetzen, da von Verzerrungen der Ergebnisse im Sinne der sozialen Erwünschtheit ausgegangen werden muss. Im Gespräch ist die Sensibilität des Themas unbedingt zu beachten, aber von ärztlicher Seite aus sollte kein Tabu aktiv mitgetragen werden, es sollte diskret und konkret gefragt werden. Sollen zusätzlich Fragebögen zur Erhebung sexueller Probleme und Funktionsstörungen zum Einsatz kommen, so sind „standardgemäße“ Instrumente wie der „Female Sexual Function Index (FSFI)“ bzw. der „International Index of Erectile Function (IIEF)“ wegen ihrer zumeist invasiven Frageformen in einer Kinderwunschsprechstunde eher ungeeignet, empfehlenswerter – da niedrigschwelliger – ist bspw. der „Self-Esteem and Relationship Questionnaire“ (SEAR) [166].

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Neben einer Aufklärung über die Altersabhängigkeit der Fertilität und fertilitätsbezogene Risikofaktoren sollte eine Sexualaufklärung erfolgen. Offenheit gegenüber sexuellen Fragen und insbesondere ein aktives Gesprächsangebot durch Ärzt:innen erleichtern es Paaren, sexuelle Schwierigkeiten anzusprechen. Nach der Erhebung einer Sexualanamnese bei Diagnosestellung einer Fertilitätsstörung sollten Veränderungen im sexuellen Erleben und Verhalten des Kinderwunschpaares im weiteren Behandlungsverlauf von ärztlicher Seite aktiv thematisiert und registriert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.2.E7	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Sexualität soll im Erstgespräch thematisiert werden. Dieses betrifft nicht nur die gelebte vaginale Sexualität, sondern auch mögliche Sexualstörungen wie Dyspareunie, Vaginismus, Orgasmusstörungen und Luststörungen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.2.E8	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Wenn Paare selbst ihr sexuelles Erleben und Verhalten als behandlungsbedürftig erleben, soll eine Sexualberatung und / oder Sexualtherapie angeboten werden.	

3.3 Psychologische Faktoren

Laut der ESHRE Leitlinie weisen Patientinnen und Patienten vor einer MAR keine schlechteren partnerschaftlichen bzw. sexuellen Beziehungen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung auf, auch die Prävalenzraten sexueller Funktionsstörungen liegen im Vergleich nicht höher. Das Gleiche gilt für Depressivität, psychiatrische Störungen und allgemeine Psychopathologie dieser Patientinnen und Patienten, während bezüglich State- und Trait-Ängstlichkeit die Befunde noch inkonsistent sind [5].

Thanscheidt und Wischmann [167] führten für ihren systematischen Review 2022 eine Literatursuche zu psychosozialen Risikofaktoren mit Schwerpunkt auf Ängstlichkeit, Depressivität und (mangelnder) sozialer Unterstützung von ungewollt kinderlosen Frauen und Männern vor MAR durch. Sie identifizierten 20 (aus 332) Publikationen, die

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

sich eindeutig mit Paaren vor MAR befassten. Von den 20 evaluierten Studien hatte drei eine hohe und 17 eine moderate methodische Qualität.

Die Autor:innen kommen zu dieser Schlussfolgerung: „Durch die große Heterogenität der Studienergebnisse in den Bereichen Depressivität, Ängstlichkeit und soziale Unterstützung und in Anbetracht der Limitationen ist es momentan nicht möglich, klar belegbare Schlussfolgerungen über einen Unterschied zwischen psychischen Risiken von Männern gegenüber Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch zu ziehen. Es konnte allerdings gezeigt werden, dass infertile Paare bzw. Frauen verglichen zu fertilen Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine insgesamt höhere emotionale Belastung in Form von Depressivität und Ängstlichkeit erleben, die nur teilweise durch protektive Faktoren wie gute soziale Unterstützung ‚gepuffert' werden kann" [167, S. 1359 (deutsche Fassung)]. Insofern liegt inzwischen eine gewisse Evidenz dafür vor, dass Frauen (und Männer) mit unerfülltem Kinderwunsch bereits vor MAR durchschnittlich eine erhöhte psychologische Risikobelastung aufweisen.

Bezüglich des Stresserlebens berichten Frauen über etwas stärkere Beeinträchtigungen im sozialen und sexuellen Bereich als ihre Partner, auch ihre Depressivitätswerte liegen vergleichsweise höher [168]. Thanscheidt & Wischmann [167] weisen allerdings darauf hin, dass in 9 von 18 evaluierten Studien keine Geschlechtsunterschiede bezüglich Depressivität gefunden wurden. Höhere Ängstlichkeit wird bei Frauen beobachtet, deren Partner ausschließlich allein die Fertilitätsstörung des Paares verursacht (sog. andrologisch bedingte Infertilität), während bei anderen Diagnosegruppen keine vergleichsweise erhöhte Ängstlichkeit zu beobachten ist. Bezogen auf die Depressivität der Frau gibt es keine Zusammenhänge mit den medizinischen Diagnosegruppen.

Sinngebungsorientierte Krankheitsbewältigung (Coping) erweist sich für die Frau und ihren Partner als günstiger bezüglich partnerschaftlichen und sozialen Stresserlebens, während eine überwiegend aktiv-vermeidende Copingstrategie von Männern wie auch von Frauen möglichst nicht genutzt werden sollte. Beide Copingstrategien haben auch entsprechende deutliche Effekte beim Partner [169]. Bezüglich passiv-vermeidenden und aktiv-konfrontierenden Copingstrategien sind die Resultate widersprüchlich, es scheint allerdings aktiv-konfrontierendes Coping mit niedrigerem infertilitätsspezifischem Stresserleben bei beiden Partnern einherzugehen, und passiv-vermeidendes Coping mit erhöhtem Stresserleben [170]. Eine Untersuchung an einer großen Stichprobe von Paaren in MAR [171] ergab, dass hohe selbsterlebte Selbstwirksamkeit bei Frauen und Männern mit niedriger Ausprägung von psychosozialen Risikofaktoren (Ängstlichkeit, Depressivität, eingeschränkte Akzeptanz, Hilflosigkeit, eingeschränkte soziale Unterstützung) korreliert. Diese Ergebnisse dürften auf Frauen und Männer vor MAR übertragbar sein.

Die Leitliniengruppe der ESHRE empfiehlt den Einsatz des Fragebogens SCREENIVF [172] zur Identifizierung von Patientinnen und Patienten mit psychologischen Risikofaktoren vor einer MAR. Erste Studien zur prädiktiven Validität aus Portugal [173] und den Niederlanden [174,175] ergaben allerdings keine hohe prädiktive Validität des SCREENIVF bezüglich eines „drop-outs". Erste Studien mit dem SCREENIVF im

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

deutschsprachigen Raum wiesen hingegen auf eine hohe klinische Relevanz dieses Fragebogens hin [169,171]. Auch andere psychologische Screeninginstrumente wie z. B. das „Fertility Problem Inventory (FPI)“ [176] oder der FertiQoL [177] wurden bereits an Stichproben in Deutschland erfolgreich eingesetzt [178,179].

Eindeutige psychologische Kontraindikationen einer MAR liegen aus wissenschaftlicher Sicht (noch) nicht vor. Einzelfallentscheidungen sollten auf der Basis der reproduktiven Autonomie des Paares und des Kindeswohls (potenzieller Kindeswohlgefährdung) interdisziplinär betrachtet werden.

Eine psychosomatisch orientierte Diagnostik sollte dem Paar insbesondere im ärztlichen Erstgespräch angeboten werden sowie als Beratungs- bzw. begleitendem Gespräch vor invasiven medizinischen Eingriffen (z.B. Übergang von IUI zu IVF, vor einer Behandlung mit Gameten Anderer bzw. im Ausland, o.ä.), bei chronischer Erkrankung eines Partners und bei vorherigem Abortgeschehen [180]. Falls notwendig bzw. gewünscht, sollte eine externe psychosoziale Beratung mit einbezogen werden.

Informationen zur erfolgreichen psychischen Bewältigung der Kinderwunschbehandlung sollten in aktueller Form allen Personen mit Kinderwunsch niedrigschwellig zur Verfügung gestellt werden. Von den behandelnden Ärzt:innen sollte auf die Vorzüge des Internet (z.B. niedrigschwellige Verfügbarkeit einer Vielzahl von Informationen) und dessen Nachteile (kaum Möglichkeiten zur Validierung dieser Informationen verfügbar) hingewiesen werden.

Alle Frauen und Männer, die sich für eine Kinderwunschbehandlung entscheiden, sollen vor Beginn die Möglichkeit zur Information, Aufklärung und Beratung im Sinne emotionaler Unterstützung und Hilfe bei der Problembewältigung erhalten [13]. Ein behandlungsunabhängiges Angebot sollte sich an alle Frauen und Männer richten, insbesondere bei früheren negativen Erfahrungen oder mehreren erfolglosen Behandlungsversuchen. Die Interventionen sollten primär auf die Vermittlung von Informationen, eine Verbesserung der psychischen Befindlichkeit und eine Reduktion von Stress abzielen.

Ein Review zu den Effekten psychosozialer Interventionen bei Fertilitätsstörungen kommt zu folgendem Schluss: „Da zusammenfassend gesehen schädliche Auswirkungen wissenschaftlich fundierter psychosozialer Interventionen bei Fertilitätsstörungen eher sehr unwahrscheinlich sind und sich zumindest die Tendenz einer besseren Lebensqualität nach Beratung bzw. Psychotherapie in den hier betrachteten Reviews und Meta-Analysen zeigt, sollte Paaren diese Möglichkeit nach Bedarf niedrigschwellig zur Verfügung stehen, zu jedem Zeitpunkt einer reproduktionsmedizinischen Behandlung und auch unabhängig davon. Nach derzeitigem wissenschaftlichem Stand kann eine Erhöhung der Schwangerschaftswahrscheinlichkeit durch solche Interventionen den Paaren allerdings nicht in Aussicht gestellt werden (außer bei verhaltensbedingter Fertilitätsstörung)“ [54, S. 12], [181]. Laut AWMF-Leitlinie („Psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei Fertilitätsstörungen“ S2k-Level, AWMF Registernummer 016 - 003) [180] ist eine Erhöhung der SSR bei

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

verhaltensbedingter Fertilitätsstörung nach psychosozialer Intervention nur dann wahrscheinlich, wenn die ursächlichen Faktoren psychotherapeutisch erfolgreich bearbeitet werden konnten [182]. Die in der (älteren) psychosomatischen Literatur in Fallberichten erwähnten Schwangerschaften aufgrund psychotherapeutischer Bearbeitung „unbewusster Ambivalenzen“ haben nur Einzelfallcharakter und dürfen nicht generalisiert werden. Ohne Kontrollbedingung bleibt unklar, ob der Schwangerschaftseintritt nicht auch ohne vorherige Psychotherapie zum gleichen Zeitpunkt stattgefunden hätte. Paare mit Kinderwunsch, die innerhalb von zwölf Monaten nicht schwanger wurden, haben eine durchschnittlich 50%ige Chance auf eine Spontanschwangerschaft innerhalb der nächsten 36 Monate [183].

Die AWMF-Leitlinie („Psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei Fertilitätsstörungen“ S2k-Level, AWMF Registernummer 016 - 003) fordert, dass die vorhandenen evidenzbasierten Interventionsansätze für die psychologische Beratung und Therapie bei Fertilitätsstörungen sowie deren Qualitätssicherung in die Praxis implementiert werden sollen [180]. Zudem gilt es, spezifische Fortbildungsangebote für die Berater:innen/Therapeut:innen sowie Qualitätsrichtlinien für das Beratungsangebot bei Fertilitätsstörungen weiter zu etablieren und zu evaluieren [184].

Nach internationalem Forschungsstand bedürfen max. 10-15% der Paare in einer reproduktionsmedizinischen Behandlung gezielter psychosozialer Beratung bzw. Psychotherapie. Eine Verallgemeinerung dieses Befundes auf alle Paare vor einer MAR erscheint allerdings nicht zulässig.

Konsensbasierte Empfehlung 3.3.E9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Der Einsatz von Screening-Instrumenten zur Erfassung psychisch vulnerabler Paare kann erwogen werden. Eine psychosomatisch orientierte Diagnostik sollte dem Paar angeboten werden, eine psychopathologieorientierte Routinediagnostik ist nicht erforderlich.	

Konsensbasierte Statement 3.3. S1	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Es kann keine generelle Empfehlung zur Überweisung in eine psychosoziale Beratung bzw. Psychotherapie gegeben werden.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.3. E10	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Vorliegen einer verhaltensbedingten Fertilitätsstörung oder einer behandlungsbedürftigen psychischen Erkrankung sollte eine psychosoziale Beratung erfolgen.	

3.4 Diagnostik und Therapie angeborener und erworbener genitaler Anomalien

Anomalien des weiblichen inneren Genitales können angeboren oder erworben auftreten. Angeborene Fehlbildungen werden z.B. durch eine gestörte embryonale Entwicklung verursacht. Die erworbenen Anomalien umfassen anatomische Veränderungen, die im Laufe der reproduktiven Phase entstehen (z.B. Myome, Polypen, Endometriose) oder durch Infektionen bzw. uterine Voroperationen (z.B. Kürettage) ausgelöst werden.

3.4.1 Diagnostik

Die Diagnostik genitaler Pathologien erfolgt nach sorgfältiger Anamnese mittels gynäkologischer Untersuchung (Speculum-Untersuchung und bimanueller Palpation), bildgebenden Maßnahmen oder invasiver operativer Methoden.

3.4.1.1 Sonographie

Die vaginale 2D- und 3D-Sonographie sind nicht-invasive Methoden zur Beurteilung genitaler Fehlbildungen. Durch die vaginale 2D-Sonographie kann verlässlich die und Größe von Uterus und Ovarien mit den jeweiligen Pathologien dargestellt werden. Die vaginale 3D-Sonographie dient zur Visualisierung der Uterusform und des Uteruscavum und liefert eine zuverlässige Beurteilung von Uterussepten, Myomen und Polypen.

In der Meta-Analyse der ESHRE/ESGE [185] zeigte die vaginale 2D-Sonographie in der Beurteilung genitaler Fehlbildungen gegenüber der Hysteroskopie/Laparoskopie (HSK/LSK) eine Sensitivität von 67,3% (95% CI 51,0-83,7) und eine Spezifität von 98,1% (95% CI 96,0-100). Die vaginale 3D-Sonographie war in dieser Meta-Analyse der 2D-Sonographie überlegen und zeigte im Vergleich zur Hysteroskopie/Laparoskopie eine Sensitivität von 98,3% (95% CI 95,6-100) und eine Spezifität von 99,4% (95% CI 98,4-100).

Hystero-Kontrast-Sonographie (HyCoSy)

Die HyCoSy kann zusätzlich zur Sonographie durch intrazervikale Kontrastmittelgabe nicht-invasiv die Cervix, das Uteruscavum (Septen, Polypen, Myome) und die Tuben

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

darstellen. Ein Nachteil ist die untersucherabhängige Beurteilung und eine möglicherweise durch Artefakte (Darmüberlagerungen, Lufteinschlüsse) bedingte verminderte Aussagekraft.

Im Vergleich zur HSK/LSK zeigte die Meta-Analyse der ESHRE/ESGE für die HyCoSy eine Sensitivität von 95,8% (95% CI 91,1-100) und eine Spezifität von 97,4% (95% CI 94,1-100) [185].

3.4.1.2 Röntgen-Hysterosalpingographie (Rö-HSG)

Im Rahmen einer Rö-HSG – der intracavitären Injektion von wasser- oder ölbasiertem Kontrastmittel mit anschließender röntgenologischer Überprüfung des Kontramittelaustritts aus den Fimbrientrichter – können Tubendurchgängigkeit und -durchmesser bestimmt werden. Die HSG-Sensitivität (65%) und Spezifität (83%) sind im Vergleich zur laparoskopischen Chromopertubation deutlich geringer [186]. Diese geringeren Detektionsraten von Anomalien, das höhere Schmerzausmaß im Vergleich zur HyCoSy eine relevante Rate allergischer Reaktionen sowie die Strahlenbelastung lassen die Röntgen-HSG heute als historisch und obsolet erscheinen [187-190].

3.4.1.3 Hysteroskopie (HSK)

Die HSK gibt Aufschluss über die zervikalen und intrakavitären Fehlbildungen sowie die Tubenostien. Vorteil der Methode ist die gleichzeitige Möglichkeit der operativen Korrektur. Nachteile sind die fehlenden Informationen über die Myometriumdicke und die äußerliche Kontur des Uterus.

3.4.1.4 Laparoskopie (LSK)

Die LSK kann die Uteruswand und Struktur, die Anlage der Tuben und der Ovarien am sichersten beurteilen. Vorteil der Methode ist die gleichzeitig mögliche operative Therapie, Nachteil die fehlende Beurteilung der intrakavitären Strukturen. Daher ist eine Kombination mit der HSK sinnvoll.

Die Kombination aus LSK und HSK gilt weiterhin als Gold-Standard zur anatomischen Abklärung. Da diese Eingriffe allerdings invasiv sind und gleichzeitig die nicht-invasiven diagnostischen Methoden verbessert wurden, muss die Anwendung der jeweiligen Verfahren individuell abgewogen werden.

3.4.2 Diagnostik angeborener genitaler Anomalien

Angeborene uterine Fehlbildungen sind zum Teil symptomlos und werden daher häufig als Zufallsbefund diagnostiziert. Je nachdem welche Fehlbildung zugrunde liegt, kann diese z.B. mit der Menarche oder bei einer möglichen Entbindung symptomatisch werden. Da diese Leitlinie die Diagnostik vor einer Kinderwunschbehandlung bewertet, soll nicht auf die Diagnostik bei primärer Amenorrhoe oder anderen Beschwerden ohne bestehenden Kinderwunsch eingegangen werden.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Für die Einordnung angeborener Uterusfehlbildungen wird die 2021 aktualisierte Klassifikation der amerikanischen Fachgesellschaft (ASRM) verwendet [190,191]. In jedem Fall ist es sinnvoll, bei Uterusanomalien auch nach weiteren genitalen (Vagina, Cervix) sowie assoziierten Nieren- und Harnleiterfehlbildungen zu suchen. Für detaillierte diagnostische und therapeutische Empfehlungen zu weiteren und vor allem auch zu komplexeren Fehlbildungen wird an dieser Stelle explizit auf die AWMF-Leitlinie „Weibliche genitale Fehlbildungen“ (AWMF-Registernummer 015 - 052) verwiesen.

Für die Diagnostik stehen oben genannte Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Auf Grund der verbesserten Technik der 3D-Sonographie hat sich diese Methode als alternatives Diagnostikum für die angeborenen Fehlbildungen herauskristallisiert, insbesondere weil es kostengünstig ist und keinen operativen Eingriff mit Narkose erfordert. Verglichen zu einer LSK/HSK-Kombination war die 3D-Sonographie in Kombination mit einer intrauterinen Kochsalzinfusion gleichwertig. Ohne die intrauterine Kochsalzinfusion bestand eine 88%ige Genauigkeit für die Diagnostik der Uterussepten im Vergleich zur LSK/HSK-Kombination [192-194]. Eine aktuelle Meta-Analyse konnte eine 98% Sensitivität und 100%ige Spezifität für die 3D-Sonographie in der Diagnostik für den Uterus septus nachweisen [195].

Die MRT-Diagnostik der Uterusanomalie hat bisher vergleichbare Ergebnisse gezeigt [196]. Eine aktuelle retrospektive Studie an 150 Frauen konnte allerdings zeigen, dass die diagnostische Genauigkeit des MRT sogar besser war als die 3D-Sonographie (AUC 0.92 für MRT versus 0.88 für 3D-Sonographie) [197].

Die 3D Sonografie stellt als nicht invasive Untersuchung die Methode der Wahl dar, da äußere und innere Strukturen des Uterus dargestellt werden. Das MRT kann zudem weitere Organstrukturen wie Nieren und Vagina darstellen, sollte aber der Diagnostik komplexer Fehlbildungen vorbehalten bleiben [198].

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E11	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Zum Ausschluss einer angeborenen Fehlbildung soll nach einer gynäkologischen Untersuchung eine Vaginal-Sonographie erfolgen. Bei Verdacht auf eine angeborene Fehlbildung sollen eine 3D-Sonographie und/oder eine Hysteroskopie, ggf. in Kombination mit einer Laparoskopie erfolgen. Bei komplexen Fehlbildungen kann eine MRT-Diagnostik ergänzend durchgeführt werden.	

3.4.3 Diagnostik erworbener genitaler Anomalien

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Uterine Cavumabnormalitäten treten in ca.17% aller Frauen auf, die sich wegen Sterilität vorstellen: 13% Polypen, 2,9% submucöse Myome und 0,3% Adhäsionen [6].

3.4.3.1 Diagnostik von Myomen

Myome werden aufgrund ihrer Lage und ihrer Beziehung zum Uteruscavum anhand der FIGO-Klassifikation in submuköse Myome (Typ 0-2) und andere Myome (Typ 3-7) eingeteilt. Myome komplizieren 1-10% aller Schwangerschaften [199-201].

Die vaginale Sonographie gilt als Goldstandard für die Diagnostik der Myome [202]. In Kombination mit der intrauterinen Kochsalz-Infusion oder der 3D-Sonographie können submuköse Myome (FIGO Typ 0-2) zuverlässig differenziert werden [202]. In einer Meta-Analyse wurde für die vaginale 2D-Kontrastsonographie eine Sensitivität von 94% [95%CI 89-97%) und eine Spezifität von 81% (95%CI 76-86%) beschrieben [203].

Weder die vaginale Sonographie noch das MRT können ein benignes Myom und ein Sarkom zuverlässig differenzieren. Das MRT ist hier gegenüber dem Ultraschall aussagekräftiger und erreicht eine Sensitivität von 90% sowie eine Spezifität von 96% [204,205].

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E12	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Zur Diagnostik von Myomen soll eine Vaginal-Sonographie erfolgen. Bei multiplen Myomen oder unklaren Befunden kann ein MRT als ergänzende Diagnostik erfolgen.	

3.4.3.2 Diagnostik von Polypen und intrauterinen Adhäsionen

Der Goldstandard in der Diagnostik intrauteriner Polypen und Adhäsionen ist die HSK. Die alleinige vaginale Sonographie hat in der Erkennung von Polypen eine deutlich niedrigere Sensitivität und Spezifität als in der Kombination mit der intrauterinen Kontrastmittelgabe von steriler Kochsalzlösung. Für die vaginale 2D-Sonographie wurde in einem Review eine Sensitivität von 55% (95%CI 46-64%) und Spezifität von 91% (95%CI 86.0 – 94.0%) angegeben, für die vaginale Kontrastmittelsonografie ergab sich eine Sensitivität von 92% und eine Spezifität von 93%. Bei unklaren vaginalen Sonografiebefunden wird die ergänzende Kontrastmittelsonografie empfohlen [189,206].

Eine Cochrane-Analyse schloss 8 Studien ein und zeigte für die Erkennung von Polypen durch die vaginale 3D-Sonographie mit steriler Kochsalzlösung eine Sensitivität von 96% (95%CI 79,4-99,4%) bzw. eine Spezifität von 99,9% (95%CI 93,8-100%) [207].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Die vaginale 2D-Vaginalsonographie kann bei schweren Adhäsionen durch die Darstellung einer Serometra, hypoechogener Strukturen oder sonographischer Unterbrechungen in der Endometriumstruktur einen Hinweis auf Adhäsionen geben [208]. Eine weitere Option kann die Cavumdarstellung im Koronarschnitt mit der 3D-Vaginalsonographie sein [185,189].

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E13	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Verdacht auf intrauterine Polypen und/oder Adhäsionen soll eine Hysteroskopie erfolgen.	

3.4.3.3 Diagnostik des tubaren Faktors

Eine tubare Infertilität wird in bis zu 35% als Ursache für den unerfüllten Kinderwunsch angegeben. Der Goldstandard zur Beurteilung der Tubendurchgängigkeit ist die diagnostische LSK mit Chromopertubation. Da dies eine invasive Methode darstellt, wurden zunehmend nicht invasive Methoden zur Tubendurchgängigkeitsprüfung evaluiert [209] .

Aufgrund Schmerzhaftigkeit, allergischer Reaktionen, Risiko von Infektionen und Strahlenbelastung ist die HSG in Europa weitestgehend verdrängt. Die Sensitivität wird mit 65%, die Spezifität wird mit 83% angegeben, die Komplikationsrate zwischen 1,8 und 5,4% [186,210]

Die Hysterokontrastsonografie (**Hy**stero**Co**ntrast**S**onograph**y**=HyCoSy) mit steriler Kochsalzlösung hat einen hohen NPV (99,5%) aber niedrigen PPV (30,4%) für einen Tubenverschluss.

Die **Hy**sterosalpingo-**Fo**am-**S**onograph**y** = HyFoSy mit einem echoreichem Kontrast-mittel (Schaum) führt zu einer klareren Tubendarstellung und steigert den PPV auf 48%, in Kombination mit der Farbdopplersonografie sogar auf 71% [189,211].

Eine Metaanalyse von 2020 unter Einschluss von 21 Studien über 2D Hysterokontrastsonografie und 9 Studien über 3D/4D Hysterokontrastsonografie bzgl. Tubendurchgängigkeit ergab eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 86% bzw, von 95% und 89% gegenüber dem Goldstandard Chromo-Laparoskopie. Der Unterschied zwischen 2D und 3D/4D war statistisch nicht signifikant. In den Studien zeigte sich eine hohe Heterogenität bzgl Sensitivität und Spezifität [212].

Die positive Chlamydienserologie stellt ein erhöhtes Risiko für eine tubare Infertilität dar (siehe Kapitel „Infektiologische Faktoren“).

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Verglichen mit der Laparoskopie hat der Chlamydienantikörpertest eine geringere Sensitivität (40 – 50%) und einen geringen positiv prädiktiven Wert (60 %); der Nutzen liegt aber in einen hohen negativ prädiktiven Wert.

Ein negativer Chlamydienantikörpertest senkt die Wahrscheinlichkeit für einen Tubenverschluss, ein positiver Test sollte weiter abgeklärt werden [6].

Findet sich sonographisch der Verdacht bzw. laparoskopisch die Bestätigung einer uni- oder bilateralen Hydrosalpinx, bedarf dies einer besonderen Berücksichtigung, da diese Pathologie das Ergebnis einer MAR durch eine erhöhte Rate an Fehlgeburten und EUG signifikant nachteilig beeinflusst [213,214].

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E14	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Sofern kein sonographischer Verdacht auf einen Tubenverschluss, zusätzliche Indikationen (z.B. Infektionen, Endometriose, EUG) oder individuelle Faktoren vorliegen, soll die Tubendurchgängigkeit mit einer Hysterokontrastsonographie (HyCoSy) überprüft werden. Ansonsten soll dies mittels einer Laparoskopie mit Chromopertubation durchgeführt und mit einer Hysteroskopie kombiniert werden.	

3.4.4 Therapie angeborener genitaler Anomalien

Vor Indikationsstellung für eine Therapie muss evaluiert werden, ob die jeweilige Fehlbildung für die Patientin symptomatisch oder asymptomatisch ist und die Fertilität überhaupt einschränkt. Die Inzidenz für uterine Fehlbildungen ist insgesamt 4%; mit einem höheren Anteil bei infertilen Frauen (6,3%) im Vergleich zu fertilen (2,4%), so dass ein Einfluss auf die Fertilität zu bestehen scheint [215]. Man geht davon aus, dass bei ca. 3% der Frauen mit primärer Infertilität und bei ca. 5-10% der Frauen mit WSA eine angeborene Fehlbildung nachweisbar ist [216]. Nichtsdestotrotz besteht ein Selektionsbias, so dass vor allem bei infertilen Patientinnen eine Diagnostik mit anschließender therapeutischer Konsequenz durchgeführt wird. Die bisherigen Studien konnten nicht sicher zeigen, dass eine operative Intervention bei Frauen, die keine Fehlgeburten in der Vorgeschichte hatten, einen Vorteil für die LGR bringt. Daher kann keine Empfehlung für eine operative Entfernung eines Septums bei Frauen mit primärer Sterilität gegeben werden [196]. Ein aktuelles systemisches Review konnte zeigen, dass weder ein Uterus didelphys, noch ein Uterus bicornis oder ein Uterus arcuatus einen negativen Einfluss auf die Erfolgschancen der MAR hatte. Allerdings war ein Uterus didelphys mit einem erhöhten Risiko für eine Frühgeburt, einen Kaiserschnitt und für ein niedriges Geburtsgewicht vergesellschaftet [217]. Diese Studie konnte allerdings

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

auch zeigen, dass ein Uterus unicornis oder ein Uterus septus mit einer erhöhten Fehlgeburtsrate assoziiert ist [218]. Dies bestätigt eine ältere Metaanalyse, die für den Uterus septus/subseptus eine signifikant geringere SSR nachgewiesen (RR 0,86 [95% CI 0,77-0,96], p=0,009) nachweisen konnte und ein signifikant erhöhtes Risiko für Frühaborte zeigte (RR 2,94 [95%CI 1,9-4,54], p<0,001). Allerdings konnte eine Cochrane-Analyse keine randomisierten und kontrollierten Studien zur Frage, ob eine Metroplastik einen Vorteil für die LGR gibt, für eine Meta-Analyse einschließen, so dass aktuell nur Beobachtungsstudien und retrospektive Studien vorliegen [219]. Diese Daten sind sehr heterogen, so dass ein Vorteil bezüglich der LGR für die Operation aktuell nicht gezeigt werden konnte [196]. Dies entspricht auch der ESHRE-Leitlinie zu wiederholten Spontanaborten, die eine operative Intervention bei Uterus septus/subseptus nicht empfiehlt [220].

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E15	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Uterus septus/subseptus kann eine hysteroskopische Septumdissektion angeboten werden. Ein Uterus bicornis, ein Uterus duplex und ein Uterus unicornis unicollis sollen bei primärer Infertilität nicht operativ korrigiert werden.	

3.4.5 Therapie erworbener genitaler Anomalien

Submuköse Myome (FIGO Typ 0 und 1) können aufgrund der Lage die Implantation beeinflussen und insbesondere bei Blutungsstörungen die Schwangerschaftswahrscheinlichkeit kompromittieren. Der Einfluss symptomloser intramuraler Myome (FIGO Typ 2-5) auf die Spontankonzeptionsrate ist nicht eindeutig bewiesen.

Ein Review internationaler Leitlinien unterstreicht, dass das Cavum uteri möglichst nicht durch submuköse Myome beeinträchtigt sein sollte; intramurale Myome sollten entfernt werden, wenn sie das Cavum verformen, subseröse Myome beeinträchtigen die Fertilität eher nicht. Die chirurgische Entfernung (hysteroskopisch bis 5 cm Myomgröße, laparoskopisch oder per laparotomiam) bleibt der Goldstandard [221].

Eine andere Metaanalyse beschreibt, dass auch asymptomatische, intramurale Myome die SSR bei IVF-Behandlungen negativ beeinträchtigen [222].

Ein weiterer großer Reviewartikel unterstreicht die Heterogenität der Datenlage insbesondere zu der Entfernung von subserösen Myomen [223].

Eine große koreanische Studie mit fast 40000 Frauen zeigt erhöhte Risiken für Schwangerschaften mit Myomen bezüglich Sectio und Plazenta prävia; bei

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Erstgebärenden war zu dem das Risiko für Frühgeburtlichkeit und SGA sowie Uterusrupturen (4-fach) erhöht. Bei Z.n. Myomektomie bestand ein 41-fach erhöhtes Risiko für eine Ruptur. Vor Entfernung von Myomen sollte über diese Risiken aufgeklärt werden [224].

Radiofrequenzablation (RFA) von Myomen

Bei der transcervikalen Radiofrequenzablation (RFA) von Myomen ist eine Narkose notwendig.

Es wurde über eine Reihe erfolgreich ausgetragener Schwangerschaften nach RFA berichtet [225]. Allerdings liegen sowohl Hinweise über potentiell fertilitätseinschränkende Folgen der RFA als auch über leichte (transientes Fieber in bis zu 1/3 der Fälle) und schwere postinterventionelle Komplikationen wie Abszesse, uterine Perforationen sowie Darmverletzungen vor [226,227]. Zu berücksichtigen ist auch eine über 40%ige berichtete Notwendigkeit einer operativen Re-Intervention da die behandelten Myome nach RFA zwar schrumpfen, aber in situ verbleiben [228].

Gemäß einer aktuellen Metaanalyse wurden bei einem Großteil der Studien zur RFA-Anwendung bei Patientinnen mit symptomatischen Myomen jedoch Frauen mit Kinderwunsch explizit ausgeschlossen [227].

Prospektiv-randomisierte Studien zur Anwendung der Methode bei Patientinnen mit Myomen und der expliziten Indikation „Kinderwunsch“ liegen somit nicht vor. Daher kann aufgrund einer nicht ausreichenden Datenlage die RFA zur Behandlung der Infertilität nicht empfohlen werden.

Behandlung von Myomen mit hochintensivem, fokussiertem Ultraschall (HIFU / Synonym „MRgUS“)

Mit der durch MRT- oder durch Ultraschall kontrollierten, transkutanen Behandlung von Myomen mittels hochintensiven, fokussierten Ultraschalles werden Myome non-invasiv und selektiv ohne größere endometriale Kompromittierung erhitzt und denaturiert, als auch ihre umgebende Gefäßversorgung kompromittiert. Eine Narkose ist bei der strahlenfreien Intervention nicht notwendig; die behandelten Myome nach HIFU schrumpfen, verbleiben aber ebenfalls in situ [229].

Nach HIFU wurde über eine Reihe erfolgreich ausgetragener Schwangerschaften berichtet [229,230].

Die postinterventionellen SSR und LGR nach HIFU erschienen in retrospektiven Auswertungen einer Myomenukleation bei Kinderwunsch-Patientinnen nicht unterlegen zu sein [231,232].

HIFU-Behandlungen von Myomen scheinen insgesamt mit einem geringen Nebenwirkungsspektrum einherzugehen es zeigt sich kein relevanter postinterventioneller Abfall der AMH-Werte [233,234].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Eine rezente Meta-Analyse zum Vergleich einer laparoskopischen Myomenukleation mit einer HIFU-Therapie bei Frauen mit Kinderwunsch weist methodische Fehler auf, da sie auch Frauen inkludiert, bei welchen zusätzlich zu Myomen auch ein Adenomyosis mittels HIFU behandelt wurde (statt Myomen) inkludiert [235,236].

Prospektiv-randomisierte Studien zur Anwendung der Methode bei Patientinnen mit Myomen und der expliziten Indikation „Kinderwunsch“ liegen nicht vor. Daher kann aufgrund einer nicht ausreichenden Datenlage die HIFU-Methode zur Behandlung der Infertilität aktuell nicht empfohlen werden.

Behandlung von Myomen mittels Embolisation der Uterinarterien (UAE)

Bei der unter röntgenologischer Durchleuchtung erfolgenden UAE werden Polyvenyl-Alkohol-Partikel oder Gelatine-Microspheren in das uterine Gefäßbett kathetergesteuert injiziert. Durch die entstehende - initial oft Morphinderivate für die Patientin benötigende – Gewebsischämie schrumpfen die Myome; sie verbleiben aber (mit der Ausnahme von Spontanexpulsionen submucöser Myome) in situ. Eine Narkose ist für diese Intervention nicht notwendig.

Es wurde über eine Reihe von Schwangerschaften nach UAE berichtet [237].

Trotz Berichte über konsekutiv erfolgreiche Schwangerschaft und Geburt, auch bei Frauen mit Kinderwunsch als UAE-Indikation, sind eine Reihe potenzieller Risiken zu berücksichtigen [238]:

So liegen Daten über eine interventionsassoziierte transiente oder gar permanente Ovarialinsuffizienz - u.a. abhängig vom Alter der Behandelten sowie dem Vorhandensein utero-ovarieller Anastomosen - ebenso vor wie eine im Vergleich zur Myomenukleation erhöhte Notwendigkeit an Reinterventionen [239-241].

Bzgl. der Fehlgeburten- und LGR bei Schwangerschaften nach UAE sind im Vergleich zu einer Myomenukleation differierende Ergebnisse publiziert, allerdings zeigen die Berichte tendenziell eher eine erhöhte Abortrate nach UAE. Auch existieren Hinweise über ein erhöhtes Risiko einer postpartalen Hämorrhagie nach UAE [242-244].

Prospektiv-randomisierte Studien zur Anwendung der Methode bei Patientinnen mit Myomen und der expliziten Indikation „Kinderwunsch“ liegen nicht vor Aufgrund der beschriebenen potenziellen Risiken sollte von einer UAE bei Kinderwunsch-Patientinnen Abstand genommen werden.

Endokrinbasierte medikamentöse Myom-Therapie

Therapieansätze wie GnRH-Agonisten, GnRH-Antagonisten als auch selektive Progesteron-Rezeptor-Modulatoren (SPRM) wurden in der Myombehandlung – teils einer geplanten operativen Entfernung vorgeschaltet, teil als Alternative zu dieser – ebenfalls untersucht. Dabei zeigte sich eine präparate- und dosisabhängige, zum Teil

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

deutliche Reduktion des Myomvolumens und eine rasche Symptomkontrolle im Falle einer Hypermenorrhoe [245].

Bei Kinderwunsch-Patientinnen könnte eine solche hormonelle Vorgehensweise von Vorteil sein, um intramurale Myome, denen durch hormonelle, parakrine, molekulare und vaskuläre Effekte eine fertilitätsmindernde Wirkung zugeschrieben wird, zu verkleinern [245]. Obwohl in kleinen Fallserien eine Reihe von zum Teil ungeplanten Schwangerschaften nach einer alleinigen medikamentösen Behandlung von Myomen beschrieben wurde, [245] sind zur Beurteilung der Präparate-Wirksamkeit bei Kinderwunsch-Patientinnen weitere – prospektiv-randomisierte – Studien notwendig [202,246].

Aufgrund der bis dato fehlenden Datenlage für die medikamentöse Therapie der Myome bei Frauen mit Kinderwunsch kann zum aktuellen Zeitpunkt keine Empfehlung für ihre Anwendung ausgesprochen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E16	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Intracavitäre und submuköse Myome (FIGO Typ 0 und 1) sollten vor einer Kinderwunschbehandlung hysteroskopisch entfernt werden. Intramurale und subseröse Myome können entfernt werden, sofern sie symptomatisch sind oder erfolglose MAR Versuche vorangegangen sind.	

3.4.5.1 Therapie von Polypen und intrauterinen Adhäsionen

Intrauterine Polypen und intrauterine Adhäsionen können die Implantation und somit die Schwangerschaftschancen beeinflussen. Je nach Publikation können Polypen in 1%-41% bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch auftreten. Der genaue Wirkmechanismus und Einfluss auf die SSR bei asymptomatischen Frauen sind unklar [247]. Eine randomisierte Studie hat den Einfluss der hysteroskopischen Polypresektion vor einer intrauterinen Insemination (IUI) untersucht [248]. Darin konnte gezeigt werden, dass operierte Frauen eine höhere Schwangerschaftschance aufwiesen als Frauen ohne Polypentfernung (RR 2,1 (95% CI 1,5–2,9). Nach insgesamt 4 IUI waren 51,4% der operierten Frauen schwanger, von den Kontrollen nur 25,4% ($p<0,001$). Zum Teil wurden diese Ergebnisse von anderen Autoren bestätigt, allerdings sind diese Studien zum größten Teil retrospektive Datenerhebungen oder Beobachtungsstudien [249,250].

Vor Spontankonzeption und IUI kann eine Polypentfernung empfohlen werden, vor MAR bleibt der Effekt einer Polypektomie unklar [251,252].

Die Sanierung intrauteriner Synechien geht mit einer Steigerung der Konzeptionsrate und Verminderung der Fehlgeburtsrate einher. Nach operativer Sanierung intrauteriner

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Synechien und anderen intrauterinen Operationen werden zur Adhäsionsprophylaxe verschiedene Optionen diskutiert. Sowohl Barrieremethoden (Katheter, Hormonspiralen und intrauterine Gele) als auch Östrogen/Gestagenbehandlungen werden mit einer Verringerung von postoperativen Adhäsionen und einer Steigerung der Konzeptionschance assoziiert. Qualitativ hochwertige Studien fehlen hier [251].

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E17	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Intrauterine Polypen und Adhäsionen sollten hysteroskopisch entfernt werden. Eine postoperative Adhäsionsprophylaxe kann durchgeführt werden.	

3.4.5.2 Therapie des tubaren Faktors

Mit den gestiegenen Schwangerschaftschancen nach MAR ist die Tubenchirurgie in den Hintergrund getreten. Lediglich bei jungen Frauen ohne weitere Sterilitätsfaktoren mit einem distalen Tubenschaden kann die Tubenchirurgie in erfahrenen Händen eine Option sein. Die kumulative SSR kann dann höher liegen als bei *einer* IVF, aber der Zeitraum bis zur Konzeption ist länger. Vergleichsstudien sind nicht verfügbar [253].

Der proximale Tubenverschluss hat bzgl. einer chirurgischen Therapie eine schlechtere Erfolgsaussicht als ein distaler. Eine Rekanalisierung geht mit einer SSR von 26% nach 12 Monaten einher und steigt danach nur noch wenig an [254]. Allerdings kommt es bei ca. einem Drittel der rekanalisierten Tuben zu einem erneuten Verschluss [255].

Der Behandlungserfolg einer operativen Sanierung eines distalen Tubenverschlusses hängt vom Grad des Tubenschadens ab. Prognostisch günstig sind eine Dilatation < 3 cm, erhaltene Mucosafalten und geringe peritubare Adhäsionen [256]. Die SSR werden zwischen 43% bei Grad I° und 14% bei Grad 4° angegeben, 75 % aller Konzeptionen binnen 21 Monaten. Das Risiko für EUG liegt zwischen 5,6% und 11,4% [257].

Eine Metaanalyse von 22 Kohortenstudien mit 2810 Frauen zeigte eine kumulierte Spontangeburtenrate von 25% innerhalb von 2 Jahren nach Salpingoneostomie, bei einem Risiko für EUG von 10%. Der Erfolg der rekonstruktiven Tubenchirurgie hängt von der Lokalisation der Adhäsionen und dem Schweregrad der Tubenschädigung ab [258]. Das Wiederauftreten eines Tubenverschlusses wird mit bis zu 70% angegeben [259].

Eine ausgeprägte Hydrosalpinx durch distalen Tubenschaden sollte entfernt werden, da der Erfolg einer IVF um bis zu 50% reduziert werden kann [260]. Die Salpingektomie stellt hier den Goldstandard dar, weniger invasive Methoden wie Aspiration mit simultaner Sklerotherapie müssen noch weiter evaluiert werden [261].

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Bei Patienten mit erhöhtem OP- oder Anästhesierisiko kann ein weniger invasiver hysteroskopischer Tubenverschluss mittels Insertion von Mikrospiralen erwogen werden. Hier ist die Datenlage unklar.

Ein rezenter Review/Metaanalyse von 2025 konnte überhaupt keinen positiven Effekt des hysteroskopischen Tubenverschlusses auf SSR und LGR zeigen [262].

In einer früheren Publikation von 2016 war die Salpingektomie mit einer SSR 55,8 % (24 von 43) gleichfalls dem hysteroskopischem Tubenverschluss SSR 26,2 % (11 von 42) überlegen [263].

Die rekonstruktive Tubenchirurgie ist bei Hydrosalpinx eher nicht sinnvoll, wenn folgende Faktoren vorliegen:

- Z.n. EUG
- Schwere tuboovarielle Verwachsungen und morphologische Veränderungen der Tube
- Proximale oder langstreckige Tubenokklusion
- Erfolgloser vorheriger Versuch einer Tubenrekonstruktion
- Nachgewiesene frühere Chlamydieninfektion
- Höheres reproduktives Alter

Bei Z.n. Tubensterilisation liegt die kumulative SSR nach Reanastomosierung bei Patienten unter 37 Jahren bei 72% gegenüber 52% bei IVF [264]. Abhängig ist diese u.a. aber von der wiederherstellbaren Länge der Tube (sollte > 4cm). Zu beachten ist das weiterhin erhöhte Risiko einer EUG (4-8%) [265].

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E18	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Frauen mit einer Hydrosalpinx soll vor einer MAR eine laparoskopische Salpingektomie der betroffenen Seite erfolgen.	

Isthmocele

Uterine Voroperationen, wie z.B. Sectiones können mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer sekundären Infertilität einhergehen [266].

Es liegen ebenfalls Hinweise darauf vor, dass nach vorausgegangener Sectio die LGR einer IVF/ICSI-Behandlung niedriger ist als nach einer vorausgegangenen Vaginalgeburt [267,268].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Als eine mögliche Ursache wird dabei das Vorhandensein einer Isthmocele der Sectionaht angenommen [269-271]. Bei diesem uterinen Wanddefekt – definiert als Einziehung der Uteruswand über mehr als 2 mm – sammelt sich unter anderem Menstruationsblut oder mukoide Flüssigkeit im Bereich der ausgedünnten Sectionaht, was zu einer lokalen Entzündung führen kann [272,273].

Die Diagnose der Isthmocele kann sonographisch (2D oder 3D), mit und ohne Konstrastverstärkung, per MRT sowie hysteroskopisch erfolgen, wobei die Detektionsrate einer Isthmocele bei kontrastverstärkten Untersuchungsmethoden im Vergleich zur alleinigen Sonographie höher ist [272,274]. Die Darstellbarkeit einer Isthmocele variiert dabei in Abhängigkeit vom Zykluszeitpunkt, der optimale Zeitpunkt zur Diagnose ist derzeit noch Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen [273].

In Abhängigkeit von der restlichen Myometriumsdicke (RMT) und der Symptomatik (Blutungsstörungen vs. Infertilität) kommen bei symptomatischen Frauen hysteroskopische, laparoskopische oder kombinierte OP-Verfahren zur therapeutischen Anwendung, wobei in unterschiedlichen Studien RMT-Werte von 2,5 bis 4 mm als untere Grenze für eine Intervention angenommen wurden. Es liegen Hinweise vor, dass eine chirurgische Sanierung der Isthmocele mit einer hohen LGR bei zuvor infertilen Frauen einhergehen kann [275]. Neben der Fragestellung einer durch die operative Korrektur verbesserten SSR nach MAR müssen auch die Narbenstabilität im Falle einer Folgeschwangerschaft sowie das Risiko von Placentationsstörungen im Narbenareal berücksichtigt werden. Hier fehlen aktuell noch prospektive Daten, die einen Cut-off-Wert als OP-Indikation ermitteln [273].

Die Indikation für eine Operation ergeben sich aus dem Ausmaß der bei einer Isthmocele häufiger anzutreffenden Symptome – abnorme Menstruation, Dyspareunie, chronische Unterbauchschmerzen sowie Infertitlität [273].

Daher erscheint eine Untersuchung auf uterine Wanddefekte bei im Z.n. Sectio sekundär infertilen Frauen sinnvoll zu sein.

Konsensbasierte Empfehlung 3.4.E19	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Nach Sectio oder transmuralen uterinen Eingriffen sollte eine Untersuchung auf uterine Wanddefekte erfolgen. Eine symptomatische Isthmocele kann operativ korrigiert werden.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

3.5 Diagnostik und Therapie der Endometriose

Diagnostik und Therapie der Endometriose werden ausführlich in der S2k Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Endometriose bearbeitet, auf die an dieser Stelle verwiesen wird (AWMF Registernummer 015 – 045) [276].

3.5.1 Kinderwunsch und Endometriose

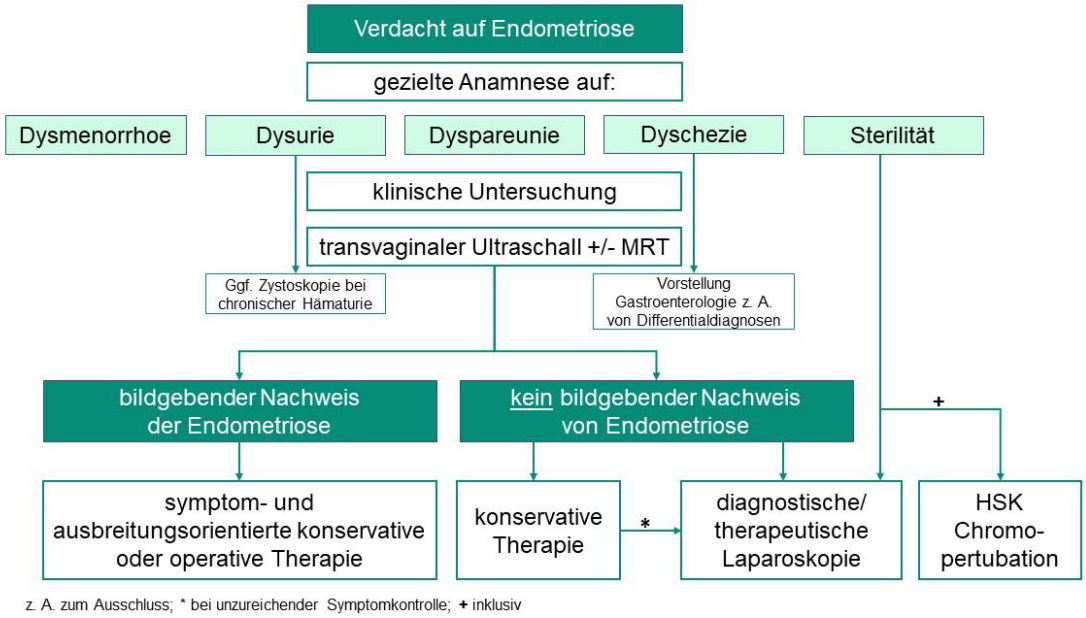
Die Prävalenz der Endometriose bei Frauen mit unerfülltem Kinderwunsch wird mit 50% angenommen [277]. Als ursächlich werden neben anatomische Veränderungen der Tuben auch Veränderungen des Milieus durch Überproduktion von Prostaglandinen, Metalloproteinase, Zytokinen und Chemokinen angenommen. Diese wirken sich nachteilig auf die Follikulogenese, die Eizellqualität und die Implantation auswirken [277,278]. Weitere Einflußfaktoren bestehen in Form einer gestörten Sexualität durch Dyspareunie oder Libidoverlust.

3.5.2 Diagnostik

Die Diagnose der Endometriose wird durch Anamnese, bimanuelle Untersuchung, Speculumeinstellung und transvaginale Sonographie gestellt. Je nach Befundkonstellation kommen zusätzlich die transabdominelle Sonographie, die Magnetresonanztomographie, sowie die diagnostische Operation in Frage. Dabei sollte die Operation auch gleichzeitig die Therapie der Erkrankung verfolgen. Bei Kinderwunsch ist neben der Abklärung des Partnerfaktors die diagnostische Hysteroskopie, Chromopertubation, sowie Bestimmung der ovariellen Reserve sinnvoll. Einen Überblick über das diagnostische Vorgehen vermittelt die folgende Abbildung, die aus der S2k Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Endometriose“ (AWMF-Registernummer 015 – 045) entnommen wurde [276].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Abbildung 3: Abklärungsalgorithmus bei Endometriose



*Definition von unzureichende Symptomkontrolle: persistierende Beschwerden trotz Blutungsfreiheit unter Hormontherapie bei mindestens 3 Monaten Therapieversuch oder bei nicht erreichbarer Blutungsfreiheit trotz Behandlungsversuch mit unterschiedlichen Therapeutika); z. A. zum Ausschluss; * bei unzureichender Symptomkontrolle; + inklusiv [276]

3.5.3 Therapie

Medikamentöse Therapie:

Hormontherapien haben weder als alleinige Therapie noch perioperativ noch vor einer medizinisch assistierten Reproduktion einen positiven Effekt auf die Fertilität. Lediglich bei prospektivem Kinderwunsch ist die Einleitung einer postoperativen Hormontherapie zur Rezidivprophylaxe und Schmerztherapie sinnvoll [279,280].

Operative Therapie:

Die chirurgische Entfernung von Endometrioseherden verbessert für alle Formen der Erkrankung die Fertilität [281]. Insbesondere für die Entfernung von peritonealer Endometriose ist eine verbesserte SSR und LGR belegt [278,282].

Einige Studien konnten desweiteren zeigen, dass eine Entfernung von tief infiltrierenden Endometriose einen Vorteil für die SSR bedeutete [283]. Einem rezenten systematischen Review mit Metaanalyse zufolge lag eine um den Faktor 1,84 erhöhte Wahrscheinlichkeit pro Patientin, sowie auch pro Zyklus für den Eintritt einer Schwangerschaft vor. Die Wahrscheinlichkeit einer Geburt bei Operation vor MAR war um den Faktor 2,22 erhöht. Dieser positive Effekt war auch bei Teilentfernung noch

nachweisbar. Die Subgruppe mit Darmendometriose profitierte in besonderem Maße von einer Entfernung der Endometriose vor MAR, wenngleich insgesamt keine prospektiv randomisierten Studien vorlagen [284].

Bei der Entscheidung über das therapeutische Vorgehen muss auch das Vorliegen einer Adenomyose bedacht werden, da diese Form der Erkrankung mit eingeschränkter Fertilität und erhöhter Abortrate einhergeht. Diese Einschränkungen beziehen sich sowohl auf spontan entstandene als auch durch MAR entstandene Schwangerschaften [285]. Bislang liegt noch keine evidenzbasierte Therapieempfehlung vor, auch wenn es Studien gibt, die einen positiven Effekt von medikamentöser als auch operativer Therapie auf die Fertilität bei Adenomyose zeigen [286-289].

Ob die Entfernung von Endometriomen die Fertilität verbessert, ist aktuell noch unklar. Einem systematischen Review zufolge ist die SSR bei Endometriomentfernung vor MAR tendenziell höher als nach alleiniger MAR [290]. Gleichzeitig führen operative Interventionen zu einer Reduktion der ovariellen Reserve, Dies ist insbesondere bei Endometriomen ab 7 cm Größe und Rezidivendometriomen der Fall [291]. Die operative Entfernung von Endometriomen ist keine Vorbedingung für einen MAR-Erfolg. Bei ovarieller Endometriose soll das Risiko einer Verminderung der ovariellen Reserve durch den Eingriff gegen mögliche Vorteile der Operation abgewogen und präoperativ mit der Patientin besprochen werden, sowie über Kryokonservierung von Oozyten/Embryonen präoperativ informiert werden [276].

3.5.4 Medizinisch assistierte Reproduktion (MAR) bei Endometriose

MAR kann bei Endometriose sicher eingesetzt werden, Das Rezidivrisiko und Endometriose-assoziierte Beschwerden werden durch MAR nicht verschlechtert [292]. In Frage kommen entweder die IUI oder die MAR mit IVF und / oder ICSI.

Insemination:

Vor einer IUI ist eine Tubendiagnostik mittels Hysterosalpingokontrastsonographie oder eine laparoskopische Chromopertubation erforderlich. Sinnvoll sind maximal 3-4 Inseminationszyklen, da die Chancen auf eine Schwangerschaft danach zu gering werden. Der positive Effekt der IUI ist neben unspezifischer Verbesserung der Fertilisierungschancen durch die Überwindung der Dysperistalsis bei Adenomyose erklärt [293]. Bei rASRM Stadien I bis II zeigten RCTs eine um den Faktor 5.6 verbesserte LGR bzw. eine um den Faktor 5,1 erhöhte SSR [294,295]. Eine Kohortenstudie zeigte bei rASRM I und II eine geringere SSR nach IUI bei Endometriose verglichen mit Frauen mit ungeklärter Infertilität, während eine Fallkontrollstudie zwischen den Gruppen vergleichbare SSR zeigte [296]. Bei rASRM III / IV zeigte eine Studie eine erhöhte SSR nach Stimulation mit FSH verglichen mit einer IUI ohne Stimulationsbehandlung [297]. Daten für eine Stimulation mit Letrozol liegen nicht vor. Zusammenfassend kann die IUI bei rASRM I / II empfohlen werden. Bei rASRM III / IV

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

ist der Nutzen der IUI schwer abzuschätzen. Eine Stimulation mit FSH ist besser untersucht als mit Letrozol.

IVF / ICSI:

In der aktuellen Fassung der ESHRE Leitlinie wird eine medikamentöse Vorbehandlung nicht mehr empfohlen [298]. Dies geht zurück auf zwei prospektiv randomisierte Studien, die keine Steigerung der klinischen SSR nach 3-monatiger Vorbehandlung mit GnRH-Agonisten bei rASRM I und II Endometriose zeigen konnte, im Gegensatz zu einer älteren Cochrane Analyse, die diesen Vorteil noch zeigen konnte [299-301]. Auch die überarbeitete Version der Cochrane Analyse von 2019 kommt zu dem Schluß, dass eine Empfehlung für eine Vorbehandlung derzeit nicht ausgesprochen werden kann [302]. Bei rASRM III und IV konnte hingegen eine Steigerung der klinischen und gesamten SSR in randomisierten Studien durch Durchführung einer GnRH Agonisten Stimulation i.S. eines Ultralong-Agonistenprotokolls durchaus gezeigt werden [303]. Beobachtungsstudien konnten diesen Effekt nicht bestätigen. Derzeit kann also keine generelle Empfehlung für die Vorbehandlung ausgesprochen werden. Lediglich bei rASRM III / IV kann die Vorbehandlung in Erwägung gezogen werden. Auch für die Vorbehandlung mit Dienogest kann keine generelle Empfehlung ausgesprochen werden, auch wenn das Nebenwirkungsprofil günstiger erscheint als bei GnRH-Agonisten [304]

Kuan et al. konnten keine Unterschiede zwischen Agonisten- und Antagonisten-Protokollen bzgl. klinischer SSR und LGR festgestellt werden [305]. Während es im Agonistenprotokoll mehr reife Eizellen zu verzeichnen gab, zeigte sich das Antagonistenprotokoll in der Durchführung als kürzer und kostengünstiger durch den reduzierten Medikamentenverbrauch.

Beim Vergleich der Erfolgsaussichten bei Frisch-Embryotransfer (ET) oder Frozen-Embryotransfer (FET) waren die klinischen SSR vergleichbar. Aufgrund einer erhöhten Abortrate in der ET-Gruppe war die LGR in der FET-Gruppe höher [306].

Konsensbasierte Empfehlung 3.5.E20	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Infertilität und Verdacht auf Endometriose sollte eine laparoskopische Diagnostik mit histologischer Sicherung sowie Chromopertubation und Hysteroskopie erfolgen. Dabei soll diese Operation gleichzeitig auch zur Therapie der Endometriose verwendet werden	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Statement 3.5. S2	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Hormontherapien zur Behandlung der Endometriose alleine führen nicht zu einer verbesserten Fertilität, weder alleinig eingesetzt, noch vor oder nach einer Operation.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.5.E21	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +
Peritoneale Endometrioseherde sollten zur Steigerung der Fertilität operativ vollständig exzidiert oder vollständig abladiert werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.5.E22	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei ovarieller Endometriose soll das Risiko einer Verminderung der ovariellen Reserve durch den Eingriff gegen mögliche Vorteile der Operation abgewogen und präoperativ mit der Patientin besprochen werden, sowie über Kryokonservierung von Oozyten/ Embryonen präoperativ informiert werden,	

Konsensbasierte Empfehlung 3.5.E23	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine tief infiltrierende Endometriose kann bei unerfülltem Kinderwunsch zur Steigerung der Fertilität operativ entfernt werden.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.5.E24	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Adenomyose soll im Rahmen der Kinderwunschbehandlung berücksichtigt werden.	

3.5.5 Einfluss der Endometriose auf die Eizellqualität

Einem systematischen Review und Metaanalyse zufolge führte das Vorliegen auch einer ausgeprägten Endometriose (rASRM III / IV) nicht zu einer signifikanten Reduktion der Eizellqualität [307]. Bei kontroversen Ergebnissen aus älteren Studien kann diese Frage aber noch nicht abschließend geklärt werden.

Auf endometrialer Ebene scheint die Endometriose einen Einfluss auf die Implantationsrate zu haben. Es finden sich ebenfalls Beeinträchtigungen der Spermatozoenfunktion, wie z. B. eingeschränkte Spermatozoenmotilität. Des Weiteren scheinen Veränderungen auf ovarieller Ebene, im Sinne einer Reduktion der Eizellqualität durch eine reduzierte Steroidogenese und eine erhöhte Apoptoserate in den Granulosazellen, sowie Veränderungen der Zusammensetzung der Interleukine (IL), ebenfalls einen weiteren Infertilitätsfaktor darstellen [308].

Eine große Anzahl von IVF-Studien belegen, dass die Zahl der gewonnenen Eizellen, die Fertilisierungs-, Eizellteilungsrat und SSR bei Endometriosepatientinnen signifikant geringer ist [309-312]. Die Qualität der Oozyten von Endometriosepatientinnen erscheint aufgrund einer höheren Apoptoserate, Veränderungen im Zellzyklus und einer höheren Inzidenz von oxidativem Stress, mit der Bildung von freien Radikalen und Lipidperoxidationsprodukten, schlechter zu sein [313]. In Studien konnte gezeigt werden, dass Granulosazellen von Endometriosepatientinnen eine erhöhte Sekretion von IL-1, IL-6b, IL-8 und TNF-α aufweisen, was die Steroidbiosynthese der Follikel des Ovars ungünstig beeinflusst [314]. Durch die Zytokinausschüttung wird die Gonadotropin-induzierte Progesteronreduktion durch Granulosa- und die Androgensekretion durch Thekazellen, gehemmt [314]. TNF-α stört zudem die Synchronisation von Eizellmaturation, Ovulation und Uterusrezeptivität. Ein Defekt der Steroidbiosynthese in den Granulosazellen bei Vorliegen einer Endometriose konnte bereits 1996 gezeigt werden [315]. Untersuchungen des Spindelapparates und der Chromosomenverteilung von *in-vitro*-gereiften Eizellen zeigten eine verzögerte Meiose I bei Vorliegen einer Endometriose, sowie abnorme mitochondriale Strukturen und eine verringerte mitochondriale Masse [316,317].

Neben der Eizellqualität ist bei Endometriosepatientinnen auch die Embryonalentwicklung in vitro gestört.

Die Embryonen weisen weniger Blastomere auf und bei einer Blastozystenkultur arretieren signifikant mehr Embryonen in ihrer Entwicklung [318]. Die Ursache der reduzierten Eizellqualität bei Endometriosepatientinnen ist bis heute jedoch nicht abschließend wissenschaftlich geklärt [308].

3.6 Infektiologische Faktoren

3.6.1 Diagnostik infektiologischer Faktoren

3.6.1.1 Diagnostik vaginaler Infektionen

Untersuchungen zum Einfluss einer vaginalen Infektion auf die Ergebnisse einer MAR zeigten kontroverse Ergebnisse, möglicherweise erklärbar durch unterschiedliche Kollektive mit einer differierenden Definition der Infektionslokalisation. In einer Meta-Analyse zeigte sich kein Einfluss einer bakteriellen Vaginose (BV) auf die Konzeptionsraten. Keine der Studien fand einen Zusammenhang zwischen einer pathologischen Vaginalflora und den Konzeptionsraten bei der IVF. Es zeigte sich aber eine signifikant erhöhte Rate biochemischer Schwangerschaften [319].

In einer Meta-Analyse von 12 Studien (n=2980) zeigte die BV eine signifikante Assoziation mit spontanen Frühaborten (RR 1,68, 95% CI 1,24-2,27], aber keinen signifikanten Einfluss auf die LGR (RR 1,47, 95% CI 0,96-1,57) sowie klinische SSR (RR 0,93, 95% CI 0,75-1.15) [320].

Der Nachweis eines kausalen Zusammenhanges zwischen der Infektion und der LGR gelang nicht [321,322]. Anders war dies für den Nachweis pathogener Keime (z.B. Escherichia coli) am Transferkatheter bei einer IVF [321,322].

Einerseits muss der Nutzen eines Screenings kritisch hinterfragt werden, andererseits ebenso der einer prophylaktischen antibiotischen Therapie vor einem Embryotransfer, für deren Nutzen es Hinweise, aber bis dato keine ausreichenden Beweise gibt [323,324].

Überlegenswert wäre ein Screening hinsichtlich z.B. der bakteriellen Vaginose nach heutiger Kenntnis lediglich wegen des potenziell negativen Einflusses auf spätere Schwangerschaftskomplikationen [325,326]

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E25	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Ein infektiologisches Screening auf eine bakterielle Vaginose soll bei asymptomatischen infertilen Frauen nicht durchgeführt werden.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

3.6.1.2 Diagnostik sexuell übertragbarer Erkrankungen

Die meisten Frauen mit einer tubaren Infertilität zeigen anamnestisch zwar keine Pelveoperitonitis (pelvic inflammatory disease), aber wahrscheinlicher eine positive Chlamydia trachomatis-Serologie als fertile Frauen oder Frauen mit einer anderen Infertilitätsursache. In den meisten Fällen verläuft die Infektion mit Chlamydia trachomatis offensichtlich subklinisch [327].

3.6.1.3 Akute Chlamydieninfektion

Die Bedeutung einer akuten Chlamydieninfektion für die Ergebnisse einer MAR wird durch die derzeit vorliegenden Daten nicht beantwortet. Ein Screening der akuten Infektion wäre z.B. durch eine PCR aus dem Vaginalabstrich (Sensitivität bei ärztlicher Entnahme: 93,3%, durch die Patientin selbst: 90,7 – 98,0%) oder aus dem Erststrahlurin (Sensitivität: 84,0 – 96,1%) möglich [327].

In einem Screeningprogramm (n=30760) bei Frauen (PCR aus Zervix-/Urethraabstrich) und Männern (PCR aus dem Ejakulat) zeigte sich eine Prävalenz von ca. 3% und nach antibiotischer Therapie kein Unterschied im Ergebnis einer MAR zwischen den unauffälligen und den behandelten Kollektiven. Eine positive und unbehandelte Kontrollgruppe fehlte allerdings [327].

Die akute Chlamydieninfektion stellt einen Risikofaktor für verschiedene Schwangerschaftskomplikationen dar. Das Screening ist in den Mutterschaftsrichtlinien festgelegt.

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E26	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Ein Screening auf eine akute Chlamydieninfektion soll bei asymptomatischen infertilen Frauen nicht durchgeführt werden.	

3.6.1.4 Chronische Chlamydieninfektion

Die meisten Frauen mit einem Tubenfaktor zeigen anamnestisch keine Hinweise auf eine Pelveoperitonitis. Trotzdem findet man in diesem Kollektiv häufiger eine positive Chlamydienserologie als bei fertilen Frauen bzw. bei anderen Infertilitätsursachen. Außerdem ist die ektope Gravidität häufig mit einer Chlamydieninfektion vergesellschaftet. Der Tubenschaden resultiert also überwiegend offensichtlich aus einer subklinischen Chlamydieninfektion [327].

Die positive Chlamydienserologie zeigt die stattgehabte Infektion und ist als Risikofaktor des tubaren Faktors für die Basisdiagnostik beim unerfüllten Kinderwunsch relevant. Mit ansteigenden serologischen Chlamydien-Antikörpern erhöht sich die Wahrscheinlichkeit einer tubaren Pathologie [328].

Broeze et al. präferierten in ihrer Meta-Analyse beim Vergleich von Mikro-Immunfluoreszenz (MIF), Immunfluoreszenz (IF) und ELISA zur Untersuchung des tubaren Erkrankungsrisikos die MIF und empfahlen diese auch als Screeningmethode [328].

In Abhängigkeit von der individuellen Paarsituation muss bei einer positiven Chlamydienserologie über den Zeitpunkt und die Art einer Tubendiagnostik entschieden werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E27	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Ein Screening auf eine chronische Chlamydieninfektion (Chlamydienserologie) soll bei infertilen Frauen durchgeführt werden.	

3.6.1.5 Mikrobiom

Reproduktionsmedizinisch interessieren die Mikrobiomata von Vagina, Uterus (Endometrium) und ggf. Trophoblasten (Plazenta). Es ist davon auszugehen, dass hier teilweise deutliche Unterschiede bestehen [329,330].

Seit Identifikation der Laktobazillenspezies als dominierende vaginale Population hat sich das Bild erheblich differenziert. Derzeit werden 5 verschiedene „Community State Types“ (CST) des vaginalen Mikrobioms unterschieden/diskutier [331,332].

Frauen mit einem normalen vaginalen Mikrobiom haben ein um 75% niedrigeres Risiko für eine Frühgeburt (vor der 35. SSW) als Frauen mit einem auffälligen Mikrobiom, wobei gerade im Hinblick auf die CST-Gruppe IV schwer zu definieren ist, wo die Grenze zur Normalität liegt [332,333]. Dennoch impliziert eine fehlende Dominanz der Laktobazillen generell schon ein hohes Frühgeburtsrisiko [334].

Ein auffälliges vaginales Mikrobiom (z.B. CST IV oder bakterielle Vaginose) führte in einer prospektiven Multicenterstudie zu einer signifikant verminderten SSR bei der IVF/ICSI [335].

In einer prospektiven, fallkontrollierten Studie mit vaginalem und endometrialem Mikrobiom resultierte das Fehlen eines Laktobazillenspezies-dominierten Endometriums in einer signifikant abnehmenden Implantations- und steigenden Abortrate [336]. Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich im Hinblick auf das vaginale Mikrobiom [337]. Zum nahezu gleichen Ergebnis kommt eine prospektive Multicenter-

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Beobachtungsstudie auf der Basis des endometrialen Mikrobioms [338]. Die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zum endometrialen Mikrobiom ist unter anderem wegen der unterschiedlichen verwendeten Entnahmetechniken und der Möglichkeit der vaginalen Kontamination schwierig [339].

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E28	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Eine Bestimmung des vaginalen und/oder endometrialen Mikrobioms soll aktuell nicht durchgeführt werden.	

3.6.1.6 Chronische Endometritis (CE)

Cicinelli et al. beschrieben in einem Kollektiv von 106 Frauen mit einem Implantationsversagen (in der Studie definiert als 2-3 Embryotransfers oder kumulativer Transfer von 10 Embryonen guter Qualität) eine CE hysteroskopisch bei 66% (70/106). Die Histologie bestätigte diese bei 57,5% (61/106), die Zellkultur bei 45,0% (48/106) [340].

Der immunhistochemische Nachweis von Plasmazellen mit einem Antikörper gegen das Plasmazell-spezifische Antigen CD138 ist der konventionellen Hämatoxilin-Eosin-Färbung deutlich überlegen [341].

Nicht einheitlich festgelegt ist der Cut off der Plasmazelldichte für die Definition einer CE. Johnston-MacAnanny et al. schlugen einen Cut off von >1 Plasmazelle/High Power Field (HPF) bei 400-facher Vergrößerung vor, Liu et al. eine eindeutige Anzahl/Fläche (unabhängig von Mikroskop-definierten Gesichtsfeldern), um die Prävalenz nicht zu überschätzen [342,343].

Einige Diagnostiker:innen empfehlen neben der Plasmazelldichte die Einbeziehung von Stromaveränderungen und sekundären Merkmalen (z.B. vermehrte Lymphozyten, veränderte Drüsenentwicklung etc.) [344].

Eine Meta-Analyse von 12 Studien bezifferte die Prävalenz einer CE bei Frauen mit WSA mit 29,67% (95% CI 20,81-38,53; P< 0,0001) [345,346].

Diskutiert wird derzeit, ob Patientinnen vor einer MAR hinsichtlich der CE gescreent werden sollten. Argument dafür wären vorhandene Daten zum Zusammenhang zur Infertilität, zum Erfolg der MAR und dem Abortrisiko. Dagegen sprechen die Sensitivität und Spezifität der derzeitigen Tests und der Mangel an randomisierten Studien zum Nutzen der antibiotischen Intervention [344].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E29	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Ein Screening auf eine chronische Endometritis soll vor einer MAR nicht durchgeführt werden.	

3.6.2 Therapie infektiologischer Faktoren

3.6.2.1 Therapie vaginaler Infektionen

Für die Therapie einer bakteriellen Vaginose werden Clindamycin oder Metronidazol empfohlen [347] Die Mitbehandlung des männlichen Partners hat keinen Einfluss auf die Rezidivrate einer bakteriellen Vaginose [348].

Nach Restitution einer zuvor nicht bestehenden Laktobazillendominanz durch die Applikation von Antibiotika/Laktobazillen differierten in einer prospektiven, fallkontrollierten Studie die SSR nicht [349].

Eine Meta-Analyse von 2 randomisierten kontrollierten Studien (n=377) konnte bei antibiotischer Therapie vor oder während eines Embryotransfers keine Verbesserung der LGR nachweisen. Allerdings war die Patientinnenzahl nicht ausreichend für eine finale Schlussfolgerung [350].

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E30	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Eine Infektionsprophylaxe soll ohne klinische Symptomatik und Erregernachweis nicht durchgeführt werden.	

3.6.2.2 Therapie der chronischen Endometritis

In verschiedenen Studien wird die Heilungsrate einer CE nach der antibiotischen Therapie mit 57-100% angegeben [345].

Erfolgte bei wiederholtem Implantationsversagen und CE eine antibiotische Therapie und wurde eine Heilung erreicht, stiegen die SSR und LGR bei der folgenden IVF

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

signifikant im Vergleich zu Patientinnen mit nach Antibiose weiterhin vorliegenden Infektionszeichen [340].

In einer Meta-Analyse von 9 Studien führte eine antibiotische Therapie bei einem wiederholten Implantationsversagen nur dann zu einer Verbesserung der IVF-Ergebnisse, wenn die erfolgreiche Antibiose durch eine Kontrollbiopsie bestätigt wurde [351].

Eine Studie mit 8300 IVF/ICSI-Patientinnen verglich 338 nach antibiotisch therapierter CE mit 7962 ohne Zeichen der Infektion. Bei einer nachfolgenden IVF/ICSI unterschied sich die klinische SSR zwischen beiden Gruppen nicht signifikant, aber die LGR lag nach therapierter CE signifikant niedriger, erklärt durch die höhere Abortrate. Die Autoren spekulieren über ursächlich persistierende intrauterine Veränderungen nach der CE und/oder einen negativen Einfluss der Antibiotika per se auf den späteren reproduktiven Outcome [352].

Konsensbasierte Empfehlung 3.6.E31	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **++**
Bei infertilen Frauen mit chronischer Endometritis kann eine antibiotische Therapie durchgeführt werden.	

3.7 Endokrine Faktoren der weiblichen Infertilität

Endokrine Störungen der Frau gehören zu den häufigsten Infertilitätsursachen. Sie können alle endokrinen Systeme mit Auswirkungen auf die gonadotrope, thyreotrope und kortikotrope Achsen und auch die Prolaktinsekretion betreffen und Eizellreifung, Ovulation, Implantation, Zyklusgeschehen und den Verlauf der Schwangerschaft beeinflussen. Klinisch manifestieren sich endokrine Störungen mit Veränderungen des Menstruationszyklus, die von leichten kaum erkennbaren Störungen der Periodenblutung bis zur Amenorrhoe reichen können. Aber auch zyklusabhängige Phänomene, wie Schmerzen, Befindlichkeitsstörungen und dermatologische Veränderungen, können in Zusammenhang mit endokrinen Störungen stehen. Für Kinderwunsch und Fertilität sind besonders die Auswirkungen mit Veränderung der Ovulation bedeutsam, die in der Endstrecke als Ovarialinsuffizienz der Realisierung des Kinderwunsches entgegenstehen.

Eine rationale, kosteneffektive Abklärung endokriner Ursachen der Infertilität dient der Diagnose von behandelbaren Ursachen. Die zielgerichtete Therapie zur Verbesserung der Ovulationsraten und der Implantation wird vor einer MAR empfohlen [6].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

3.7.1 Diagnostik endokriner Faktoren

3.7.1.1 Basisdiagnostik endokriner Faktoren

Die Abklärung hormoneller Störungen umfasst eine Basisdiagnostik und kann im Sinne einer Stufendiagnostik bei auffälligen Befunden ergänzt werden.

Die endokrine Basisdiagnostik besteht sinnvollerweise aus der Bestimmung von LH, FSH, Prolaktin, Gesamttestosteron, SHBG oder den freien Androgenindex, DHEAS, TSH und Anti-Müller-Hormon (AMH) in der frühfollikulären Zyklusphase (2.-5. Zyklustag (ZT)) oder bei fehlender Follikelreifung unabhängig vom Zyklustag.

Ergänzt wird die Hormondiagnostik mit einer Vaginalsonographie zur Beurteilung der Sonomorphologie des Ovars und Bestimmung des antralen Follikelcounts (AFC) sowie der Darstellung des Uterus unter besonderer Berücksichtigung der Endometriumdicke und Ausschluss von anatomischen Auffälligkeiten und Myomen [6]. Eine einmalige Progesteronmessung in der Lutealphase wird zur Bestätigung einer Ovulation in der zweiten Zyklushälfte - möglichst 7 Tage nach klinisch vermuteter eingesetzt, wobei valide Tests zum Ausschluss einer Lutealinsuffizienz nicht existieren, und eine einmalige Progesteronkonzentration nicht die Qualität der gesamten Lutealphase abbilden kann [6]. Der sonographische Nachweis eines Corpus luteum im Ovar gilt als morphologischer Anhalt für die stattgehabte Ovulation. Ovulationstests zur Selbstanwendung und Zyklusselbstbeobachtung mit und ohne Hilfsmittel sind Möglichkeiten das Zyklusmonitoring oder die Labordiagnostik der Lutealphase zu ergänzen oder zu ersetzen [353] und haben in letzter Zeit deutlich an Bedeutung gewonnen.

Ziel der endokrinen Basisabklärung ist die Beurteilung des Menstruationszyklus. Verlässliche Studien zum Einsatz bei Infertilität fehlen jedoch. Internationale Leitlinien empfehlen den Verzicht auf eine endokrine Abklärung bei regelmäßigem Zyklus ohne Zwischenblutungen und beschreiben ein differenziertes Vorgehen in Abhängigkeit von Symptomen wie Zyklusstörungen, Galaktorrhoe oder Hyperandrogenismus [6].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E32	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Eine endokrine Basisdiagnostik bei Infertilität der Frau sollte die Bestimmung von LH, FSH, TSH, Prolaktin, Gesamttestosteron, DHEAS, SHBG, Östradiol und AMH umfassen. Bei Auffälligkeiten sollte eine erweiterte Diagnostik (z.B. 17-OH Progesteron) erfolgen.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

3.7.1.2 Hypothalamische Ovarialinsuffizienz

Die hypothalamische Ovarialinsuffizienz ist ein komplexes und heterologes Krankheitsbild, dessen pathophysiologische Bedeutung überwiegend auf einer Reduktion der hypothalamischen GnRH- Sekretion beruht. Die Reduktion der GnRH-Sekretion kann durch genetische Auffälligkeiten (Kallmann-Syndrom), anatomische Auffälligkeiten wie Tumore im Bereich von Hypothalamus und Hypophyse, Stoffwechselstörungen wie der Hämochromatose oder funktionelle Faktoren wie Leistungssport, Essstörungen bzw. Stress oder medikamentöse Therapien im weitesten Sinn bedingt sein. Sie geht mit einer entsprechenden Verminderung der LH- und FSH-Sekretion der Hypophyse einher. Abhängig von ihrem Ausmaß manifestiert sich die Reduktion der GnRH- Sekretion und ihre Sekretionsfrequenz als ein pathophysiologisches Kontinuum, welches sich von der primären Amenorrhoe bis zur einfachen Corpus luteum Insuffizienz erstreckt [354].

3.7.1.3 Primäre/sekundäre Amenorrhoe

Die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Amenorrhoe hat ausschließlich einen zeitlichen Bezug, ohne die Ursache der Amenorrhoe zu erfassen. Eine Abklärung wird empfohlen, wenn die Menstruation bis zum Alter von 15 Jahren bei normaler sekundärer Geschlechtsentwicklung ausgeblieben ist oder innerhalb von 5 Jahren nach der Brustentwicklung, wenn diese vor dem Alter von 10 Jahren eintritt [355].

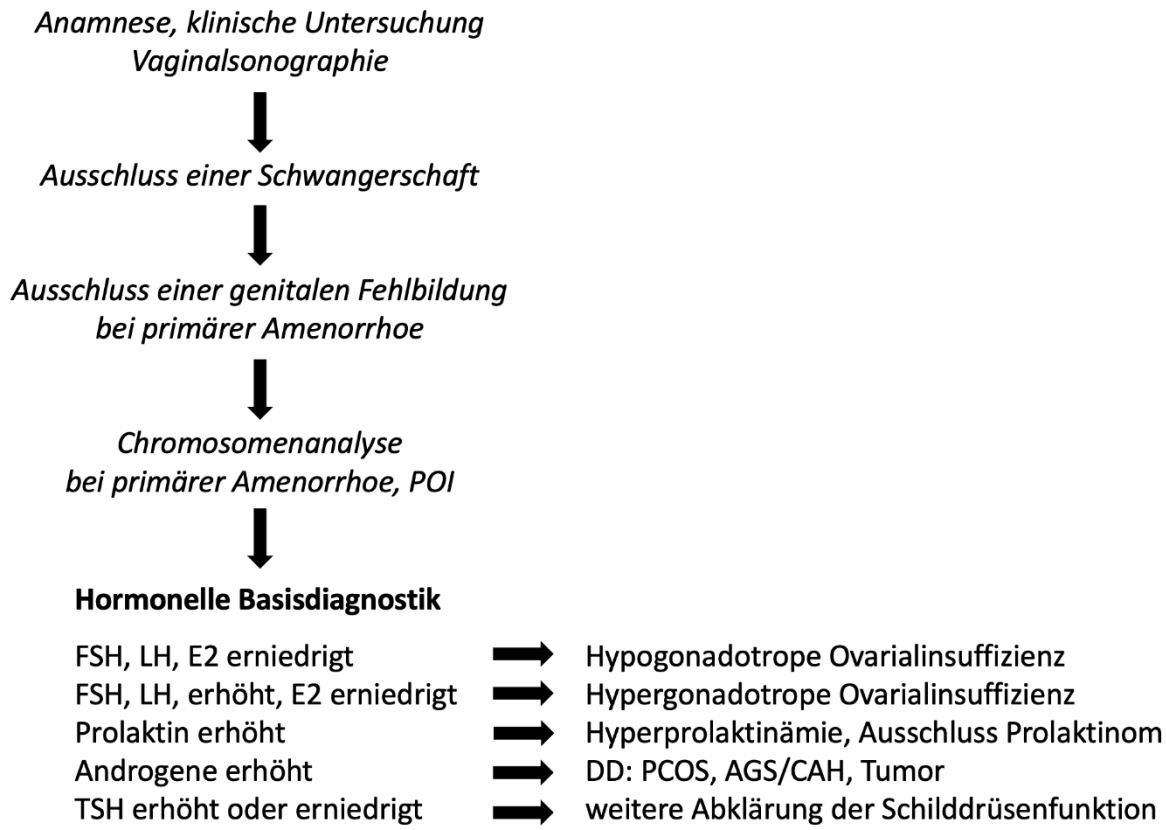
Ursachen der primären Amenorrhoe können z.B. chromosomale Auffälligkeiten wie bei Turner-Syndrom (siehe Kapitel 3.12.2.1.2), anatomische Fehlbildungen oder eine erworbene Reduktion der Ovarfunktion nach einer gonadotoxischen Therapie im Kindesalter sein. Aufgrund der ausbleibenden oder verzögerten Pubertätsentwicklung ist zum Zeitpunkt des unerfüllten Kinderwunsches die Abklärung der Ursachen zumeist schon erfolgt [356].

Ein sinnvoller Algorithmus zur Abklärung bei primärer Amenorrhoe umfasst vor allem die Pubertätsentwicklung, die gonadotrope Regulation und das Vorhandensein des Uterus, während die Abklärung der Amenorrhoe bei Infertilität weitere Differentialdiagnosen berücksichtigt (Abb. 3).

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Abbildung 4: Differentialdiagnostisches Vorgehen bei Amenorrhoe



AGS: Adrenogenitales Syndrom, CAH: Kongenitale Adrenale Hyperplasie, E2: Östradiol, FSH: Follikelstimulierendes Hormon, LH: Luteinisierendes Hormon, PCOS: Polyzystisches Ovarsyndrom (nun PMOS), POI: prämature Ovarialinsuffizienz, TSH: Thyreoidea-Stimulierendes Hormon

Bei der Anamnese und körperlichen Untersuchung sind zur Abklärung endokriner Ursachen der Amenorrhoe besonders folgende Aspekte wichtig:

- Körperliche Beschwerden (klimakterische Beschwerden, schwangerschaftstypische Beschwerden, Androgenisierung)
- Eigenanamnese (Grunderkrankungen, Z.n. gonadotoxischen Therapien)
- Pubertätsentwicklung
- Ernährungszustand, BMI
- Körperliche Betätigung, Leistungssport
- Lebenssituation (Paarsituation, Lebensstilfaktoren, Stress)
- Medikamenteneinnahme (z.B. Antipsychotika, Hormone)
- Familienanamnese: Veränderungen in Bezug auf Menarche und Menopause
- Körperliche Untersuchung: Beurteilung der Pubertätsentwicklung, Zeichen der Östrogenisierung und Androgenisierung, des Hyperkortisolismus

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Zusätzlich muss je nach Fragestellung individuell ggf. über eine weiterführende Diagnostik entschieden werden:

- FMR1-Prämutation bei V.a. prämaturer Ovarialinsuffizienz (POI) [357]
- ACTH-Test und molekulargenetische Untersuchung zum Ausschluss eines adrenogenitalen Syndroms (AGS)
- HOMA-Index zum Ausschluss einer diabetogenen Stoffwechsellage mit Insulinresistenz
- GnRH-Test zur Differenzierung einer hypothalamischen bzw. hypophysären Störung
- Dexamethasonhemmtest bei V.a. Hyperkortisolismus bei ausgeprägter adrenaler Hyperandrogenämie
- MRT bei V.a. Hypophysenadenom bzw. anderen intrakraniellen Tumoren (z.B. Kraniopharyngeom)

Bei der sekundären Amenorrhoe handelt es sich um ein Ausbleiben der Blutung > 6 Monate nach einer spontanen Menarche [358]. Abweichend davon empfiehlt die ASRM als Definition die Unterscheidung zwischen dem Ausbleiben der Regel > 3 Monate bei einer vorher bestehenden Eumenorrhoe bzw. > 6 Monate bei zuvor unregelmäßigen Zyklen [355].

Nach einer ausgeschlossenen Schwangerschaft umfasst die weitere Diagnostik die Beurteilung der Ovarfunktion durch Laboruntersuchungen und eine Vaginalsonografie (Ovarien/Endometrium) [358]. Die häufigsten hormonellen Ursachen sind das PMO-Syndrom (PMOS) und eine zentrale Regulationsstörung im Sinne einer funktionellen hypothalamisch-hypophysären Dysregulation.

Im nächsten Schritt sollen weitere Ursachen der sekundären Amenorrhoe wie z.B. Essstörungen ausgeschlossen werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E33	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Als erste diagnostische Maßnahme soll bei einer sekundären Amenorrhoe eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Die weitere differentialdiagnostische Abklärung soll nach der endokrinen Basisdiagnostik individuell symptomorientiert erfolgen.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

3.7.1.4 Hyperprolaktinämie

Leitsymptome einer Hyperprolaktinämie bei der Frau sind Oligo- oder Amenorrhoe, Libidoverlust, Galaktorrhoe und Infertilität oder unspezifische Symptome bei Hypophysenadenom wie Kopfschmerz und Schwindel [359]. Eine Hyperprolaktinämie findet sich bei bis zu 4% der Frauen mit Amenorrhoe [355]. Die häufigste Ursache einer Hyperprolaktinämie ist das Prolaktin-produzierende Hypophysenadenom (Prolaktinom) [360].

Umstritten ist die Empfehlung, ob erst bei Symptomatik oder bei allen Frauen mit Infertilität eine Prolaktinbestimmung erfolgen sollte [6]. Eine typische Symptomatik mit Galaktorrhoe tritt jedoch nur bei etwa einem Drittel der Patientinnen mit Hyperprolaktinämie auf [355].

Während der Abklärung einer Infertilität kann die Diagnose einer Hyperprolaktinämie gestellt werden, wenn mehrfach über die Normwerte des Labors erhöhte Serumprolaktinspiegel bestimmt wurden [355]. Bei leicht erhöhten Werten, die z.B. durch äußere Einflüsse wie eine erschwerte Venenpunktion auftreten können, ist eine Kontrolluntersuchung sinnvoll. Eine Makroprolaktinämie findet sich häufiger bei leicht erhöhten Prolaktinwerten und hat klinisch keine Auswirkungen [355]. Die Makroprolaktinämie kann nach Prolaktinfällung mit Polyethylenglykol in einer Kontrolluntersuchung nachgewiesen werden [355].

Bei mehrfach erhöhten Werten und nach Ausschluss einer begleitenden Hypothyreose, Hyperandrogenämie und Einnahme von Medikamenten mit Prolaktinsekretion-stimulierender Wirkung, vor allem Psychopharmaka, wird die bildgebende Diagnostik der Hypophyse mit Magnetresonanztomographie empfohlen [360]. Bei etwa 50% der Patientinnen mit mehrfach erhöhten Werten zeigt sich ein Hypophysenadenom jedoch finden sich in einem hohen Prozentsatz von etwa 10% auch Mikro- oder Makroadenome der Hypophyse als Zufallsbefunde [359,361].

Bei einem Prolaktinwert > 50-60 ng/ml (ca. 1100-1200 mIU/l) und einer entsprechenden klinischen Symptomatik (Zyklusstörungen und/oder Galaktorrhoe) ist ein MRT der Hypophyse sinnvoll [362].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E34	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei einer relevanten Hyperprolaktinämie mit Zyklusstörungen und/oder Galaktorrhoe soll eine bildgebende Diagnostik der Hypophyse erfolgen.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

3.7.1.5 AMH, Alter und Eizellqualität

Das Alter einer Frau ist der wichtigste Prognosefaktor der Fertilität. Deren altersbedingte Reduktion wird sowohl durch die abnehmende Eizellzahl als –qualität verursacht.

Das von den kleinen präantralen und frühen antralen Follikeln gebildete AMH stellt den sensibelsten Laborparameter zur Beurteilung der ovariellen Reserve dar und hat daher das erst später ansteigende FSH in dieser Fragestellung abgelöst [363]. Auch AMH zeigt sowohl intra- als auch interzyklisch Schwankungen [364]. Für die Beurteilung der ovariellen Reserve kann die Messung trotzdem zu jedem Zykluszeitpunkt erfolgen [365].

Eine äquivalente Alternative zur AMH-Bestimmung stellt die sonographische Messung des antralen Follikelcount (AFC) dar [366]. Bei der erwachsenen Frau sinkt der AMH-Wert mit zunehmendem Alter parallel mit dem abnehmenden Primordialfollikel-Pool. Die Zeit bis zur Menopause bei einem nicht mehr messbaren AMH-Wert ist stark altersabhängig. Je jünger eine Frau ist, desto länger wird das mediane zeitliche Intervall vom nicht messbaren AMH-Wert bis zur Menopause [367].

Auch wenn kein unterer AMH-Cut off definierbar ist, ab dem eine spontane Konzeption unmöglich ist, zeigte sich in einer prospektiven Studie bei einem AMH-Wert < 1 ng/ml altersunabhängig eine Assoziation mit einer geringeren spontanen Schwangerschaftschance [368]. Eine andere Studie beschrieb bei einem AMH-Wert > 4,6 ng/ml eine höhere spontane Konzeptionswahrscheinlichkeit [369].

Der AMH-Wert gilt als Marker für die Ansprechbarkeit auf eine hormonelle Stimulationsbehandlung [370].

Hormonelle Kontrazeptiva führen zu einer Reduktion des AMH-Wertes, die aber innerhalb von etwa 2 Monaten nach dem Absetzen reversibel ist [371,372]. Der individuelle AMH-Wert erlaubt eine Prognose der ovariellen Reaktion auf eine ovarielle Stimulation und dadurch eine individuelle Gonadotropindosierung [373].

Das Alter einer Frau korreliert signifikant und direkt mit der Aneuploidierate der Embryonen [374]. Diese Rate steigt von etwa 40% im Alter > 35 Jahre auf etwa 70%-80% > 40 Jahre und 90% > 45 Jahre [375].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E35	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Der AMH-Wert soll zur Abschätzung der aktuellen ovariellen Reserve bestimmt werden. Er soll nicht als alleiniger Parameter zur Beurteilung der Fertilität eingesetzt werden.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

3.7.1.6 Anovulatorischer Zyklus und Lutealphaseninsuffizienz

Die Produktion von Progesteron durch das Corpus luteum nach der Ovulation ist essenziell für die Aufrechterhaltung der Schwangerschaft im ersten Trimester. Eine Lutealphaseninsuffizienz wurde als ein Zustand beschrieben, in dem das endogene Progesteron für das Aufrechterhalten eines funktionellen sekretorischen Endometriums und einer ungestörten Implantation des Embryos nicht ausreicht [376]. Eine Lutealphaseninsuffizienz ist mit Infertilität, Fehlgeburten und wiederholten Fehlgeburten, einer verkürzten Zykluslänge und prämenstruellen Schmierblutungen assoziiert [377,378]. Aber auch bei Frauen mit normalen Menstruationsyzklen kann eine Lutealinsuffizienz beobachtet werden [379].

Anorexie und andere Essstörungen, relatives Energiedefizit im Sport [380], Stress, Adipositas und PMOS werden als einige der zahlreichen Einflussfaktoren auf die Lutealphase beschrieben [381-383]. Ein höheres Alter und verringerte ovarielle Reserve führen am ehesten durch Veränderung der follikulären Zyklusphase zur veränderten und verkürzten Lutealphase, während eine direkte Assoziation zur Lutealphaseninsuffizienz nicht nachweisbar ist [384]. Eine Lutealphaseninsuffizienz kann sporadisch bei gesunden, jungen Frauen auftreten [378]. Einer vermeintlichen Lutealphaseninsuffizienz mit sehr niedrigen Progesteronspiegeln kann auch ein gänzliches Fehlen der Ovulation zugrunde liegen. Da eine unauffällige Lutealphase am Ende des Menstruationszyklus im Normalfall ungestörte “Vorzyklusphasen“ voraussetzt, können praktisch alle Reifungs- und Ovulationsstörungen letztlich eine Lutealphaseninsuffizienz bedingen, was dann zu unterschiedlichen kausalen Therapien führt.

Kriterien einer adäquaten Lutealphase [376]:

- Die physiologische Länge der Lutealphase beträgt 12-14 Tage (11-17 Tage).
- Das Serumprogesteron zeigt eine maximale Erhöhung 6-8 Tage nach Ovulation
- Progesteron wird pulsatil ausgeschüttet, die Serumspielgel können kurzfristig stark variieren.
- Die sekretorische Umwandlung des Endometriums ist abhängig von der Follikelphase, Ovulation und der Lutealfunktion.
- Nach der Implantation des Embryos hängt die weitere Progesteronsekretion von den steigenden Werten des humanen Choriongonadotropins (HCG) ab, die den Erhalt des Corpus luteum bedingen.

Diagnostik einer inadäquaten Lutealphase [376]:

1. Länge der Lutealphase in Tagen: Hierbei werden die Tage nach LH-Peak bis zum Eintritt der Menstruation gezählt, als auffällig gilt ≤10 (9-11) Tage.

2. Messung des Serumprogesterons: Die Funktion des Corpus luteum variiert von Zyklus zu Zyklus bei normal fertilen Frauen. Der Normbereich für Progesteron in der Lutealphase ist schlecht definiert. Als Nachweis eines ovulatorischen Zyklus gilt eine

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Progesteron-Bestimmung ca. 7 Tage nach vermuteter Ovulation mit Werten über 3 ng/ml, z.B. um den 21. Tag in einem 28-tägigen Zyklus.

3. Endometriumbiopsie: Früher galt die histologische Beurteilung des Endometriums als Goldstandard zur Lutealphaseninsuffizienz, aktuelle Studien weisen jedoch auf eine ausgeprägte Inter- und Intraobserver-Variabilität hinsichtlich der histologischen Datierung des Zyklus hin.

Zusammenfassend steht derzeit kein einzelner klinisch valider Labor-Test zur Diagnostik einer Lutealphaseninsuffizienz und zur Unterscheidung von fertilen und infertilen Frauen zur Verfügung [376].

3.7.1.7 PMOS / Hyperandrogenämie

Das polymetabolische Syndrom (PMOS), vormals polyzystisches Syndrom, ist die häufigste endokrine Ovarialfunktionsstörung der Frau im reproduktiven Alter mit einer Prävalenz von etwa 10 % [385]. Bei Frauen mit Infertilität kommt das PMOS häufiger vor.

Verschiedenste klinische Bilder der hyperandrogenämischen Ovarialinsuffizienz mit und ohne Adipositas und Stoffwechselstörungen lassen sich unter der Diagnose PMOS subsumieren. Das PMOS ist klinisch gekennzeichnet durch Oligo- oder Anovulation, laborchemische Hyperandrogenämie und/oder klinische Zeichen des Hyperandrogenismus sowie der hohen ovariellen Reserve [385]. Diese kann durch den sonographischen Nachweis von mindestens 20 antralen Follikeln mit einem Durchmesser von < 10 mm in mindestens einem Ovar oder durch das über den Labor-Normbereich erhöhte AMH nachgewiesen werden [385]. Das Vorliegen von zwei von drei dieser Kriterien nach dem Rotterdam-Konsensus zum PMOS führt zur Diagnosestellung.

Das PMOS ist eine komplexe Erkrankung, welche die Gesundheit der betroffenen Frauen vielfältig beeinflusst. Auswirkungen auf die Reproduktion sind Zyklusstörungen, Infertilität, erhöhte Risiken in der Schwangerschaft, Störungen des Stoffwechsels z.B. Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, metabolisches Syndrom, metabolisch-assoziierte Fettleber-Erkrankung. Das PMOS kann zu langfristige Gesundheitsrisiken, v.a. kardiovaskulären Veränderungen, erhöhtem Krebsrisiko, besonders für Endometriumkarzinom, sowie negativen Auswirkungen auf die psychische Gesundheit mit Depressionen und Angststörungen führen [385].

Abhängig vom Ausmaß, der Dauer und dem Zeitpunkt des Einsetzens der Androgenüberproduktion manifestieren sich Akne, Alopezie, Hirsutismus, männlicher Behaarungstyp, Muskelhypertrophie bis hin zur ausgeprägten und irreversiblen Virilisierung mit Stimmveränderungen und Klitorishypertrophie.

Das PMOS darf erst nach Ausschluss von hormonproduzierenden Tumoren der Ovarien, der Nebennieren und der Hypophyse, sowie ovarieller und adrenaler Enzymdefekte der

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Steroidbiosynthese oder auch einer akzidentiellen Zufuhr von Substanzen mit androgener Wirkung gestellt werden.

Typisch für die gonadale Regulation ist eine LH-Dominanz im Vergleich zu FSH. LH stimuliert die Androgenproduktion in den Thekazellen der Follikelwand. Die erhöhten intraovariellen Androgenspiegel führen zu einer Arretierung der Follikelreifung im Stadium des antralen Follikels, was schließlich zur Ovulationsstörung und dem sonomorphologischen Bild der polyzystischen Ovarien mit hoher funktioneller ovarieller Reserve führt.

Die Verdachtsdiagnose einer Hyperandrogenämie wird durch die klinischen Befunde gestellt. Zu der klinischen Untersuchung bei Frauen mit PMOS gehört die Beurteilung von Größe, Gewicht, BMI, Hüfte-Taille-Quotient, Beurteilung des Haarausfalls und die Dokumentation des Hirsutismus mit dem modifizierten Ferriman-Gallwey-Score [385].

Die entsprechende Labordiagnostik umfasst die endokrine Basisdiagnostik bei Infertilität mit SHBG, Gesamttestosteron, FAI, DHEAS und die weiterführende Abklärung der Hyperandrogenämie durch Androstendion, sowie 17-OH-Progesteron zum Ausschluss eines AGS/CAH [385]. Die Grenzwerte für die einzelnen Parameter sind abhängig von den genutzten Labormethoden und müssen für jede Methode und jedes Labor festgelegt werden. Die Bestimmung von freiem Testosteron allein ist nicht verlässlich.

Frauen mit PMOS haben häufiger eine Insulinresistenz als Kontrollen ohne PMOS. In Abhängigkeit von höherem BMI steigt die Insulinresistenz [386]. Noch gibt es jedoch keinen Konsens über eine einheitliche Diagnostik für die Insulinresistenz. Empfohlen werden Nüchternglukose, Nüchterninsulin, oraler Glukosetoleranztest oder der HOMA-Index [385].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E36	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Verdacht auf das polymetabolische Ovarialsyndrom sollen die Diagnosekriterien des PMOS beurteilt werden: Dazu gehören nach den modifizierten Rotterdam-Kriterien die Zyklusstörung mit Oligo- oder Anovulation, Hyperandrogenismus sowie die hohe ovarielle Reserve.	

3.7.1.8 Adrenogenitales Syndrom/ Kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie

Das Adrenogenitale Syndrom (AGS), oder synonym verwendet Kongenitale Nebennierenrindenhyperplasie (CAH) bezeichnet eine Gruppe von angeborenen Enzymdefekten, die sich in unterschiedlicher Ausprägung auf die Steroidgenese in der Nebenniere auswirken. Die häufigste Form ist eine autosomal-rezessive Erkrankung mit

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

21-Hydroxylase-Mangel (90-95%), seltener 3-beta-Hydroxysteroid-Dehydrogenase-Mangel oder 11-beta-Hydroxylase-Mangel [387]. Bei hohem Polymorphismus und ausgeprägter Varianz der klinischen Symptomatik kann sich die Symptomatik in früher Kindheit als klassisches AGS oder später in der Pubertätsentwicklung bzw. im Erwachsenenalter manifestieren [388].

Das klassische AGS entsteht durch ausgeprägten Enzymmangel: Bei weiblichen Feten zeigt sich bereits in der Fetal- oder Neugeborenenperiode eine Virilisierung des äußeren Genitals. Begleitend können je nach Enzymdefekt frühzeitige und lebensgefährliche Symptome der Nebennniereninsuffizienz und Elektrolytstörungen auftreten. Das klassische AGS wird heute durch das Neugeborenenscreening frühzeitig erkannt und behandelt, so dass die Auswirkungen auf die Fertilität und allgemeine Gesundheit der Betroffenen bei konsequenter Substitution geringer sind, zumeist ist jedoch eine Fertilitätsbehandlung nötig [389].

Das klinisch weniger deutliche nicht-klassische AGS tritt bei partiellem Enzymmangel auf [390]. Dabei zeigen sich klinische Symptome und Befunde wie die Pubertas praecox, Androgenisierung, beschleunigtes Wachstum, Zyklusstörungen, PCO-typische Ovarien und Infertilität im Erwachsenenalter. Das klinische Bild des Syndroms mit verzögerter Symptomatik ähnelt dem PMOS und ist eine wichtige Differentialdiagnose.

Zum Ausschluss eines heterozygoten AGS als Ursache einer Hyperandrogenämie und/oder Zyklusstörung mit Oligo- bis Anovulation ist die Bestimmung von 17-OH-Progesteron basal und/oder ein ACTH-Test sinnvoll, der bei entsprechendem Verdacht durch molekulargenetische Abklärungen ergänzt wird [388]. Die Stimulation mit ACTH führt zu einem verstärkten Anfluten der Produkte der Kortisolbiosynthese, die vor dem partiellen Enzymblock akkumulieren, während hinter dem Block erniedrigte Werte gemessen werden. Beim 21-Hydroxylasedefekt akkumuliert 17-OHP, während Kortisol relativ vermindert ist.

Bei Familienanamnese mit klassischem oder nicht-klassischem AGS oder Verdacht auf nicht-klassisches AGS bei der Patientin ist präkonzeptionell eine genetische Abklärung beider Partner und ggfs. eine molekulargenetische Diagnostik sinnvoll [388].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E37	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Verdacht auf AGS soll die erweiterte endokrine Diagnostik erfolgen. Bei Bestätigung soll eine genetische Abklärung erfolgen.	

3.7.1.9 Diabetes mellitus (DM)

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Die im Folgenden gemachten Aussagen sind der S2e-Leitlinie „Diabetes in der Schwangerschaft“ der Deutschen Diabetes Gesellschaft DDG entnommen (AWMF Leitlinie Registernummer 057 – 023) [391]. Hier wird ausgeführt, dass im Jahr 2019 in Deutschland rund 750996 Geburten vom Institut für Qualität und Transparenz im Gesundheitswesen [392] erfasst wurden. Bei den Müttern lag in 7.580 Fällen ein präexistenter DM (Typ-1-DM (T1DM), Typ-2-DM (T2DM)) vor. Dies entspricht einer relativen Häufigkeit von 1,01% ohne relevante Änderung (relative Häufigkeit 0,89 bis 1,0%) in den letzten 10 Jahren [392]. Der Anteil Schwangerer mit T2DM unter allen Schwangeren mit präexistentem Diabetes wird in Deutschland auf mindestens 10-30% geschätzt. Eine exakte Differenzierung der Schwangeren in T1DM und T2DM ist anhand zur Verfügung stehender Daten aus Deutschland nicht möglich. Ein Anstieg des Anteils an Schwangeren mit T2DM muss bei steigender Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung in Betracht gezogen werden. In einer Kohorte in Nordkalifornien mit 655.428 Schwangerschaften in den Jahren 1996-2014 wurden 5.256 (0,8%) Schwangerschaften mit einem präexistentem T1DM bzw. T2DM identifiziert. Von diesen wurden 1.250 (23,8%) als T1DM und 3.972 (75,6%) als T2DM eingestuft (34 (0,6%) nicht klassifiziert). Es zeigte sich ein Prävalenzanstieg bei Schwangerschaften mit T1DM von 0,14 auf 0,23%, wobei der größte Prävalenzanstieg bei nicht-hispanischen weißen Frauen und der geringste bei Afroamerikanerinnen zu verzeichnen war. Bei T2DM ist ein Prävalenz Anstieg von 0,42 auf 0,78% mit dem höchsten Anstieg bei hispanischen Frauen und der geringste Anstieg bei nicht-hispanischen weißen Frauen zu verzeichnen. Diese Daten verweisen auf einen Anstieg von Schwangerschaften mit einem präexistentem DM, zudem muss mit einem überproportional hohen Anstieg an T2DM entsprechend den ethnischen Differenzierungen gerechnet werden [393]. Für Europa wird dies durch publizierte Daten der „NHS Diabetes in Pregnancy Dataset Development Group“ aus Großbritannien belegt, die einen Prävalenz-Anstieg von Schwangerschaften mit einem präexistentem T2DM von 27 auf 41% innerhalb von 10 Jahren aufzeigen [394].

Zahlreiche Beobachtungsstudien belegen eine verminderte Fertilität bei Frauen mit T1DM und T2DM [395]. Eine Studie wies eine 24%ige Verringerung der Fruchtbarkeit bei Frauen mit T1DM und eine 36%ige Verringerung bei Frauen mit T2DM im Vergleich zu nicht-diabetischen Frauen nach [396].

Auch wenn das Risiko bei infertilen Frauen für Störungen des Kohlenhydratstoffwechsels oder für das Auftreten eines DM höher ist als bei fertilen Frauen, gibt es bisher keine Empfehlungen zum Screening bei Infertilität (z.B. Guideline group of unexplained infertility, 2023 [397]), Bei Frauen mit manifestem DM oder erhöhtem Risiko für T2DM wie Z.n. Gestationsdiabetes oder bei PMOS wird eine präkonzeptionelle Beratung mit Beurteilung des Kohlenhydratstoffwechsels mit Nüchternblutzuckerspiegel, oralem Glukosetoleranztest oder HbA1c empfohlen [398,399].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E38	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Frauen mit bekannten Zuckerstoffwechselstörungen oder Diabetes mellitus sollen präkonzeptionell zu Auswirkungen der gestörten Glukosetoleranz auf Fertilität und Schwangerschaftsverlauf beraten werden.	

3.7.1.10 Schilddrüsendysfunktion

Erkrankungen und Funktionsstörungen der Schilddrüse können sich negativ auf Reproduktion und Schwangerschaft auswirken. Die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenerkrankungen in diesem Bereich existieren von unterschiedlichen Fachgesellschaften und Gruppierungen [400-403]. Aufgrund der zwar umfangreichen, aber nicht erschöpfenden Studienlage werden in Teilen unterschiedliche Empfehlungen bezüglich der Schilddrüse in Reproduktion in der Schwangerschaft gegeben [404]. Zahlreiche dieser Empfehlungen beziehen sich auch nicht spezifisch auf Infertilität, sondern z.B. auf Frühgeburtlichkeit als Endpunkt. Da für Frauen mit Infertilität jedoch einheitlich eine Bestimmung der Schilddrüsenfunktion empfohlen ist, adressieren diese Empfehlungen im Gesamten diese Gruppe von Frauen.

Die Prävalenz einer manifesten Hypothyreose bei Frauen im fortpflanzungsfähigen Alter liegt zwischen 0,2 % und 4,5 % [405]. Eine unbehandelte Hypothyreose wird mit einem erhöhten Risiko für Infertilität und Komplikationen während der Schwangerschaft in Verbindung gebracht [406].

In prospektiven Studien wurde berichtet, dass eine subklinische Hyperthyreose und eine manifeste Hyperthyreose bei 2,1 % der Frauen mit Infertilität festgestellt werden [402]. Andererseits haben retrospektive Studien gezeigt, dass bei 5,8 % der Frauen mit Hyperthyreose eine Infertilität vorliegt [407], die mit dem Erreichen eines euthyreoten Zustands behoben werden kann [408].

Hinsichtlich einer latenten bzw. subklinischen Hypothyreose sind die Empfehlungen in der Literatur, vor allem aufgrund der teilweise nicht ausreichenden Studienqualität, uneinheitlich. Die Guideline der American Thyroid Association (ATA) empfiehlt bei Frauen vor einer MAR einen TSH < 2,5 mIU/l anzustreben [400]. Allerdings ist festzuhalten, dass der Grenzwert von 2,5 mIU/l darauf beruht, dass in 2 randomisierten Studien Frauen mit einer Infertilität und einer TSH-Konzentration > 4,5 mIU/l bzw. > 4,2 mIU/l durch die Senkung der TSH-Konzentration auf < 2,5 mIU/l eine höhere SSR aufwiesen [409,410]. Der Schwellenwert von 2,5 mIU/l wurde für die Studien definiert,

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

entbehrt aber einer wissenschaftlichen Evidenz. Somit ist es unklar, ob nicht ein höherer Schwellenwert angesetzt werden könnte.

Diskutiert wird auch, ob erhöhte Thyreoperoxidase-Antikörper (TPO-Ak) allein oder in Kombination mit einem erhöhten TSH das Abortrisiko inkl. rezidivierender Aborte beeinflussen können [411]. Ein Cochrane Review, der allerdings nur bis 2019 publizierte Studien einbezieht, zieht wegen der unzureichenden Daten keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich eines positiven Effektes einer Schilddrüsensubstitution bei euthyreoten Frauen mit Subfertilität und positiven TPO-Ak bzw. bei Frauen mit einer subklinischen Hypothyreose [412].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E39	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **++**
Bei Frauen mit Infertilität soll eine Messung des TSH-Wertes erfolgen sowie bei TSH-Werten >4mU/l die Konzentration der fT4 und die TPO/-Antikörper bestimmt werden.	

3.7.2 Therapie endokriner Faktoren

3.7.2.1 Therapeutisches Vorgehen bei Amenorrhoe

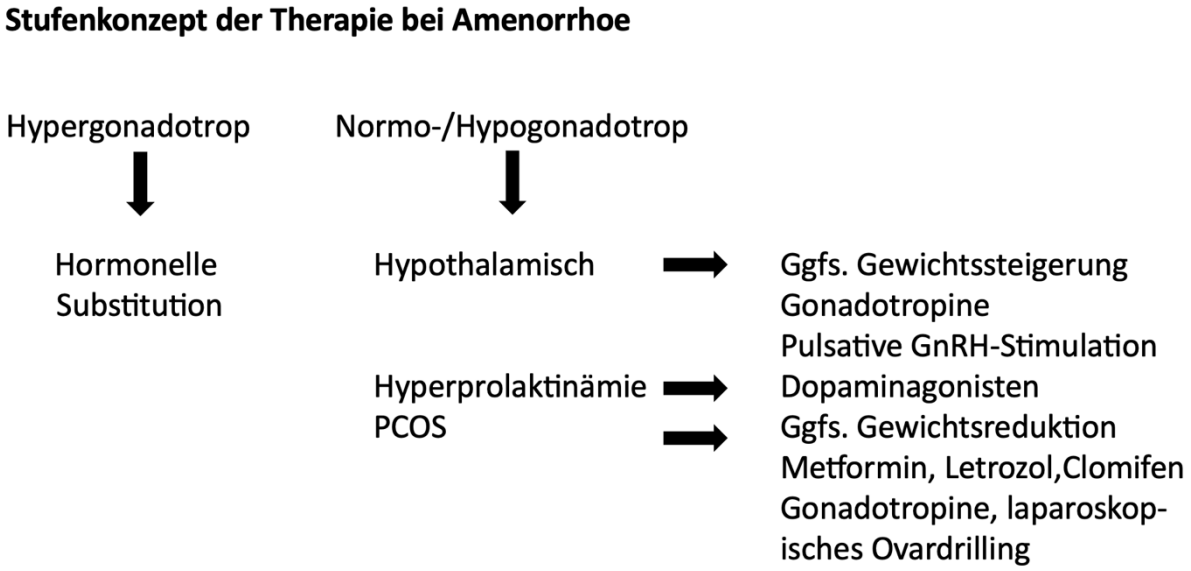
Grundsätzlich orientiert sich die Therapie von Zyklusstörungen einschließlich einer primären und sekundären Amenorrhoe an den zugrundeliegenden Pathologien.

Bei der primären Amenorrhoe kann eine operative Therapie der anatomischen Fehlbildungen erforderlich sein (z.B. bei Hymenalatresie). Die Sicherstellung der Östrogenisierung zur Vermeidung von Langzeitfolgen des Östrogenmangels ist das therapeutische Hauptziel unabhängig vom Schwangerschaftseintritt. Eine Infertilitätsbehandlung mit hormoneller Stimulation ist nur bei einer erhaltenen ovariellen Restfunktion möglich, wobei der Nutzen hinsichtlich der Steigerung der spontanen Konzeptionschance individuell beurteilt werden muss. Das Therapieziel bei einer sekundären Amenorrhoe und Kinderwunsch ist der ovulatorische Zyklus.

Die Infertilitätsbehandlung richtet sich dabei nach den individuellen diagnostischen Befunden und ggf. vorhandenen weiteren Infertilitätsursachen des Paares [385,413] (Abb.5).

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Abbildung 5: Therapeutisches Vorgehen bei Amenorrhoe



3.7.2.2 Therapie bei anovulatorischen Zyklen und Lutealphaseninsuffizienz

Bei Zyklusstörungen mit Anovulation oder Lutealphaseninsuffizienz richtet sich die Therapie nach den zugrunde liegenden Ursachen. So kann u.a. die Therapie von Hyperandrogenismus, Hyperprolaktinämie oder einer Schilddrüsenerkrankung entscheidend sein, während im Fall einer hypogonadotropen, normoprolaktinämischen Ovarialinsuffizienz der Einsatz einer GnRH-Pumpe oder einer low dose-FSH-Therapie erwogen werden kann.

Die Vorteile einer Supplementation von Progesteron (oral, vaginal, intramuskulär) sind lediglich bei einer stimulierten IVF/ICSI-Therapie mit Einsatz von GnRH-Agonisten/Antagonisten gut belegt [414]. Eine Cochrane-Metaanalyse von randomisiert-kontrollierte Studien zeigen jedoch keinen eindeutigen Effekt einer Substitution von Progesteron in der Lutealphase auf die SSR und LGR [415]. Auch wenn Progesteron essenziell für die Implantation und Aufrechterhaltung einer Schwangerschaft ist, so ist eine Lutealphaseninsuffizienz als unabhängiger Verursacher einer Infertilität nicht bewiesen [376].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E40	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Eine alleinige zyklische Gestagentherapie bei Zyklusstörung soll nicht zur Optimierung der Konzeption eingesetzt werden.

3.7.2.3 Therapie der Hyperprolaktinämie

Eine Hyperprolaktinämie, die zu einer Zyklusstörung führt, lässt sich nicht ohne medikamentöse oder operative Therapie behandeln [355]. Verschiedene Prolaktinsenker können zur Zyklusregulierung und bei Prolaktinom eingesetzt werden, die bekanntesten und in Studien am besten untersuchten Dopaminagonisten [360]. Cabergolin ist bei guter Effektivität, Nebenwirkungsprofil und langer Halbwertszeit die erste Wahl, während Bromocriptin und Quinagolid weniger häufig angewendet werden [360].

Aktuelle Studien zeigen einen leichten Vorteil in der Wirksamkeit und dem Nebenwirkungsprofil für Cabergolin. Patientinnen sollen über die mögliche Schädigung der Herzklappen bei langjähriger dopaminerger Therapie auch bei Hyperprolaktinämie aufgeklärt werden [360]. Bei langjähriger oder hochdosierter Anwendung von Cabergolin werden Vorstellungen in der Kardiologie zu Beginn der Therapie und im Verlauf empfohlen [360]. Bei Nachweis eines Makroprolaktinoms sollte das Vorgehen vor dem Eintritt einer Schwangerschaft mit der Neurochirurgie abgestimmt werden [360].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E41	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei symptomatischen Frauen mit nachgewiesener Hyperprolaktinämie soll eine Therapie mit Dopaminagonisten erfolgen.	

3.7.2.4 Therapie des PMOS/ des Hyperandrogenismus

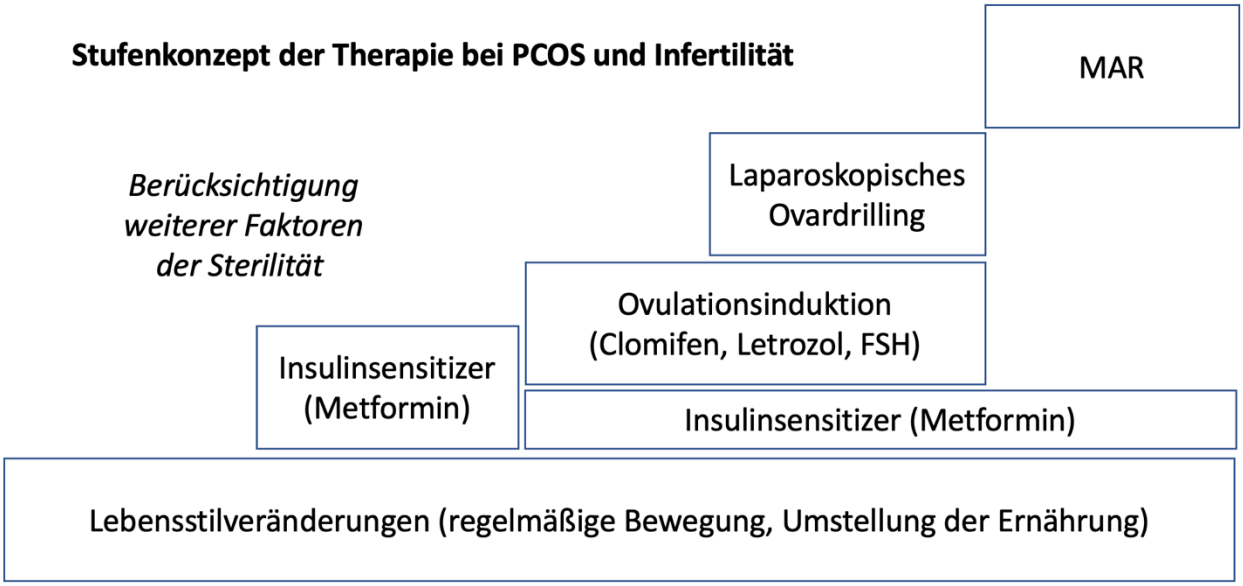
Die Beeinträchtigung der Fertilität bei PMOS beruht auf der Störung der Ovulation mit Oligo- oder Anovulation. Die Therapie des PMOS erfolgt nach einem Stufenschema. Die Stoffwechseleinstellung durch Lebensstiländerung mit Ernährungsumstellung und körperlicher Bewegung und dadurch Gewichtsnormalisierung bei erhöhtem BMI scheint bei Frauen mit PMOS zu einer Besserung der Hyperandrogenämie führen [416].

Eine präkonzeptionelle Risikoberatung bei Frauen mit PMOS zur Optimierung der Lebenssituation mit Berücksichtigung von Ernährung und Bewegung wird empfehlen [385]. Die **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**6 zeigt die

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

verschiedenen Therapieansätze im Stufenkonzept bei PMOS die von Lebensstil-Änderungen über medikamentöse Therapie bis hin zu operativen Ansätzen reichen.

Abbildung 6: Stufenkonzept der Therapie bei PMOS und Kinderwunsch



Die hormonelle Stimulation mit Clomifen oder Letrozol ist eine etablierte Therapie zur Ovulationsinduktion, auch wenn Letrozol im Gültigkeitsbereich dieser Leitlinie nicht für diese Indikation zugelassen ist und somit eine off-label-Therapie darstellt [385]. In Studien scheint Letrozol im Vergleich zu Clomifen oder laparoskopisches Ovardrilling zu höheren SSR und LGR bei vergleichbarem Risiko für OHSS und Mehrlingsschwangerschaften zu führen [417]. Vor Letrozolgabe sollte eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Gonadotropine sind zweite Wahl zur Ovulationsinduktion [385].

Die medikamentöse Therapie zur Ovulationsinduktion birgt das Risiko der multifollikulären Reaktion bis hin zum Überstimulationssyndrom und dem Eintritt von Mehrlingsschwangerschaften. Die kontrollierte Ovulationsinduktion mit Ultraschallmonitoring und ggfs. Abbruch der Stimulation wirken diesen Risiken entgegen.

Für den Einsatz von Metformin bei Frauen mit und ohne nachgewiesene Insulinresistenz liegen mittlerweile viele Studien vor [418]. Metformin verbessert im Vergleich in plazebokontrollierten Studien die Geburtenrate nach Spontankonzeption. Im Vergleich zu Clomifen ist die alleinige Gabe von Metformin zur Verbesserung der Konzeption nicht überlegen. Metformin kann auch begleitend zur Ovulationsinduktion mit

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

medikamentöser Stimulation eingesetzt werden. Limitierend für den Einsatz sind vor allem die Nebenwirkungen im Bereich des Magen-Darm-Traktes.

Studien zeigen keinen eindeutig nachweisbaren positiven Effekt von Metformin vor oder während einer MAR auf SSR und LGR, auch bezüglich Senkung der OHSS- oder Fehlgeburtenraten sind die Effekte nicht signifikant [419]. Metformin ist im Gültigkeitsbereich dieser Leitlinie jedoch nicht für Frauen mit PMOS und zur Verbesserung der Konzeption zugelassen.

Die Datenlage zum Einsatz von Inositol zur Verbesserung der Fertilität bei Frauen mit PMOS reicht derzeit für eine Empfehlung nicht aus [420].

Eine Alternative zur medikamentösen Therapie ist das laparoskopische Ovardrilling, das mit vergleichbaren SSR, jedoch einem niedrigeren Risiko für das Auftreten von Mehrlingsschwangerschaften verbunden ist [385]. Diese operative Therapie ist jedoch mit einer Verringerung vorhandener Follikel verbunden und führt zu einer signifikanten Verminderung der ovariellen Reserve [421].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E42	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei infertilen Frauen mit PMOS soll eine präkonzeptionelle Risikoberatung erfolgen. Präventive Aspekte, die berücksichtigt werden sollten, sind u.a. Optimierung von Bewegungsverhalten und Ernährung, Körpergewicht, Bluthochdruck, sowie psychosoziale Belastungen und deren Auswirkungen auf die Schwangerschaft.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E43	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Medikamentöse Therapien zur Ovulationsinduktion sollen, insbesondere bei Frauen mit PMOS, zur Vermeidung von Komplikationen sonographisch kontrolliert werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E44	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Bei Frauen mit PMOS soll bei Oligo- und Anovulation die Stimulation mit Letrozol (off-label) oder Clomifen zur Ovulationsinduktion als Erstlinientherapie eingesetzt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E45	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit PMOS kann Metformin (off-label) alleine oder in Kombination mit Letrozol (off-label) oder Clomifen zur Steigerung der Ovulationsrate verabreicht werden.	

3.7.2.5 Therapie des AGS und late onset AGS

Eine gute medikamentöse Einstellung mit Substitution von Glukokortikoiden und ggfs. Mineralokortikoiden in ausreichender Dosierung, ohne dass es zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Achse kommt, erhöht die Chance für einen Schwangerschaftseintritt bei Frauen mit klassischem AGS und senkt das Risiko der Schwangerschaft für Mutter und Kind [388].

Die Entscheidung, ob eine Schwangerschaft eintreten darf, sollte in Kooperation mit den internistischen Endokrinolog:innen erfolgen. Zumeist ist eine Ovulationsinduktion für die Realisation des Kinderwunsches nötig [388]. Die Therapie des nicht-klassischen AGS ist vergleichbar mit der Therapie bei Frauen mit PMOS und Kinderwunsch. Es liegen zu wenige Studien für eine Empfehlung zur präkonzeptionellen oder pränatalen Therapie mit niedrigdosierten Glukokortikoiden vor. Ein nicht-plazentagängiges Glukokortikoid ist in der Schwangerschaft sinnvoll, z.B. Prednisolon 5mg abends [388].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E46	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit einem klassischen AGS sollen präkonzeptionell und in der Schwangerschaft in Kooperation mit der internistischen Endokrinologie optimal medikamentös eingestellt werden, um Risiken für Mutter und Kind zu minimieren.	

3.7.2.6 Therapie bei Diabetes mellitus

Eine optimale Blutzuckereinstellung scheint mit einer Verbesserung der Fruchtbarkeit einherzugehen, da bei optimal eingestellten Frauen mit Diabetes mellitus Typ 1 höhere Ovulationsraten festgestellt wurden als bei schlecht eingestellten (51,3% bzw. 29,4%) [422]. In einer anderen Studie waren Frauen mit Typ-2-Diabetes, bei denen der DM vor der Reproduktionsplanung auftrat, im Vergleich zu Frauen ohne DM häufiger kinderlos und hatten ein höheres Risiko für Fehlgeburten und Infertilität [423].

Zahlreiche Beobachtungsstudien belegen zudem einen Zusammenhang zwischen dem präkonzeptionellen HbA1c-Wert und dem Risiko für embryonale Fehlbildungen und anderen ungünstigen fetalen und maternalen Ereignissen; Übersicht in DGG S2e-Leitlinie (AWMF Leitlinie Registernummer 057 – 023), S15 [391]. Das Risiko liegt bei HbA1c-Werten im normnahen Bereich nur geringfügig über dem der Allgemeinbevölkerung, steigt mit höheren HbA1c-Werten aber linear an. Entsprechend sollte präkonzeptionell ein HbA1c-Wert <7,0% angestrebt werden. Bei Hypoglykämieneigung oder instabiler Stoffwechsellage sollte der niedrigste, für die Mutter sichere Wert angestrebt werden. Dabei sollte auch der Einsatz eines CGM-Systems erwogen werden, obwohl eine randomisierte Studie keinen Vorteil der Gewebeglukosemessung, über alle Schwangeren mit Typ-1-Diabetes hinweg, in der präkonzeptionellen Vorbereitung zeigen konnte [424].

Für die Blutglukoseziele während der Schwangerschaft wird auf die aktuell gültigen Leitlinien der diabetologischen Fachgesellschaften (S2e-Leitlinie „Diabetes in der Schwangerschaft“, AWMF Leitlinie Registernummer 057 – 023) verwiesen [391].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E47	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Frauen mit Diabetes mellitus soll präkonzeptionell eine normnahe Stoffwechseleinstellung (HbA1c <7%) angestrebt werden. Wenn eine normnahe Einstellung ohne Hypoglykämie-Risiko möglich ist, sollte präkonzeptionell ein HbA1c <6,5% angestrebt werden.	

3.7.2.7 Therapie bei Funktionsstörungen der Schilddrüse

In einer Metaanalyse wurde die Wirksamkeit einer perikonzeptionellen L-Thyroxin-Behandlung (LT4) bei subklinischer Hypothyreose untersucht, einschließlich TSH-Werten >2,5mU/l [425]. Von den 888 identifizierten Studien wurden 27 Volltextartikel auf Eignung geprüft. Fünf Studien zur Behandlung vor der Empfängnis mit 768 Teilnehmerinnen und acht Studien zur Behandlung während der frühen Schwangerschaft mit 2622 Teilnehmerinnen wurden analysiert. Eine der beiden Studien zur Behandlung vor der Empfängnis bei subklinischer Hypothyreose mit TSH >4,0mU/l hatte ein hohes Verzerrungsrisiko und die andere bestand aus lediglich 64 Teilnehmerinnen. Die LT4-

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Behandlung vor der Empfängnis hatte keinen signifikanten Effekt auf eine Verbesserung der LGR und SSR oder eine Verringerung der Fehlgeburten (Risikoverhältnis [RR], 95%-Konfidenzintervall): 1,41 (0,84-2,36), 1,73 (0,88-3,39) bzw. 0,46 (0,11-2,00). Die LT4-Behandlung während der Schwangerschaft war weder signifikant mit einer höheren LGR (RR 1,03, 0,98-1,09) noch mit einer verringerten Fehlgeburtenrate (RR 1,01, 0,66-1,53) verbunden. Die Wirkung der LT4-Behandlung auf Frühgeburten während der Schwangerschaft war je nach TSH-Wert signifikant unterschiedlich (p=0,04); ein positiver Effekt zeigte sich in der Untergruppe mit subklinischer Hypothyreose mit TSH >4,0mU/l (RR 0,47, 0,20-1,10), während in der Untergruppe mit TSH 2,5-4,0mU/l (RR 1,35, 0,79-2,31) kein signifikanter Effekt beobachtet wurde. Eine präkonzeptionelle LT4-Behandlung bei subklinischer Hypothyreose verbesserte damit in dieser Analyse weder die Fertilität noch verringerte sie die Häufigkeit von Fehlgeburten. Laut Autor:innen sind jedoch weitere gut konzipierte Studien zur präkonzeptionellen Behandlung erforderlich, insbesondere bei TSH >4,0mU/l. Eine LT4-Behandlung während der Schwangerschaft hatte einen positiven Effekt auf Frühgeburten; dies galt jedoch nur für die subklinische Hypothyreose mit TSH >4,0mU/l. Es existiert keine wissenschaftliche Evidenz für ein verbessertes Outcome (Fertilität, Schwangerschaftsoutcome) für TSH-Werte <1mU/l.

In einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten, randomisierten und kontrollierten Studie wurden 952 euthyreote Frauen mit einer vorherigen Fehlgeburt oder einer Infertilität bei Nachweis erhöhter Konzentrationen von TPO-AK untersucht und erhielten entweder 50µg LT4 oder Placebo [405]. Die Nachbeobachtungsrate für das primäre Ergebnis betrug 98,7% (940 von 952 Frauen). Insgesamt wurden 266 von 470 Frauen in der Levothyroxin-Gruppe (56,6%) und 274 von 470 Frauen in der Placebo-Gruppe (58,3%) schwanger. Weder die Fehlgeburten- noch die Lebendgeburtenrate wurden durch die Therapie beeinflusst. Dies galt auch für Frauen mit ≥3 vorherigen Fehlgeburten. Allerdings entwickelten 10% dieser Frauen in der Schwangerschaft einen pathologischen Schilddrüsenfunktionstest [405].

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E48	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Frauen mit Infertilität und manifester Hypo- oder Hyperthyreose sollen präkonzeptionell therapiert werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E49	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Bei Frauen mit Infertilität und TSH-Werten >4mU/l sollte unabhängig vom Vorhandensein von TPO-Antikörpern präkonzeptionell eine Therapie mit L-Thyroxin durchgeführt werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.7.E50	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit Infertilität, positiven TPO/-Antikörpern und TSH-Werten >2,5mU/l, aber <4mU/l kann eine niedrig dosierte Therapie mit L-Thyroxin erfolgen.	

3.8 Immunologische Faktoren

Die Frage, inwieweit immunologische Risikofaktoren vor einer MAR bei der Frau bzw. dem Paar abzuklären sind, wird in internationalen Leitlinien unterschiedlich beantwortet. Die ESHRE Leitlinie zur idiopathischen Infertilität rät von der Bestimmung von Autoimmunerkrankungen oder Schilddrüsenantikörpern ab, empfiehlt allerdings den Ausschluss einer Zöliakie. Die 2017 zuletzt überabeiteten NICE Leitlinie sowie die Stellungnahme der ASRM von 2021 empfiehlt keine immunologische Abklärung.

Immunologische Faktoren, welche Einfluss auf die Fertilität nehmen, umfassen sowohl manifeste Erkrankungen als auch unspezifische Veränderungen des Immunsystems.

Autoimmunerkrankungen betreffen häufiger Frauen, vor allem in der reproduktiven Phase. Sie gehören daher zu den häufigsten Vorerkrankungen in der Schwangerschaft. Die Prävalenz bei Frauen im fertilen Alter beträgt 2:1000 bei der Multiplen Sklerose, 2-4:1000 bei der rheumatoiden Arthritis (RA) und 3-4:1000 beim Morbus Crohn und der Colitis ulcerosa im Vergleich zu 55:100 000 beim systemischen Lupus erythematodes [426]. Schilddrüsenautoimmunerkrankungen werden gemeinsam mit thyroidalen Dysfunktionen im Kapitel 3.7. aufgeführt.

Neben Autoimmunerkrankungen können auch unspezifische Immunveränderungen vorliegen, ohne dass diese eine pathologische Relevanz (bislang) aufweisen [427]. Hierzu gehört z.B. der unspezifische Nachweis von Autoantikörpern [427].

Zudem sollte vor einer MAR im Rahmen einer präkonzeptionellen Beratung auch der Impfstatus der Patientin abgeklärt und ggf. die Notwendigkeit einer Impfung erörtert werden.

3.8.1 Autoimmunerkrankungen

3.8.1.1 Antiphospholipid Syndrom

Das Antiphospholipid-Syndrom (APS) ist eine Autoimmunerkrankung, bei der APL-Antikörper (APL-Ak) eine wesentliche pathogenetische Rolle bei der Entstehung von Thrombosen in der venösen, arteriellen und/oder kapillären Strombahn und/oder Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen spielen. Die Inzidenz eines APS wird in der Literatur mit 1-2 Fällen pro 100000 pro Jahr beziffert; die geschätzte Prävalenz beträgt 40-50 Fälle pro 100000 und 85% der Fälle werden vor dem 50. Lebensjahr diagnostiziert [428-431].

Ein primäres APS ist häufiger als das sekundäre. Letzteres steht im Zusammenhang mit anderen Krankheitsbildern (z.B. SLE, Infektionen, Tumorerkrankungen). Etwa 30-40% der APL-positiven Patienten mit Autoimmunerkrankungen entwickeln thrombotische Ereignisse oder Schwangerschaftskomplikationen.

Innerhalb der Normalbevölkerung weisen etwa 1-5% APL-Ak ohne klinische Symptomatik auf, die allerdings oft nur niedrig-titrig und transient vorhanden sind, so dass ihre klinische Relevanz fraglich ist. In einer Metaanalyse mit 2053 Frauen unter MAR zeigten 34% erhöhte APL AK (ACL oder ß2 GP) ohne dass diese einen Einfluss auf die klinische SSR oder LGR hatten [432].

3.8.1.2 Diagnose eines APS

Das APS wird klassischerweise anhand der revidierten Sapporo Kriterien diagnostiziert und umfasst klinische und laborchemische Kriterien [433,434]. Dabei muss mindestens ein klinisches und ein laborchemisches Kriterium vorliegen mit einer APL-Ak-Persistenz über mindestens 12 Wochen (Tab. 11). Die von ACR/EULAR 2023 publizierten Klassifikationskriterien wurden primär für die Anwendung in Studien erstellt, weisen eine höhere Spezifität und eine niedrigere Sensitivität auf und sollten im klinischen Alltag nicht für die Diagnostik eines APS eingesetzt werden [435,436].

Eine APL-Diagnostik soll die Testung auf Antikörper gegen Anticardiolipin und beta-2-Glykoprotein-I-AK, jeweils vom IgG- und IgM-Typ, mittels immunologischen Verfahren sowie die Testung auf Lupusantikaogulans mit zwei verschiedenen gerinnungsbasierten Tests (z.B. DRVVT-Test und lupussensitive PTT) umfassen (Tab. 11)

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Tabelle 11: Diagnosekriterien eines Antiphospholipid-Syndroms [434,437]

Klinische Kriterien:

Geburtshilfliche Manifestation („obstetric“ APS, OAPS):	Thrombotische Manifestation („thrombotic“ APS, TAPS):
≥ 3 konsekutive anderweitig nicht erklärbare Spontanaborte vor der 10. SSW ≥ 1 fetaler Verlust nach der 10. SSW bei morphologisch normalem Fetus ≥ 1 Frühgeburt eines morphologisch normalen Kindes vor der 34. SSW aufgrund von Eklampsie, schwerer Präeklampsie oder Plazentainsuffizienz	Thrombosen in der arteriellen, venösen oder kapillären Strombahn

Laborchemische Kriterien:

Wiederholter Nachweis der folgenden Antikörper im Abstand von mindestens 12 Wochen:
Anti-Cardiolipin IgG (ACL IgG) und IgM (ACL IgM) mit Titern über der 99. Perzentile
Anti-ß2-Glykoprotein-I-IgG (anti-ß2GP-I IgG) und IgM (ß2GP IgM) über der 99. Perzentile
Lupusantikoagulans (LA) mit Nachweis in phospholipid-abhängigen gerinnungsbasierten Testverfahren (z.B. DRVVT, lupus-sensitive aPTT)

Abhängig davon, mit welchen klinischen Erscheinungen ein APS manifest wird, wird heutzutage ein thrombotisches APS („thrombotic APS“, TAPS) von einem geburtshilflichen APS („obstetric APS“, OAPS) unterschieden. Zu den häufigsten geburtshilflichen Manifestationen eines APS zählen Fehlgeburten (39% d.F.), Präeklampsie (18% d.F.) und intrauterine Wachstumsretardierung (IUGR) (16% d.F.).

Obwohl Thrombosen in der arteriellen und venösen Strombahn zu den Hauptmanifestationen eines APS zählen, spielt die Thrombogenese als Pathomechanismus für das Auftreten von Schwangerschaftskomplikationen keine größere Rolle. Nach heutigem Verständnis sind hier vielmehr eine gestörte Trophoblastfunktion, eine dezidiuale Inflammation, die Unterbrechung des Annexin-A5-

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Schildes auf der Oberfläche der Plazentazotten und die Hemmung der Angiogenese im Endometrium von pathophysiologischer Bedeutung [438].

Wenn alle 3 Antikörperentitäten (Tab. 11) vorliegen, besteht eine sog. „Tripelpositivität“. Betroffene Frauen haben ein hohes Risiko für thromboembolische oder geburtshilfliche Komplikationen und sollten bereits präkonzeptionell interdisziplinär von Expert:innen aus den Bereichen der Pränatal- und Geburtsmedizin, Neonatologie und Hämostaseologie beraten werden [439,440]. Ebenso sollte bei diesen Patientinnen eine enge interdisziplinäre Überwachung während der Schwangerschaft erfolgen.

3.8.1.3 Non-Criteria-APS

Neben den klassischen klinischen Diagnosekritierien sind weitere Manifestationen im Zusammenhang mit dem Vorliegen von APL-Ak beschrieben. Dazu zählen Thrombozytopenie, autoimmunhämolytische Anämie, Herzklappenvegetationen bzw. -verdickung, renale Mikroangiopathie, kognitive Störungen sowie eine Livedo racemosa. Da bei diesen Patienten – angesichts fehlender thrombotischer bzw. geburtshilflicher Komplikationen – die Diagnosekriterien eines APS nicht erfüllt sind, aber typische klinische Aspekte durchaus vorhanden sind, wird für diese Fälle oftmals die Bezeichnung eines „non-criteria“-APS verwendet.

Frauen mit V.a. OAPS, die die klinischen und laborchemischen Kriterien nur unvollständig erfüllen, werden analog als „non-criteria OAPS“ oder „APL-related obstetric morbidity“ (OMAPS) klassifiziert. In diese Gruppe fallen beispielsweise Frauen mit ein oder zwei Aborten vor der 10. SSW, drei nicht-konsekutiven Aborten, einem späten Auftreten einer Präeklampsie, Plazentainsuffizienz oder IUGR (nach der 34. SSW) oder auch wiederholtem Implantationsversagen (RIF) nach IVF [441-443]. Eine einheitliche Definition ist bis dato nicht existent. Insbesondere ist die Datenlage zu einem möglichen Zusammenhang von APL und RIF widersprüchlich. Während 2 Metaanalysen eine höhere Prävalenz von APL bei Frauen mit RIF darlegten [442,444], konnte dies in einer weiteren Metaanalyse nicht bestätigt werden [445].

Neben den klassischen APL-Ak (Tab. 11) gibt es weitere APL-Ak wie z.B. IgA-Ak gegen Cardiolipin oder ß2GPI, Ak gegen die Domäne-1 von ß2GPI (aD1) oder gegen Phosphatidylserin und Prothrombin (aPS/PT). Sie werden häufig als „non-criteria“-APL-Ak bezeichnet. Ob eine Testung auf diese Antikörperentitäten über die klassische APL-Diagnostik hinaus mit einem klinischen Zusatznutzen verbunden ist, ist nicht hinreichend untersucht [437].

In einer Metaanalyse wiesen 6% der infertilen Frauen klassische APL-Ak und 3%. „non-criteria“-APL-Ak auf im Vergleich zu 1% bzw. 2% bei gesunden Kontrollen [446]. Eine routinemäßige Testung auf diese APL-Ak kann aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht empfohlen werden.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

3.8.1.4 Therapie eines APS in der Schwangerschaft

APS-Patient:innen mit thrombotischer Manifestation werden in der Regel nach dem ersten Thromboseereignis zeitlich unbefristet mit Vitamin-K-Antagonisten oder DOAK therapeutisch antikoaguliert. Da die verfügbaren oralen Substanzen plazentagängig sind, erfolgt präkonzeptionell oder spätestens mit einem positiven Schwangerschaftstest eine Umsetzung auf NMH in therapeutischer Dosierung (z.B. Dalteparin 1 x 200 IE/kg oder 2 x 100 IE/kg, Tinzaparin 1 x 175 IE/kg oder Enoxaparin 2 x 100 IE/kg oder 1 x 150 IE/kg s.c.). Zusätzlich wird schwangerschaftsbegleitend Acetylsalicylsäure in einer täglichen Dosierung von 75-150 mg („low-dose aspirin“, LDA) gegeben zur Senkung des Risikos für APL-assoziierte geburtshilfliche Komplikationen.

Bei gesichertem OAPS ohne thrombotische Manifestation hat sich die Gabe von NMH in Hochrisikoprophylaxedosis (z.B. Dalteparin 1 x 5.000 IE, Tinzaparin 1 x 4.500 IE oder Enoxaparin 1 x 4.000 IE täglich s.c.) und LDA als effektiv zur Prävention von geburtshilflichen Komplikationen und zur Primärprophylaxe thrombotischer Komplikationen in der Schwangerschaft erwiesen [447,448].

Mit NMH und LDA lässt sich eine LGR von etwa 70% erreichen [449]. Die NMH-Therapie wird dabei für mindestens 6 Wochen nach der Entbindung fortgesetzt zur Senkung des postpartal erhöhten VTE-Risikos [447,450,451].

Eine Therapieeskalation wird häufig in Betracht gezogen für Frauen mit OAPS, bei denen trotz Therapie mit NMH und LDA weiterhin Schwangerschaftskomplikationen auftreten. In Kohortenstudien wurde über eine höhere LGR und eine geringere Rate an APL-assoziierten Schwangerschaftskomplikationen unter Hydroxychloroquin (6mg/kg KG/Tag,bis zu 400mg täglich) berichtet [443,452-454]. Die Ergebnisse prospektiv randomisiert-kontrollierter Studien stehen allerdings noch aus [452,455,456]. In einzelnen Studien konnte bei dieser Patientiennengruppe durch die Behandlung mit niedrig-dosierte Glucocorticoiden bzw. intravenösen Immunglobulinen eine Verbesserung der LGR beobachtet werden [457-459]. Hier sind weitere Studien abzuwarten.

3.8.1.5 Vorgehen bei Vorliegen von APL-Ak in der Schwangerschaft

Bei Frauen mit APL-Ak ohne klinische Manifestationen eines APS sollte ebenfalls ein erhöhtes Risiko für geburtshilfliche und thrombotische Komplikationen in Betracht gezogen werden. Diese Frauen sollten im Schwangerschaftsverlauf engmaschig überwacht werden im Hinblick auf die Entwicklung einer Hypertonie, einer Proteinurie, einer Plazentainsuffizienz und/oder einer IUGR.

Liegen eine Tripelpositivität, Lupusantikoagulanzien oder sogenannte „non-criteria“-Manifestationen vor, ist aufgrund des erhöhten schwangerschaftsassoziierten VTE-Risikos eine medikamentöse Prophylaxe mit NMH zumindest für die ersten 6 Wochen postpartal zu empfehlen und bei zusätzlichen Risikofaktoren (z.B. Z.n.

vorausgegangener VTE, Adipositas, Alter > 35 Jahre, Immobilisierung) auch während der Schwangerschaft [450].

3.8.1.6 Spezielle Aspekte bei MAR

Auch wenn prospektive randomisiert-kontrollierte Studiendaten zum Umgang mit APL-Ak-positiven Frauen im Kontext mit MAR fehlen, sollte eine medikamentöse Thromboseprophylaxe für Frauen mit gesichertem OAPS oder TAPS durchgeführt werden.

Bei APL-Ak-positiven Frauen ohne klinische APS-Manifestationen sollte eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen, um anhand von APL-Ak-Profil und ggf. zusätzlichen Risikofaktoren über Maßnahmen zur Thromboseprophylaxe während der MAR zu entscheiden.

Bei Frauen mit gesichertem TAPS und vorbestehender therapeutischer Antikoagulation mit VKA, DOAK oder NMH sollte diese fortgeführt und im Falle einer MAR unter Berücksichtigung der Eliminationshalbwertszeit der verwendeten Substanz temporär vor der Follikelpunktion pausiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E51	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Frauen mit Vorliegen von klinischen Kriterien eines OAPS oder einer venösen/arteriellen Thrombose in der Anamnese soll eine APL-Ak Testung erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E52	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Verdacht auf APS soll keine Testung von weiteren, nicht in Tabelle 11 genannten APL-Ak erfolgen.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E53	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit gesichertem TAPS und vorbestehender oraler Antikoagulation sollen ab positivem Schwangerschaftstest die orale Antikoagulation beenden und NMH in therapeutischer Dosierung sowie LDA während der Schwangerschaft erhalten. LDA soll präpartal spätestens in der 36+0 SSW beendet, die NMH-Therapie soll bis zur psotpartalen Rückumstellung auf eine orale Antikoagulation beibehalten werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E54	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit gesichertem OAPS sollen bei positivem Schwangerschaftstest NMH in Hochrisikoprophylaxedosis und LDA während der Schwangerschaft erhalten. Die LDA Therapie wird mit 36+0 SSW beendet, die NMH Behandlung soll postpartal für mindestens 6 Wochen fortgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E55	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit persistierenden APL-Ak ohne klinische APS sollen postpartal für mindestens 6 Wochen eine medikamentöse VTE-Prophylaxe mit NMH erhalten. Bei Vorliegen zusätzlicher Risikofaktoren (z.B. Immobilisation, Übergewicht) sollte die Antikoagulation bereits in der Schwangerschaft erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E56	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Bei Frauen mit persistierenden APL-Ak ohne klinische APS und Triplepositivität, Nachweis von LA oder „non-criteria"-Manifestationen bzw. weiteren VTE-Risikofaktoren sollte eine schwangerschaftsbegleitende NMH in Hochrisiko-Prophylaxedosis erhalten.

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E57	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Asymptomatische Frauen mit persistierenden APL-Ak sollen schwangerschaftsbegleitend kein LDA oder Hydroxychloroquin erhalten.	

3.8.2 Lupus erythematodes

3.8.2.1 Diagnostik bei SLE

Ein SLE wird anhand der 2019 veröffentlichten Kriterien der European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)/American College of Rheumatology (ACR) diagnostiziert [460]. Ein möglicher Kinderwunsch sollte so früh wie möglich mit SLE/APS-Patientinnen angesprochen werden, da bei einigen (insbesondere nach Anwendung von Alkylantien) eine eingeschränkte Ovarreserve vorliegt [461,462]. Im Falle eines späteren Kinderwunsches sollte daher die Möglichkeit der Fertilitätsprotektion vor einer Alkylantientherapie angesprochen werden (siehe auch S2k-AWMF Leitlinie Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, AWMF Registernummer: 015 - 082).

Die interdisziplinäre präkonzeptionelle Diagnostik und Beratung sollte die Krankheitsaktivität und Organbeteiligung, aber auch Nebenwirkungen erfassen, die einen Einfluss auf die Schwangerschaft nehmen. Neben einer Untersuchung der APL-Ak sollte eine erweiterte Labordiagnostik zur Einschätzung der Krankheitsaktivität erfolgen.

Die hier zusammengefassten Empfehlungen bezüglich der Therapie von Patientinnen mit SLE beziehen sich auf die der EULAR-Empfehlungen von 2017 zum Umgang mit Familienplanung, MAR, Schwangerschaft und Menopause [451].

Grundsätzlich besteht bei Patientinnen mit einem SLE ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen wie (Früh-) Abort, Plazentainsuffizienz, SGA und Totgeburten. Frauen mit SLE haben zudem ein erhöhtes Risiko für Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie bzw. Eklampsie und das hemolysis, elevated liver enzyme levels, low platelet count (HELLP) Syndrom). Eine Schwangerschaft sollte daher erst nach einer stabilen/inaktiven Krankheitsperiode von 6 Monaten angestrebt werden, da im Falle

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

eines aktiven SLE zum Zeitpunkt der Konzeption die Wahrscheinlichkeit für Schwangerschaftskomplikationen erhöht ist [463,464].

Die PROMISSE-Studie (Predictors of Regnancy Outcome: bioMarker In antiphospholipid antibody Syndrome and Systemic lupus Erythematosus) zeigte, dass Patientinnen mit geringer, stabiler Krankheitsaktivität ein geringes Risiko für fetale und mütterliche Komplikationen haben [465]. Prädiktive Faktoren für ungünstige Verläufe sind mütterliche Krankheitsschübe, eine höhere Krankheitsaktivität und ein geringerer Anstieg des C3-Spiegels im späteren Verlauf der Schwangerschaft [466].

Im Falle einer erhöhten Krankheitsaktivität bei SLE sollte von einer Schwangerschaft abgeraten und ggf. nach erfolgreicher Stabilisierung nach ca. 6 Monaten reevaluiert werden (Tab. 12).

Tabelle 12: präkonzeptionelle Beratung von SLE/APS Patientinnen [451]

	Krankheitsbedingte Faktoren	Allgemeine Risikofaktoren
Krankengeschichte /klinische Untersuchung	SLE Aktivität/Schübe (in den letzten 6-12 Monaten oder bei Konzeption) Lupusnephritis (anamnestisch oder aktiv) Organversagen im Endstadium und assoziierte Komorbiditäten (z.B.Hypertonie) Frühere negative Schwangerschaftsausgänge Frühere thromboembolische Komplikationen	Alter der Mutter Adipositas Diabetes mellitus Hypertonie Schilddrüsendysfunktionen Nikotin-und Alkoholkonsum Impfungen (bei negativer Serologie mögliche Impfungen vor einer Schwangerschaft abwägen (i.e., Röteln)
Laborparameter	Blutbild, Serum Kreatinin, Harnstatus, Serum C3/C4, anti-dsDNA Titer aPL Profil (Lupus Antikoagulanz, Anticardiolipin Antikörper, Anti-ß2-GPI Antikörper) Anti-SS-A(Ro)/La(SSB) Antikörper	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Tabelle 13: Risikostratifizierung bei SLE und Kinderwunsch [467]

Situationen in denen Schwangerschaften ein inakzeptables maternales Risiko darstellen	
Gegen eine Schwangerschaft beraten	Schwere Niereninsuffizienz
	Schwere pulmonal-arterielle Hypertonie
	Schwere restriktive Lungenerkrankung
	Frühere schwere Präeklampsie/HELLP-Syndrom trotz low-dose Asprin und Heparin
Schwangerschaft aufschieben	Schwerer SLE-Schub in den letzten 6 Monaten
	Bedarf von ≥ 10 mg Prednisolon pro Tag
	Komplexe Immunsuppression (z.B. Rituximab)
	Unkontrollierte Hypertonie
	Aktive Lupus-Nephritis
	Hirninfarkt in den letzten 6 Monaten

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E58	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei SLE soll eine präkonzeptionelle interdisziplinäre Betreuung mit Bestimmung des Antikörperstatus, der Krankheitsaktivität, der Komorbiditäten sowie des aktuellen Behandlungsschemas erfolgen.	

MAR bei SLE

Anhand von wenigen Beobachtungsstudien konnte bislang die Sicherheit und Effektivität einer MAR bei SLE-Patientinnen überprüft werden [468,469]. Insbesondere die SSR nach MAR ist mit bis zu 30 % vergleichbar mit der Allgemeinbevölkerung. Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, dass unter MAR ein erhöhtes Risiko für Schübe bei SLE auftreten kann (8-31%) insbesondere bei OHSS oder Vorliegen prothrombotischer Risikofaktoren [470,471]. Anhand des individuellen Risikoprofils (inaktiver/aktiver Krankheitsverlauf, Höhe der APL AK, bisherige Thromboembolien) kann während der MAR eine prophylaktische Therapie mit NMH und ASS begonnen werden. Dabei sollte die Dosis so gewählt werden, wie sie auch im weiteren Verlauf der Schwangerschaft fortgesetzt wird und am Tag der Follikelpunktion pausiert werden.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Therapie bei SLE und MAR bzw. Schwangerschaft

Cyclophosphamid, MMF und MTX sind teratogen und müssen vor einer Konzeption abgesetzt werden, sichere Therapieschemata beinhalten Chloroquin, Azathioprin, Cyclosporin, Tacrolimus und i.v.Immunglobuline [467]. Cyclophosphamid kann bei lebensbedrohlichen Zuständen im zweiten oder dritten Trimenon in Betracht gezogen werden. Nach den Empfehlungen der British Society for Rheumatology (BSR) kann Cyclophosphamid bei schweren (lebens- oder organbedrohenden) mütterlichen Erkrankungen zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft verabreicht werden [472].

3.8.3 Weitere Immunologische Erkrankungen

3.8.3.1 Rheumatoide Arthritis (RA)

Diagnostik bei RA

Die Diagnostik erfolgt klinisch anhand der Klassifikationskriterien der American College of Rheumatology/European League Against Rheumatology (ACR/EULAR) aus dem Jahr 2010 [473]. Allerdings erfüllen viele Patientinnen mit RA diese Kriterien nicht in den frühen Stadien der Erkrankung und können dennoch von einer Behandlung profitieren. Bei vielen Frauen mit RA verbessern sich die Krankheitssymptome mit Eintreten einer Schwangerschaft.

Frauen mit RA haben möglicherweise eine reduzierte Ovarreserve, allerdings liegen hierzu bislang nur wenige und widersprüchliche Daten vor. So konnte eine Studie mit 72 RA Patientinnen im Vergleich zu gesunden Kontrollen ähnliche AMH-Werte zeigen [474] während eine weitere mit 33 Patientinnen verringerte Werte aufwies [475]. Daher sollte bei Frauen mit RA im fertilen Alter eine Abklärung der Ovarreserve anhand des antralen Follikelcount und der Bestimmung des FSH erfolgen [476].

MAR bei RA

Hinsichtlich der Sicherheit und Erfolgsrate einer MAR bei RA gibt es nur wenige Daten. Eine dänische Kohortenstudie ermittelte eine reduzierte adjustierte OR (0,78 (95% CI 0,65 bis 0,92)) für eine Lebendgeburt pro Embryotransfer bei Frauen mit RA im Vergleich zu Gesunden [477].

Therapie bei RA und MAR bzw. Schwangerschaft

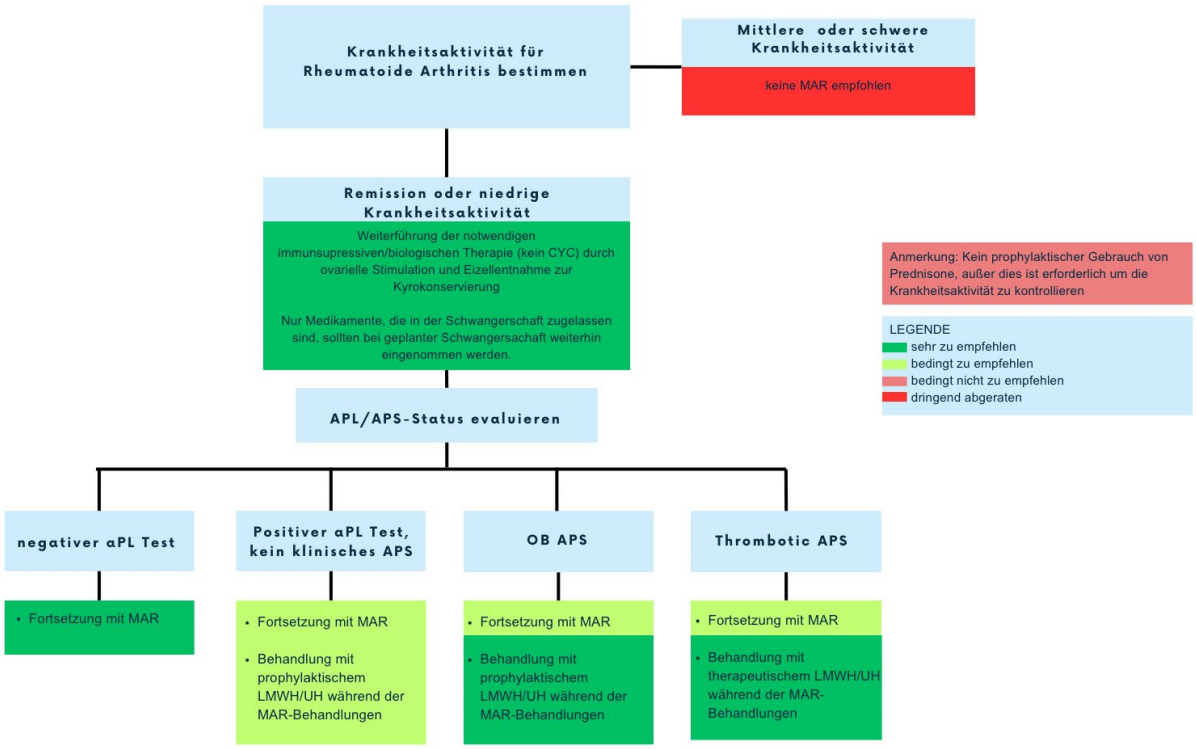
Im Rahmen einer interdisziplinären Abklärung sollte bereits präkonzeptionell eine Therapieumstellung auf Medikamente erfolgen, die in der Schwangerschaft zugelassen sind. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass möglichst keine/ geringe Auswirkung auf die Eizellreserve bzw. den Feten bei ausreichender antirheumatischer Wirksamkeit

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

auftreten. Glucocorticoide sollten in der geringsten Dosierung angewandt werden. NSAID und TNF-alpha-Inhibitoren können während der Konzeptionsperiode und bis zur 32. SSW angewandt werden, TNF-alpha-Inhibitoren bei strenger Indikationsstellung auch bis zum Ende der Schwangerschaft [478-481].

Wie von der ACR empfohlen, sollen Patientinnen mit RA vor MAR eine Evaluation des APL-Ak Status erhalten (siehe Abb. 7). Abhängig vom Ergebnis kann die MAR bei negativem aPL Test begonnen/fortgesetzt werden bzw. bei positivem Test oder Vorliegen eines OAPS bzw. TAPS eine antikoagulatorische Behandlung begonnen werden (siehe auch Abschnitt zu APS bzw. Abb 7). Zudem sollte präkonzeptionell eine Bestimmung von Anti-Ro/SSA- und Anti-La/SSB-Antikörper erfolgen, da diese das Risiko für einen AV-Block bzw. neonatalen Lupus erhöhen [482].

Abbildung 7: Vorgehen bei RA und Kinderwunsch



Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E59	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Patientinnen mit RA soll eine Bestimmung der APL-Ak sowie Anti-Ro/SSA- und Anti-La/SSB-Antikörper erfolgen.	

3.8.3.2 Chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED)

Diagnostik bei CED

Die Diagnose von chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) basiert auf klinischen, labortechnischen, endoskopischen und radiologischen Befunden. Im Falle einer Colitis ulcerosa werden chronischer Durchfall über mehr als vier Wochen, aktive Entzündungsherde bei der Endoskopie sowie chronische Veränderungen in der Colonbiopsie nachgewiesen.

Ein Morbus Crohn wird anhand von klinischen und pathomorphologischen Kriterien (durch eine Ileokoloskopie mit Stufenbiopsien) und umfasst desweiteren den Nachweis von fäkalem Calprotectin erkannt (AWMF S3 Leiltinie Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn, 021 - 004) [483].

Die ESHRE Leitlinie empfiehlt bei Frauen mit idiopathischer Infertilität die Abklärung einer Zöliakie aufgrund einer 5-fachen Risikoerhöhung in diesem Kollektiv [484].

Patientinnen mit einer unter Therapie befindlichen CED haben im Vergleich zur gesunden Normalbevölkerung keine eingeschränkte Fertilität [485,486]. Eine aktive Entzündung bei Patientinnen mit M. Crohn und Colitis ulcerosa kann sich selten auch auf die Tuben ausbreiten und somit zu einer Infertilität beitragen [487-489].

MAR bei CED

Eine dänische Kohortenstudie zeigte, dass Patientinnen mit Colitis ulcerosa eine geringere SSR nach MAR im Vergleich zu Gesunden aufwiesen (OR 0.73 95% CI, 0.58-0.92). Dies galt auch für M. Crohn-Patientinnen, welche vor einer MAR eine Operation erhielten (OR 0.51, 95% CI 0.29-0.91) [490]. Da Frauen mit einer aktiven CED zum Konzeptionszeitpunkt eine erhöhte Krankheitsaktivität während der Schwangerschaft und eine erhöhte Frühgeburtenrate haben, sollte eine MAR zu einem Zeitpunkt erfolgen, an dem sich die Krankheit in Remission befindet [491]. Bei bis zu einem Drittel der Patientinnen mit CED, die vor der Schwangerschaft in Remission waren, kommt es jedoch während der Schwangerschaft zu Krankheitsschüben [492].

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Therapie bei CED

Frauen mit CED sollten versuchen, zu einem Zeitpunkt schwanger zu werden, zu dem die Krankheit in Remission ist. Bei Patientinnen, die zum Zeitpunkt der Empfängnis aktiv erkrankt sind, ist die Wahrscheinlichkeit höher, dass die Krankheit auch während der Schwangerschaft aktiv bleibt [493]. Bei schwangeren Patientinnen mit CED besteht ein erhöhtes Risiko für Blutungen in der Schwangerschaft, Kinder mit niedrigem Geburtsgewicht und Frühgeburten. Die Medikation vor und während der Schwangerschaft soll interdisziplinär abgestimmt werden. Niedrig dosiertes Aspirin (81 bis 162 mg), das ab der 12. bis 16. SSW verabreicht wird, verringert nachweislich das Risiko einer Präeklampsie bei Risikopatientinnen [494].

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E60	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Patientinnen mit CED soll eine MAR erst dann erfolgen, wenn die Erkrankung in Remission ist.	

3.8.3.3 Multiple Sklerose (MS)

Diagnostik bei MS

Multiple sclerose wird vorwiegend klinisch diagnostiziert und sollte dann vermutet werden, wenn das klinische Bild auf eine fokale oder multifokale Demyelinisierung des zentralen Nervensystems (z.B. Nervus opticus Neuritis, Rückenmarkssyndrom) hindeutet. Hierzu werden die McDonald Kriterien angewendet. Entsprechende MS-typische Läsionen werden im MRT detektiert und fließen somit in die Diagnostik mit ein [495].

Die Fertilität von Frauen mit MS ist grundsätzlich nicht eingeschränkt [496]. Die Schwangerschaftsverläufe von Frauen mit MS und Gesunden sind ähnlich. Einschränkungen für die Geburt sollten sich durch die MS nicht ergeben.

MAR bei MS

Einige Studien zeigen, dass durch eine MAR MS Schübe ausgelöst werden können [497-499]. Diesbezüglich sollte eine Aufklärung erfolgen, jedoch lässt sich hiervon keine generelle Kontraindikation für eine MAR ableiten. Die Daten zeigen ebenfalls, dass nicht ein bestimmtes Stimulationsschema für die Schübe verantwortlich gemacht werden kann und auch das Zeitintervall zwischen den Stimulationen keinen Einfluss nimmt. Das bedeutet, dass die Indikation für eine MAR primär von reproduktionsmedizinischen Erwägungen abhängig gemacht werden sollte.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Therapie bei MS

Die meisten Expert:innen empfehlen, die MS mit Hilfe von sog. „Disease Modifying Therapies“ (DMT) präkonzeptionell gut einzustellen und die Behandlung während der Schwangerschaft abzusetzen.

Einige Medikamente, die zur Behandlung von MS eingesetzt werden, sind in der Schwangerschaft kontraindiziert, darunter die meisten oralen Wirkstoffe.

DMTs, die bekanntermaßen teratogen sind (Teriflunomid und Mitoxantron), und andere, die potenziell teratogen sind (Fingolimod, Siponimod und Cladribin), dürfen während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Allerdings kann das Absetzen von DMT zu einer erhöhten intra- und postpartalen Rückfallrate führen, insbesondere bei Natalizumab und Fingolimod.

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E61	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Patientinnen mit Multipler Sklerose sollen darüber aufgeklärt werden, dass eine MAR einen Schub auslösen kann.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E62	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit einer potenziell ovarschädigenden Autoimmunerkrankung soll die Ovarreserve ermittelt und ggf. ein medical freezing für weitere Nachkommen angeboten werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E63	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Die Betreuung von Patientinnen mit rheumatoider Arthritis, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Multipler Sklerose und weiteren (auto-) immunologischen Erkrankungen soll bereits präkonzeptionell in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit erfolgen.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E64	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Vorliegen von Autoimmunerkrankungen wie z.B. CED, MS, RA und SLE soll die Krankheitsaktivität präkonzeptionell bestimmt und mittels präkonzeptioneller Behandlung eine Remission angestrebt werden.	

3.8.4 Unspezifische Autoimmunantikörper

3.8.4.1 Diagnostik

Zu den unspezifischen Autoimmunantikörpern gehören z.B. ANA, Anti-Schilddrüsen-Antikörper (ATA) wie Thyreoglobulin-Antikörper oder Thyreoperoxidase-Antikörper und TPO, Anticardiolipin AK, Anti-Phosphatidyl Serine IgG.

3.8.4.2 MAR und unspezifische Autoimmunantikörper

Chen et al. untersuchten den Antikörperstatus (ACL, ß2GP, ANA, TG und TPO) bei Patientinnen vor einer ersten MAR (n=1720 Frauen, n=1305 IVF, n=415 ICSI). Dabei zeigte sich eine signifikante negative Assoziation zwischen ACL-IgG und IgM sowie ß2GP IgG und dem Schwangerschaftsverlauf. Eine Behandlung mit niedrig dosiertem ASS (50 mg) vor der 2. MAR führte im behandelten Kollektiv zu einer Verbesserung der LGR [500].

In einer anderen Meta-Analyse von 2023 war die klinische SSR und die IR nach MAR bei ANA+-Patientinnen niedriger im Vergleich Kontrollen (30,1% versus 48,4%) [432,501].

Etwa 10% der kinderlosen Paare leiden an einer sog. idiopathischen Infertilität. Bei diesen Patientinnen wurden teilweise unspezifische Autoantikörper ohne klinische oder biologische Kriterien für eine spezifische Autoimmunerkrankung nachgewiesen [10]. Sowohl APL-Ak wie ACL, ß2GP sowie LA als auch ANA treten dabei im Vergleich zur Normalbevölkerung gehäuft auf.

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E65	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Eine Bestimmung von antinukleären Autoantikörpern soll nicht erfolgen.	

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

3.8.5 Präkonzeptionelle Abklärung des Impfstatus

Ein Impfschutz in der Schwangerschaft soll mütterlichen Erkrankungen mit potenzieller vertikaler Transmission auf den Fetus sowie intrauterinen Infektionen vorbeugen bzw. dem Neugeborenen eine passive Immunität gewährleisten [502-504]. Lebendimpfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen sind in der Schwangerschaft kontraindiziert. Dennoch ist bei einer versehentlichen intrapartalen Anwendung bzw. im Falle eines Schwangerschaftseintritts kurz nach einer Impfung kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch gegeben [505].

Totimpfstoffe wie z.B. gegen Diphtherie, Tetanus, Influenza, Hepatitis A und B sowie Pertussis können vor und während einer Schwangerschaft angewendet werden.

Im ersten Trimenon sollten allerdings nur dringend notwendige Impfungen erfolgen, da in dieser Zeit häufiger Spontanaborte auftreten, welche dann von der Patientin ggf. mit der Impfung in Zusammenhang gebracht werden [506].

Anhand des WHO Dokuments „Internationale Bescheinigungen über Impfungen und Impfbuch“ kann der aktuelle Impfstatus der Patientin überprüft werden. Für Patientinnen, welche über kein Impfbuch verfügen, sollte ein neues ausgestellt und die bereits durchgeführten Grundimmunisierungen eingetragen bzw. ergänzt werden. Der Lebenspartner sollte ebenso über einen ausreichenden Impfschutz verfügen.

In Österreich steht mittlerweile ein elektronischer Impfpass zur Verfügung. In Deutschland ist der elektronische Impfpass ab 2025 in der elektronischen Patientenakte vorgesehen. In der Schweiz sind die Impfdaten im elektronischen Patientendossier hinterlegt.

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E66	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Der Impfstatus der Patientin soll anhand des (elektronischen) Impfpasses/ Impfbuches überprüft werden, gegebenenfalls sollte ein Impfbuch angelegt werden.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Tabelle 14: Gemäß der Ständigen Impfkommission (STIKO), dem Österreichischen Impfplan und dem Schweizer Impfplans werden folgende Impfungen vor bzw. ggf. in der Schwangerschaft empfohlen.

	STIKO	Österreichischer Impfplan	Schweizerischer Impfplan
Pertussis, Tetanus, Diphterie, Polio	Auffrischung unabhängig vom bisherigen Impfstatus im 3. Trimenon, bei Risiko im 2. Trimenon	Auffrischung unabhängig vom bisherigen Impfstatus im 2. Trimenon	Auffrischung unabhängig vom bisherigen Impfstatus im 2. Trimenon
(SARS COV2):	Im 2. Trimenon, wenn noch keine Impfung erfolgt ist.	im Herbst mit mRNA-Impfstoff	
Pneumokokken	nicht notwendig, außer bei Risikopersonen indiziert	nicht notwendig, außer bei Risikopersonen indiziert	
Influenza	ab 2. Trimenon, bei Grunderkrankung im 1. Trimenon, saisonal bei jeder Schwangerschaft	ab 2. Trimenon, beim Bevorstehen einer Grippewelle bereits im 1. Trimenon	ab 1. Trimenon)
RSV		4-8 Wochen vor dem Geburtstermin, wenn der Geburtstermin zwischen Oktober und März liegt	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

MPox	Nicht indiziert, außer bei einer Reise, bei der diese Impfung benötigt wird.		Nicht indiziert, außer bei einer Reise, bei der diese Impfung benötigt wird.			
Varizellen	Seronegative Frauen mit Kinderwunsch sollten eine 2-malige Varizellen-Impfung erhalten.	Eine Impfung während der Schwangerschaft ist aufgrund des Lebendimpfstoffes kontraindiziert.	Seronegative Frauen mit Kinderwunsch sollten eine 2-malige Varizellen-Impfung erhalten. Der Mindestabstand zur Konzeption sollte 1 Monat betragen.	Eine Impfung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.	Dokumentiert durchgemachte Krankheit, Immunität (IgG) oder zwei dokumentierte Impfungen.	Eine Impfung während der Schwangerschaft ist kontraindiziert.
Hepatitis A	nicht notwendig, außer bei Risikopatienten, Schwangerschaft stellt aber keine Kontraindikation dar.		nicht notwendig, außer bei Risikopatienten, Schwangerschaft stellt aber keine Kontraindikation dar.		nicht notwendig, außer bei Risikopatienten, Schwangerschaft stellt aber keine Kontraindikation dar.	
Hepatitis B	Erneute Auffrischung nicht notwendig, außer bei Risikopatienten, Schwangerschaft stellt aber keine Kontraindikation dar		Erneute Auffrischung nicht notwendig, außer bei Risikopatienten, Schwangerschaft stellt aber keine Kontraindikation dar		Erneute Auffrischung nicht notwendig, außer es besteht ein erhöhtes Expositionsrisiko.	
Meningokokken	Nicht extra indiziert		Nicht extra indiziert		Nicht extra indiziert	
Masern Mumps Röteln	Zweimalige Impfung	Eine Impfung während der	Zweimalige Impfung sollte	Eine Impfung während der	Mindestens 2 dokumentierte	Eine Impfung während der

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

	sollte bei Frauen im reproduktiven Alter vorhanden sein.	Schwangerschaft ist aufgrund des Lebendimpfstoffes kontraindiziert.	bei Frauen im reproduktiven Alter vorhanden sein. Der Abstand der verabreichten letzten Impfdosis zur Konzeption sollte mindestens 1 Monat betragen.	Schwangerschaft ist aufgrund des Lebendimpfstoffes kontraindiziert.	Impfdosen, bei Fehlen nachzuholen und zu dokumentieren.	Schwangerschaft ist aufgrund des Lebendimpfstoffes kontraindiziert.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Masern-Mumps-Röteln (MMR)

Frauen im reproduktiven Alter sollten über zwei Rötelnimpfungen verfügen. Bei nur einer dokumentierten Impfung sollte noch einmal eine MMR-Impfung (Lebendimpfstoff) verabreicht werden. Ist keine Impfung dokumentiert, sollten zwei MMR-Impfungen im Abstand von 4 Wochen gegeben werden.

Varizellen

Frauen im reproduktiven Alter sollten gemäß ESA-Richtlinie auf Varizellen-Antikörper untersucht werden [507]. Frauen mit Kinderwunsch ohne Immunstatus (seronegativ) sollten zwei Varizellen-Impfungen (Lebendimpfstoff) im Mindestabstand von 4 Wochen erhalten [508]. Frauen mit nur einer Impfung sollten unabhängig vom Varizellen-IgG noch eine Dosis des Varizellen-Impfstoffs erhalten (siehe S2k Leitlinie „Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen“ AWMF Registernummer 093 – 001) [509].

Konsensbasierte Empfehlung 3.8.E67	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Die Röteln- und Varizellen-Immunität soll abgeklärt und eine Impfung bei fehlendem Impfschutz empfohlen werden.	

Influenza

Influenza ist eine hoch infektiöse Erkrankung der Atemwege, die vor allem bei Schwangeren sowie Neugeborenen ein Gesundheitsrisiko darstellt [510,511]. Daher sollte bereits präkonzeptionell eine Impfung erfolgen bzw. sollten alle ungeimpften Schwangere ab dem 2. Trimenon eine Impfung mit dem saisonalen Impfstoff erhalten [508].

Tetanus-Diphterie-Pertussis-Poliomyelitis

Bei ungeimpften Erwachsenen bzw. Erwachsenen mit unklarem Impfstatus sollten Impfungen gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis und Poliomyelitis durchgeführt werden [508,512]. Unabhängig vom Impfstatus soll die Impfung in der Schwangerschaft (2-3. Trimenon) angewandt werden.

Darüber hinaus gehende Impfungen mit Totimpfstoff wie z.B. gegen Pneumokokken, Hepatitis A/B und Meningokokken sollten in Abhängigkeit des Vorliegens einer Grunderkrankung bzw. Risikokonstellation oder geplanten Auslandsaufenthalten erfolgen [4,513,514].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

3.9 Besondere Aspekte bei anamnestisch onkologischer Erkrankung im Kindes-, Jugend- und Erwachsenenalter

Nach aktuellen Schätzungen gibt es weltweit mehrere Millionen ehemals an Krebs Erkrankte unter 40 Jahren, so wird allein für die USA die Zahl auf über 640000 Personen geschätzt [515]. Es wird davon ausgegangen, dass 20-30% aller Malignome bei Frauen vor dem 45. Lebensjahr eintreten [516]. Während die Überlebensrate ganz im Allgemeinen von Malignomart und Tumorstadium abhängt, ist davon auszugehen, dass durch sich verbessernde lokale und systemische Therapieoptionen die Überlebensraten weiter ansteigen werden.

Dies gilt insbesondere für im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter an Krebs erkrankte Personen, eine Kohorte also, deren Familienplanung potenziell noch nicht abgeschlossen ist [515,517,518].

Es sind jedoch eben diese potenziell lebensrettenden Therapien – Operation, Strahlentherapie und Chemotherapie – die die Fertilität dauerhaft beeinträchtigen können. Das Ausmaß der möglichen Organ-Beeinträchtigung und damit auch das Risiko für eine mögliche Infertilität hängt sowohl vom Primarius als auch der Art, Kumulativdosis und Kombination cytotoxischer Behandlungen ab [519]. Es wird angenommen, dass mehr als 50% der Patient:innen mit Krebserkrankung im Kindes- und Jugendalter im späteren Leben an gonaden- oder fertilitätsbetreffenden Spätfolgen leiden [520].

Es ist daher internationaler Konsens, dass Krebspatient:innen auch über das Risiko einer Infertilität durch therapiebedingte Nebenwirkungen sowie Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion vor Beginn der onkologischen Therapie aufgeklärt werden sollen [521,522]. Hierdurch soll den Krebspatient:innen die Möglichkeit eröffnet werden, nach überstandener maligner Erkrankung einen Kinderwunsch zu realisieren. Die verschiedenen Möglichkeiten der Fertilitätsprotektion sind dabei nicht Thema dieser Leitlinie. Hier wird auf die AWMF-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ (Registernummer 015-082) verwiesen.

Da im Z.n. einer onkologischen Erkrankung ungeklärte Fragen in Hinblick auf die zukünftige Fertilität bei anamnestisch an Krebs Erkrankten die Lebensqualität signifikant beeinträchtigen und sich auch psychisch belastend auswirken können, ist eine fachkundige und ggf. interdisziplinäre Beratung zu fordern. Hierzu sollten bei Bedarf auch Expert:innen benachbarter Fachdisziplinen (z.B. Onkolog:innen, Strahlentherapeut:innen, Humangenetiker:innen, Psycholog:innen, etc.) – idealerweise vor Eintritt einer Schwangerschaft - herangezogen werden [523,524].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E68	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Patient:innen mit anamnestischer onkologischer Erkrankung und Kinderwunsch soll eine interdisziplinäre Beratung erfolgen.	

Sofern nach behandelter maligner Erkrankung ein Kinderwunsch besteht, sind dabei prinzipiell vier Fragen zu beachten:

- Wie ist die generelle Prognose der malignen Erkrankung?
- Wie beeinflussen eine ovarielle Stimulation und eine hierdurch angestrebte Schwangerschaft den Verlauf der malignen Erkrankung? Diese Frage stellt sich insbesondere für östrogenabhängige Malignome, wie z.B. Mamma- und Endometriumkarzinome.
- Welche Folgen (Risiken) hat die durchgemachte maligne Erkrankung für die angestrebte Schwangerschaft, z.B. aufgrund von therapiebedingten Nebenwirkungen?
- Ist eine Spontankonzeption möglich, oder sind reproduktionsmedizinische Maßnahmen notwendig?

3.9.1 Bedeutung einer Schwangerschaft für die maligne Grunderkrankung

Auch wenn Fallberichte über nach reproduktionsmedizinischen Maßnahmen eingetretene und ausgetragene Schwangerschaften bei Frauen mit metastasierter Grunderkrankung und laufender Therapie vorliegen, so ist gerade bei distant metastasierten Malignomen eine Berücksichtigung der individuellen Konstellation besonders bedeutsam [525]. Insbesondere, wenn eine Schwangerschaft durch reproduktionsmedizinische Maßnahmen herbeigeführt werden soll, sind Fragen nach dem Allgemeinzustand der Patientin, ihrer Lebenserwartung und der ggf. vorhandenen Notwendigkeit des Abbruchs einer laufenden antineoplastischen Erhaltungstherapie (z.B. wegen Teratogenität) im Vorfeld zu beantworten. In der Regel dürfte daher bei einer distant metastasierten Erkrankung die Indikation für reproduktionsmedizinische Maßnahmen, wenn überhaupt, nur sehr zurückhaltend gestellt werden. Insbesondere in einem palliativen Setting müssen auch die Risiken des Auftretens plazentarer sowie kindlicher Metastasen berücksichtigt werden [516,526].

Der Allgemeinzustand der Patientin, die Lebenserwartung, die ggf. vorhandene Notwendigkeit der Umstellung einer Erhaltungstherapie sowie die mögliche Beeinflussung der Prognose der Grunderkrankung sollen durch eine ovarielle

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Stimulation und ggf. Schwangerschaft in die Überlegungen ebenso einbezogen werden wie Stellungnahmen benachbarter Falldisziplinen zu spezifischen onkologischen Erkrankungsformen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E69	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit distant metastasierter onkologischer Erkrankung und Kinderwunsch soll ausschließlich auf Basis einer interdisziplinären Einzelfallentscheidung eine reproduktionsmedizinische Behandlung erfolgen.	

Bei nicht metastasierten Malignomen stellt sich die Frage, inwieweit durch eine Schwangerschaft das Rezidivrisiko erhöht wird. Es liegen Hinweise vor, dass sich eine Schwangerschaft prognostisch ungünstig auf den Krankheitsverlauf von Gliomen auswirkt [527,528]. Ebenso wurden beispielsweise auf Weichgewebssarkomen FSH- und auf Melanomen Östrogen- sowie Progesteron-Rezeptoren detektiert, deren Bedeutung in Bezug auf eine Kinderwunschbehandlung aktuell noch ungeklärt ist [529] [530]. Es liegen Metaanalysen vor, die ein erhöhtes Risiko für eine de novo Entstehung von Karzinomen von Brust, Colon und Cervix nach einer ovariellen Stimulationsbehandlung verneinen, die Datenlage für das Auftreten von Melanomen und Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) unklar ist und eine erhöhte Inzidenz nach Kinderwunschbehandlung für das Auftreten von ovariellen Borderline-Tumoren sowie Ovar- und Schilddrüsenmalignomen zum Teil kontrovers diskutiert wird [528,531,532].

Die Datenlage ist in Hinblick auf das Rezidivrisiko unter einer reproduktionsmedizinischen Maßnahme nach anamnestisch spezifischem Malignom (wie NHL und Melanom) nicht als ausreichend zu betrachten.

Auch für anamnestische Ovartumoren (Malignom, Borderline) liegen keine als ausreichend zu betrachtenden Daten vor: So ist das allgemeine Rezidivrisiko nach organerhaltend therapierten (z.B. einseitig adnexektomierten), Borderline-Tumoren und frühen Stadien invasiver Ovarialtumore - unabhängig von einer Schwangerschaft – in Abhängigkeit vom histologischen Subtyp als erhöht anzusehen [533]. Es liegen zwar retrospektive Fallsammlungen über Stimulationsbehandlungen nach ovariellen Borderline-Tumoren vor, dennoch kann ein solches Vorgehen aufgrund der eingeschränkten Datenlage nicht als sicher eingestuft werden [534,535].

Nach rein medikamentös (Gestagenen) behandelten, frühen Endometriumkarzinomen, mit histologisch nachgewiesener Remission könnte ein rascher Schwangerschaftseintritt zur Erfüllung des Kinderwunsches hingegen ratsam sein, da er das Rezidivrisiko zu senken scheint [536-538]. Hier – ebenso wie nach

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

organerhaltender hysteroskopischer Resektion eines Endometrium-Ca‘s im Frühstadium - ist die Datenlage allerdings eher gering [539].

Nach Hormonrezeptor-positivem (HR+), frühem Mammakarzinom wird in der Regel eine anti-endokrine Therapie über mehrere Jahre durchgeführt, welche der Erfüllung eines Kinderwunsches entgegenstehen kann. Vor Beginn einer Kinderwunschbehandlung bei Frauen mit anamnestischem (HR+) Mammakarzinom sollte daher eine enge Absprache zwischen behandelndem Gynäko-Onkolog:innen und den Reproduktionsmediziner:innen – über die Mindestdauer der adjuvanten endokrinen Therapie und auch über die Art der Stimulationsbehandlung (u.U. Gabe von Aromatase-Inhibitoren) – erfolgen.

Als weiterer Aspekt sollte das Risiko der ovariellen Metastasierung beachtet werden, sofern prätherapeutisch kryokonserviertes Ovargewebe nach Abschluss der onkologischen Behandlung transplantiert werden soll. Je nach zugrunde liegendem Tumortyp variiert dieses Risiko erheblich (Tab. 15), so dass für einige Tumorentitäten wie Leukämien eine Transplantation zum jetzigen Zeitpunkt nicht als sicher gelten kann [540,541]. Für Einzelheiten sei auf die AWMF-Leitlinie „Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen“ Registernummer 015-082 verwiesen [542].

Tabelle 15: Risiko einer ovariellen Metastasierung abhängig von der primären Tumorentität [542]

Hohes Risiko	**Moderates Risiko**	**Geringes Risiko**
Leukämie Neuroblastom Burkitt Lymphom Ovarialtumore	Mammakarzinom Stadium IV Infiltration lobulärer Subtypen Colonkarzinom Endometriumkarzinom Magenkarzinom Adenokarzinom der Zervix Non-Hodgkin Lymphom Ewing Sarkom	Mammakarzinom Stadium I-III Infiltration duktaler Subtypen Plattenepithelkarzinom der Zervix Hodgkin-Lymphom Osteosarkom Extragenitales Rhabdomyosarkom Wilms Tumor

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E70	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit anamnestischer onkologischer Erkrankung und nun vorgesehener Transplantation von kryokonserviertem Ovargewebe soll eine histologische Untersuchung eines Teils des Gewebes zum Ausschluss ovarieller Metastasen erfolgt sein. Zudem sollen die Patientinnen vor einer Transplantation über das Risiko einer möglichen Metastasen-Übertragung und damit Rezidivinduktion sowie die diesbezüglich begrenzte Datenlage ausführlich aufgeklärt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E71	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine autologe Ovar-Transplantation sollte nur bei bestehendem Kinderwunsch erfolgen. Vor der Transplantation soll auch die andrologische Abklärung des Partners erfolgen. Im Rahmen der Transplantation soll die Eileiterdurchgängigkeit überprüft werden. Die Transplantation soll nach Möglichkeit auf der Seite eines durchgängigen Eileiters erfolgen.	

Da die Aktivitätsspanne des transplantierten Gewebes begrenzt ist, sollte eine Transplantation derzeit nur bei bestehendem Kinderwunsch erfolgen. Die Patientin sollte an ein reproduktionsmedizinisches Zentrum angebunden werden. Bereits bei Entschluss zur Transplantation sollte die andrologische Abklärung der Fertilität erfolgen.

Im Rahmen der Transplantation des ovariellen Kortex sollte eine Überprüfung der Eileiterdurchgängigkeit erfolgen, diese sollte mittels einer Kochsalzlösung durchgeführt werden. 64% der in FertiPROTEKT Netzwerk e.V. registrierten Schwangerschaften nach Transplantation entstehen ohne Einsatz einer künstlichen Befruchtung [543]. Die Transplantation sollte daher auf Seite eines durchgängigen Eileiters erfolgen.

Nach Transplantation des kryokonservierten Ovargewebes kommt es meist innerhalb der ersten 2-4 Monate zu hormonellen Aktivitätszeichen. Um unnötige Belastungen der Patientin zu vermeiden, sollte das folgende Vorgehen angewendet werden: Die Patientin soll sich in den ersten 4 Monaten melden, wenn die Periodenblutung eintritt. Dann sollte eine Hormonbestimmung (E2, LH, FSH, ggf. Progesteron, ggf. AMH) erfolgen. Ist nach

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

4 Monaten keine Blutung eingetreten, sollte sich die Patientin in einem reproduktionsmedizinischen Zentrum zur Untersuchung (s.o.) vorstellen. Ist bei dieser Untersuchung eine Hormonaktivität erkennbar, kann weitere zwei Monate abgewartet werden, ob es zum Eintritt einer Periodenblutung kommt. Wenn nach 8 Monaten keine Aktivität erkennbar ist, sollte die erneute Transplantation von noch vorhandenem Ovarialgewebe erwogen werden [544].

3.9.2 Bedeutung einer malignen Grunderkrankung für eine mögliche Schwangerschaft

In Hinblick auf das innere weibliche Genitale können durch eine vorherige Krebsbehandlung sowohl die Funktionalität der Ovarien als auch des Uterus eingeschränkt sein [545]. Dabei wird einer pelvinen Bestrahlung -da sie sowohl den Uterus als auch die Ovarien zu schädigen vermag- ein höheres Schadenspotential zugeschrieben als einer „nur“ die Gonaden potenziell schädigenden Chemotherapie [545]. Eine reine Fokussierung auf genitale Nebenwirkungen einer onkologischen Behandlung verbietet sich dabei jedoch, da therapiespezifische Funktionseinbußen anderer Organe -z.B. Cardiotoxizität bei Anthracyclinen, Bleomycin-bedingte pulmonale Einschränkungen, renale Kompromittierung sowie das Auftreten von Zweitmalignomen- nach erfolgter onkologischer Behandlung zu beachten sind. Auch können endokrine Nebenwirkungen der Krebstherapie – wie Mangel an Wachstumshormon, primärer oder zentraler Hypothyreodismus, Nebenniereninsuffizienz, Hyperprolaktinämie, Insulinresistenz mit Induktion eines metabolischen Syndroms u. ä. eine beabsichtigte Schwangerschaft negativ beeinflussen [347,546]. Während retrospektive Studien bei Frauen mit anamnestischem Mammakarzinom im Vergleich zu Gleichaltrigen keine erhöhten Raten an Schwangerschaftskomplikationen feststellen konnten, scheint insbesondere eine anamnestische Bestrahlung des kleinen Beckens das Risiko für Fehlgeburten, vorzeitige Wehen und eine fetale Wachstumsrestriktion zu erhöhen [519,547].

Die Rate an genetischen Erkrankungen des Nachwuchses sowie an Fehlbildungen scheint nach anamnestischen Malignom niedrig zu sein –mit möglichen Ausnahmen in Bezug auf das Auftreten von Inguinalhernien bei Kindern von ehemals an ZNS-Tumoren erkrankten Frauen sowie von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten, für die im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöhte Inzidenzen diskutiert werden [548,549]. Das Risiko einer Krebserkrankung bei den Nachkommen erscheint niedrig zu sein, mit Ausnahme bei Nachkommen von denjenigen Frauen, die an einer hereditären Krebserkrankung leiden [519,550]. Da Frauen mit anamnestischen Malignomen sich häufig (>70%) über das Risiko von Krebserkrankungen bei zukünftigen Kindern sorgen [548], sollten spezifische Beratungsangebote in Erwägung gezogen werden. Hierzu muss gemäß nationaler gesetzlicher Regelungen auf qualifizierte Ärzt:innen oder Humangenetiker:innen zurückgegriffen werden. Bei Patientinnen mit anamnestischer onkologischer Erkrankung und eingetretener Schwangerschaft sollen weiterführende, interdisziplinäre Beratungs-

und Behandlungsoptionen sowie eine intensivierte Überwachung der Schwangerschaft niedrigschwellig angeboten werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E72	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patienten mit Hinweis auf eine erbliche Krebsdisposition soll eine genetische Beratung angeboten werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.9.E73	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Patientinnen mit anamnestischer onkologischer Erkrankung sollen krankheitsspezifische Schwangerschaftsrisiken im Vorfeld besprochen werden.	

3.9.3 Notwendigkeit reproduktionsmedizinischer Maßnahmen zum Eintritt einer Schwangerschaft bei anamnestischer Krebserkrankung

Frauen mit onkologischen Erkrankungen in der Eigenanamnese weisen im Vergleich zur Normalbevölkerung erniedrigte SSR und Geburtenraten auf [551].

Die Notwendigkeit für das Zurückgreifen unterstützender reproduktionsmedizinischer Maßnahmen zum Eintritt einer Schwangerschaft ist dabei vom Alter beim Auftreten des Krebses abhängig: Sie ist im Vergleich zu Kindern bei erstmalig als Jugendlichen oder jungen Erwachsenen diagnostizierten Patientinnen höher [552].

So weisen zwar bis zu 70% aller mit einer neoadjuvanten anthracyclin- oder taxanbasierten Chemotherapie behandelten Mammakarzinom Patientinnen im Frühstadium unter 45 Jahren innerhalb von 2 Jahren wieder prämenopausale Werte für Estradiol und FSH auf, der posttherapeutische Verlauf des AMH-Wertes weist jedoch nur in weniger als einem Drittel der Patientinnen eine konstante Fertilitätsreserve auf [553].

Daher sollte für ratsuchende Paare mit Kinderwunsch ein individualisiertes Therapiekonzept auf Grundlage der Stabilität der onkologischen Grunderkrankung, in Abhängigkeit von der Dauer der ungewollten Kinderlosigkeit, den Markern der ovariellen

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Reserve sowie den sonstigen endokrinen, tubaren und andrologischen Befunden erstellt werden.

3.10 Hämostaseologische Faktoren

3.10.1 MAR und Einfluss auf die Hämostase

Die ovarielle Stimulation im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung geht mit einer Aktivierung des Gerinnungssystems und einem etwa 2- bis 4-fach erhöhten Thromboembolie-risiko einher [554,555]. Dabei ist vor allem das Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) erhöht, aber auch arterielle Thromboseereignisse kommen vor [556,557]. Das Thromboembolierisiko ist bei erfolgreichem Behandlungszyklus höher als bei nicht erfolgreichen Zyklen (9,4 vs. 1,3 pro 1000 Schwangerschaften; OR 13,94 (95%-KI 1,41-137,4)) [558]. Thromboembolien sind häufiger nach IVF bzw. ICSI als nach alleiniger Ovulationsinduktion.

Das VTE-Risiko bleibt im gesamten Schwangerschaftsverlauf verglichen mit spontanen Schwangerschaften erhöht; die VTE-Inzidenz ist jedoch im ersten Trimenon nach IVF/ICSI am höchsten. In einer bevölkerungsbasierten Auswertung aus Schweden war das VTE-Risiko nach Transfer frischer Embryonen im 1. Trimenon 9-fach höher als bei spontaner Schwangerschaft (RR 8,96; 95%-KI 6,33-12,67) [559]. Hingegen wurde bei Transfer gefrorener Embryonen kein erhöhtes VTE-Risiko nachgewiesen. Das absolute VTE-Risiko lag bei 1,77 pro 1000 Schwangerschaft nach Transfer frischer Embryonen, bei 0,61 pro 1000 bei Transfer gefrorener Embryonen und bei 0,14 pro 1000 nach natürlicher Empfängnis.

Die Mehrzahl der thrombotischen Ereignisse tritt in Zusammenhang mit einem ovariellen Hyperstimulationssyndrom (OHSS) auf. In einem systematischen Review konnte herausgearbeitet werden, dass dies für 95% aller arteriellen und für 70% aller venösen Thromboembolie-Ereignisse zutrifft [557]. Das VTE-Risiko liegt bei moderatem und schwerem OHSS bei 16,8 pro 1000 Schwangerschaften (OR 99,7; 95%-KI 61,6-161,1 im Vergleich zu Frauen mit spontan eingetretener Schwangerschaft) [560].

Typische Veränderungen der Hämostase bei Hormontherapie im Rahmen der Kinderwunschbehandlung bzw. bei einer eingetretenen Schwangerschaft sind erhöhte Plasmaspiegel von Gerinnungsfaktoren, verminderte Plasmaspiegel physiologischer Gerinnungsinhibitoren und eine Hemmung der Fibrinolyse. Die über eine hormonelle Stimulation angestoßenen Veränderungen ähneln denen einer normalen Schwangerschaft. Es resultiert ein prokoagulatorischer Zustand, der im Hinblick auf das Blutungsrisiko unter der Geburt vorteilhaft ist, aber insbesondere im Verlauf der Schwangerschaft mit einem erhöhten Thromboserisiko einhergeht [554].

Die Rate an VTE-Ereignissen nach IVF bzw. ICSI wird mit 0,1-0,4% pro Behandlungszyklus angegeben [561]. Dies entspricht einer etwa 2- bis 3-fachen relativen Risikoerhöhung im Vergleich zu anderen Schwangerschaften [562]. Die

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

meisten Thrombosen manifestieren sich nach der Follikelstimulation bzw. im ersten Trimenon einer eingetretenen Schwangerschaft [562]. Über ein gehäuftes Vorkommen von Schulter-Armvenenthrombosen wurde berichtet [563]. Ob das VTE-Risiko bei nicht-erfolgreichen Behandlungszyklen ebenfalls erhöht ist, wird kontrovers diskutiert [556].

Bei Frauen mit OHSS scheint eine besonders starke Gerinnungsaktivierung vorzuliegen mit der Konsequenz eines deutlich erhöhten Thromboembolierisikos [564,565]. Bei schwerem OHSS liegt das absolute VTE-Risiko bei etwa 2-4% [566,567]. Das VTE-Risiko scheint beim Transfer kryokonservierter Embryonen allerdings nicht erhöht zu sein [560].

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass in diesem Kapitel ausschließlich das Thema Thrombophilie beleuchtet wird. Das Management von Gerinnungsstörungen, die mit einer Blutungsneigung einhergehen (z.B. Hämophilie, Thrombozythopenie oder -pathie) im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung wird nicht addressiert. Hier wird auf gesonderte Leitlinien zu den einzelnen Krankheitsbildern verwiesen.

Eine hämostaseologische Beratung bzw. enge interdisziplinäre Zusammenarbeit ist bei Krankheitsbildern, die mit einem erhöhten Thrombose- bzw. Blutungsrisiko, auf jeden Fall zu empfehlen.

3.10.2 MAR und hereditäre Thrombophilie

Hereditäre und erworbene Thrombophilien erhöhen das VTE-Risiko in unterschiedlichem Ausmaß. Zu den klassischen hereditären Thrombophilien gehören die Faktor-V-Leiden- und die Prothrombin-G20210A-Variante sowie die angeborenen Mangelzustände der physiologischen Gerinnungsinhibitoren Antithrombin, Protein C und Protein S. Auch eine persistierende Faktor-VIII-Erhöhung, die Blutgruppeneigenschaften A, B und AB oder eine Dysfibrinogenämie erhöhen das VTE-Risiko [568].

Grundsätzlich soll eine Testung auf hereditäre Thrombophilien nur erfolgen, wenn erwartet werden kann, dass die Ergebnisse Einfluss auf die weitere Management-Strategie haben [569]. Dabei ist zu beachten, dass nach Gendiagnostikgesetz (GenDG) eine genetische Analyse nur nach ärztlicher Aufklärung über die Bedeutung und Tragweite der Untersuchung und schriftlicher Einwilligung des Patienten durchgeführt werden darf. Auch soll – insbesondere bei auffälligem Untersuchungsbefund – eine genetische Beratung erfolgen, die nur von Ärzten mit Qualifikation zur fachgebundenen genetischen Beratung durchgeführt werden darf [570].

Bei Frauen mit vorausgegangenen VTE-Ereignissen in der Eigen- oder Familienanamnese und/oder bekannter Thrombophilie soll eine hämostaseologische Abklärung und Beratung angestrebt werden, um in Abhängigkeit von der Vorgeschichte, Komorbiditäten und ggf. weiteren VTE-Risikofaktoren über die Notwendigkeit einer medikamentösen VTE-Prophylaxe unter Östrogentherapie bzw. in einer Schwangerschaft und der sich anschließenden Wochenbettphase zu entscheiden. Auf

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

diese Thematik wird in der vorliegenden Leitlinie allerdings nicht detailliert eingegangen. Wir verweisen für Einzelheiten auf das geburtshilfliche Kapitel der S3-Leitlinie zur „Prophylaxe der venösen Thromboembolie“ (AWMF Registernummer 003 – 001) sowie auf das Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft „Women’s Health“ der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) [569,571].

Auch auf Frauen mit wiederholten Spontanaborten wird in dieser Leitlinie nicht eingegangen. Hierzu wird auf die entsprechenden Kapitel der S2k-Leitlinie (AWMF-Registernummer 015-050) verwiesen [572].

Ob und inwieweit eine Thrombophilie ein Implantationsversagen nach künstlicher Befruchtung triggert, wird kontrovers diskutiert. Es wurde vermutet, dass eine Thrombophilie durch das Auftreten von Mikrothrombosen am Ort der Implantation die Ausbildung mütterlicher Gefäße durch den Synzytiotrophoblasten behindert und es in Folge zum Implantationsversagen kommen kann. Folglich könnte eine antithrombotische Therapie das Thromboserisiko reduzieren und somit zu einer höheren Rate erfolgreicher Implantationen führen.

Die wissenschaftliche Datenlage hierzu ist allerdings widersprüchlich. Während ältere Fall-Kontroll- und retrospektive Kohortenstudien eine höhere Thrombophilie-Prävalenz bei Frauen mit IVF-Versagen fanden, konnten andere Studien eine Assoziation zwischen Thrombophilie und Versagen der IVF-Therapie nicht bestätigen [573-579]. In der bis dato größten prospektiven Kohortenstudie konnte bei 1717 Frauen und insgesamt 4169 IVF-Zyklen kein Unterschied detektiert werden im Hinblick auf die Studienendpunkte positiver Schwangerschaftstest, erfolgreiche Implantation, Eintreten einer klinischen Schwangerschaft bzw. die LGR und Abortrate [580]. In einer weiteren Arbeit konnte bei Frauen mit OHSS ebenfalls keine höhere Prävalenz thrombophiler Diathesen nachgewiesen werden [581]. Insofern erscheint es folgerichtig, dass ein routinemäßiges Screening auf hereditäre Thrombophilien im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung nicht empfohlen werden kann.

3.10.3 MAR und antithrombotische Therapieansätze

Antithrombotische Substanzen werden oftmals eingesetzt, um die Rate an Lebendgeburten bei Frauen mit Kinderwunschbehandlung zu erhöhen. Die Datenlage hierzu ist allerdings nicht eindeutig. Postulierter Nutzen und potenzielle Risiken der Behandlung (z.B. erhöhtes Blutungsrisiko) müssen im Einzelfall gegeneinander abgewogen werden und die Frauen im Vorfeld einer Therapie entsprechend aufgeklärt und beraten werden.

Heparine

Erst kürzlich ergab eine Metaanalyse, die Daten aus 5 randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit 1094 thrombophilen Frauen einbezog, dass die Gabe von

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

niedermolekularem Heparin (NMH) zu einer höheren Rate klinischer Schwangerschaften (4 RCTs, RR 1,5 (95%-KI 1,23-1,82), low certainty evidence), einer höheren Implantationsrate (5 RCTs; RR 1,49 (95%-KI 1,25-1,78), very low certainty evidence) und einer höheren LGR (2 RCTs, RR 2,15 (95%-KI 1,60-2,89), very low certainty) führte, während die Abortrate reduziert wurde (2 RCTs, RR 0,36 (95%-KI 0,15-0,86), very low certainty). Eine NMH-Therapie war jedoch assoziiert mit einem höheren Blutungsrisiko (2 RCTs, RR 2,36 (95%-KI 1,49-3,74), very low certainty) [582]. Die Autor:innen dieser Arbeit diskutieren, dass die Fallzahl in den Einzelstudien zum Teil gering war, eine Verblindung nicht stattfand und dass die Ergebnisse einer Studie nur als Kongressabstract verfügbar waren. Beginn, Dauer und Dosierung der NMH-Therapie sowie eventuelle Confounder werden nicht berichtet. Zudem wurden 3 Studien ausschließlich in China durchgeführt und publiziert, so dass Einzelheiten zu Studiendesign und Studiendurchführung nicht nachzulesen sind. Ob die Ergebnisse der an Chinesinnen durchgeführte Studie auf Europäerinnen übertragen werden können, ist außerdem fraglich.

Einer älteren Cochrane-Übersichtsarbeit zufolge untersuchten 3 RCTs mit 389 Frauen den Effekt einer NMH-Gabe im Implantationszeitraum nach künstlicher Befruchtung. Die Einschlusskriterien differierten. Eine Studie untersuchte Frauen mit einem ersten IVF-Behandlungszyklus ohne bekannte Gerinnungsstörung, eine weitere schloss Frauen mit mindestens einer Gerinnungsauffälligkeit ein, während die dritte Studie Frauen einschloss, die mindestens 2 erfolglose Behandlungszyklen hinter sich hatten. In Abhängigkeit von der statistischen Methodik (fixed effects vs. random effects model) ergaben sich divergente Ergebnisse hinsichtlich eines Nutzens oder keines Nutzens im Hinblick auf eine höhere LGR [583]. Die Autor:innen folgern, dass eine NMH-Therapie aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht gerechtfertigt werden kann.

Eine Metaanalyse, die 5 RCTs mit Frauen ohne Thrombophilie nach IVF bzw. ICSI einschloss, zeigte ebenfalls keine Vorteile einer NMH-Therapie im Hinblick auf das Outcome nach künstlicher Befruchtung aufzeigen [584].

Die Effekte einer Heparinanwendung in der Kinderwunschbehandlung sowie auf dezidualer Ebene sind zudem nur unzureichend geklärt [585].

Acetylsalicylsäure

Eine Cochrane-Übersichtsarbeit konnte bei Frauen mit Kinderwunschbehandlung keinen Vorteil einer routinemäßigen ASS-Einnahme zur Verbesserung der SSR oder LGR nachweisen [586]. Ausgewertet wurden 13 Studien mit insgesamt 2653 Frauen, im Durchschnitt 35 Jahre alt waren. Dabei wurde ASS in einer Dosierung von 80-100 mg eingesetzt und die Therapie unmittelbar mit Beginn der Downregulation begonnen. Die Therapiedauer variierte zwischen den Studien. Acht Studien wurden plazebokontrolliert durchgeführt. Allerdings stufen die Autor:innen der Arbeit die Studienqualität von sehr gering bis moderat ein. In einigen Studien wurde die Methodik nicht detailliert wiedergegeben, auch gab es Studien mit vermutetem Publikationsbias.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Es liegen im Gegenteil sogar Hinweise darauf vor, dass eine präimplantorische ASS-Gabe die SSR im Rahmen von Kryo-Transfers – im Vergleich zu einer unbehandelten Kontrollgruppe oder einem späteren ASS-Start – verringern kann [587].

Eine weitere Metaanalyse wertete 13 RCTs mit 3104 Frauen aus und fand ebenfalls keinen Vorteil einer ASS-Therapie im Hinblick auf die Implantations-, Lebendgeburt-, Fertilisations- oder Abortrate [588]. Jedoch wurde eine höhere klinische SSR festgestellt (RR 1,16 (95%-KI 1,04-1,28)). Die Autor:innen konstatieren, dass ASS einen Nutzen haben kann, sehen aber methodische Mängel in den einzelnen Studien und fordern daher RCTs mit höheren Fallzahlen und vordefinierten Subgruppen, um den Stellenwert einer ASS-Therapie bei Frauen mit künstlicher Befruchtung sicher bewerten zu können.

3.10.4 MAR und Antiphospholipid-Antikörper

Die wichtigste erworbene Thrombophilie ist das Antiphospholipid-Syndrom, das sich vorzugsweise durch vaskuläre Thrombosen (thrombotic APS) und/oder Schwangerschaftskomplikationen (obstetric APS) manifestiert. Für die Diagnose eines APS ist der wiederholte Nachweis von Antiphospholipid-Antikörpern (d.h. Lupusantkoagulans, anti-Cardiolipin und/oder beta-2-Glykoprotein-I-Antikörper) mit einer Antikörperpersistenz über mindestens 12 Wochen erforderlich. Für Details sei auf das Kapitel 3.8.1 verwiesen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.10.E74	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein routinemäßiges Thrombophilie-Screening bei Frauen ohne vorausgegangene VTE-Ereignisse in der Eigen- oder Familienanamnese soll nicht erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.10.E75	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Frauen mit positiver Eigen- oder Familienanamnese für VTE sollte eine Testung auf Thrombophilie – im Hinblick auf eine optimierte VTE-Prophylaxe im Rahmen einer Kinderwunschbehandlung, in einer Schwangerschaft und postpartal angeboten werden.	

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Konsensbasierte Empfehlung 3.10.E76	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Ein Screening auf hereditäre Thrombophilien bei Frauen mit Kinderwunschbehandlung mit dem alleinigen Zweck der Verbesserung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate soll nicht erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.10.E77	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Frauen mit Kinderwunsch soll keine Heparin-Behandlung mit dem alleinigen Zweck der Verbesserung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.10.E78	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Frauen mit Kinderwunsch soll keine Gabe von Acetylsalicylsäure mit dem alleinigen Zweck der Verbesserung der Schwangerschafts- und Lebendgeburtenrate erfolgen.	

3.11 Andrologische Diagnostik und Therapie vor Methoden der medizinisch assistierten Reproduktion

3.11.1 Andrologische Diagnostik

3.11.1.1 Indikation für eine andrologische Diagnostik

Eine andrologische Untersuchung dient der Abklärung der männlichen Fertilität. Bei Nachweis einer Fertilitätsstörung hat sie im Rahmen einer individuellen Beratung die Identifizierung möglicher Ursachen sowie Aussagen über deren Schweregrad und Therapierbarkeit zum Ziel. Zudem kann bei Bedarf eine Optimierung des Lebensstils empfohlen werden.

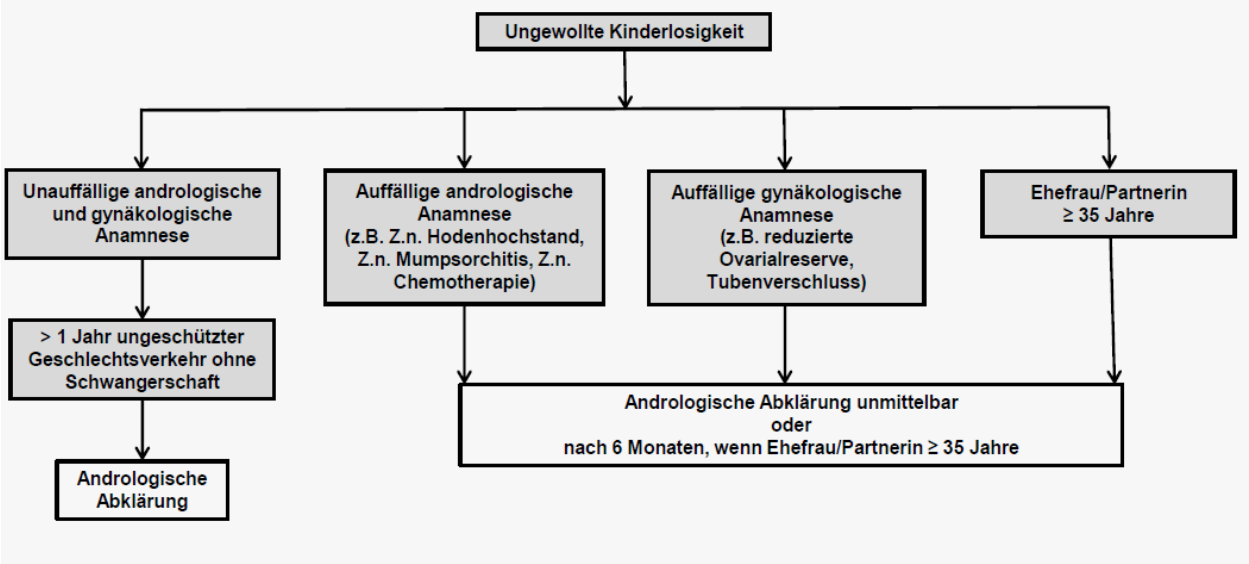
Eine andrologische Diagnostik nach wenigen Monaten unerfüllten Kinderwunsches ist gerechtfertigt, wenn sich aus Anamnese oder Befund Hinweise für eine mögliche

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Einschränkung der Fertilität ergeben oder aufgrund gynäkologischer Befunde oder des Lebensalters der Partnerin eine frühzeitige Diagnostik indiziert ist.

Ein neuer Aspekt bei der Beratung von Paaren mit ungewollter Kinderlosigkeit ist die Berücksichtigung des Lebensalters betroffener Männer. Eine Vielzahl von Studien deutet auf ein gehäuftes Auftreten bestimmter Krankheiten (z.B. Chondrodysplasie, Schizophrenie, Autismus) bei den Nachkommen von Vätern hin, die 40 Jahre oder älter sind [589]. Auch wenn die Datenlage als noch nicht gesichert angesehen werden kann, sollten Männer im entsprechenden Alter auf die Möglichkeit des Risikos für ihre Nachkommen hingewiesen werden.

Abbildung 8: Indikationen für eine andrologische Diagnostik



3.11.1.2 Leitlinien und nationale Regelungen

Die Inhalte der notwendigen klinisch-andrologischen Untersuchungen wurden weltweit in den WHO-Manualen „WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male“ [590] und „WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen“ präzisiert [591]. Die aktualisierte WHO Guidenline 2025 [13] findet in den konsentierten Empfehlungen und Statements dieses Kapitels aus methodischen Gründen keine Berücksichtigung. Darüber hinaus werden in der Aktualisierung dieser Leitlinie folgende Leitlinien und Empfehlungen berücksichtigt:

European Academy of Andrology Guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia [592].

European Academy of Andrology Guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology [593].

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health der European Association of Urology (EAU) [594].

Diagnosis and Treatment of Infertilty in Men: AUA/ASRM Guideline [589].

Eine andrologische Diagnostik erfolgt vor dem Hintergrund, behandelbare Störungen auf Seiten des Mannes zu erkennen und ggfs. zu behandeln, bevor Maßnahmen der medizinisch assistierten Reproduktion zur Anwendung kommen, und erfüllt somit in Deutschland die Voraussetzungen der Richtlinie der der Bundesärztekammer [595] als auch des Gemeinsamen Bundesausschusses (RL-MAR) [596]. Letztere regelt gleichzeitig die Kostenerstattung durch die Krankenkassen. In diesen Richtlinien ist ferner auch die fachliche Qualifikation der untersuchenden Ärztinnen und Ärzte mit der Zusatzbezeichnung Andrologie geregelt.

Im Absatz 2.7.2 der o.g. Richtlinie wird die „Untersuchung des Mannes“ präzisiert:

„Der die Samenzellen spendende Mann ist vor einem geplanten Verfahren der assistierten Reproduktion fachkundig von einem entsprechend qualifizierten Arzt zu untersuchen. Grundsätzlich sollten Ärzt:innen mit der Zusatzbezeichnung „Andrologie“ in Diagnostik und Therapie im Rahmen der assistierten Reproduktion einbezogen sein. Der die Samenzellen spendende Mann ist im Hinblick auf seinen Gesundheitszustand und Fertilitätsstatus zu beurteilen und es sind ggf. Kontraindikationen gegen eine Samenspende zu erfassen. Dazu gehören eine Eigen-, Familien- und Paaranamnese einschließlich einer Sexualanamnese, eine körperliche Untersuchung, Ejakulatanalyse sowie eine Sonographie der Skrotalorgane sowie ggf. hormonelle und zyto- bzw. molekulargenetische Untersuchungen. Dies schließt auch eine interne und externe Qualitätskontrolle der Ejakulatuntersuchungen ein. Die Bestimmung der Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie unterliegt den Regelungen der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriums-medizinischer Untersuchungen [597], die eine regelmäßige Teilnahme an Ringversuchen und den Erwerb eines gültigen Zertifikats beinhalten. Behandelbare Störungen müssen therapiert werden, ehe die Indikation für eine IUI, IVF, ICSI oder TESE/ICSI gestellt werden kann. Dies gilt insbesondere für sexuell übertragbare Krankheiten und andere urogenitale Infektionen, die die Frau und das Kind gefährden könnten.“

Grundlage für Umfang und Methodik der Ejakulatdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Qualitätssicherung ist das WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates von 2021 [591]. Die Qualitätssicherung der Ejakulatdiagnostik unterliegt zusätzlich nationalen Regelungen. In der „Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen“ (zuletzt aktualisiert 14.4.2023) sind die Details für Untersuchungen in Deutschland einschließlich interner und externer Qualitätssicherung festgelegt [597]. Die Qualitätskontrolle der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (QuaDeGA GmbH) unterstützt die teilnehmenden Labore bei der Umsetzung der o.g. Anforderungen als offizielle bei der BÄK zugelassene Prüfinstitution [598].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E79	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Vor Anwendung von Methoden der medizinisch assistierten Reproduktion soll der Mann von einem Andrologen/einer Andrologin untersucht werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E80	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Die andrologischen Untersuchungen sollen Eigen-, Familien- und Paaranamnese einschließlich einer Sexualanamnese, eine körperliche Untersuchung, Ejakulatanalyse nach WHO sowie eine Sonographie der Skrotalorgane, hormonelle und zyto- bzw. molekulargenetische Untersuchungen und bei Bedarf eine spezielle Spermienfunktionsdiagnostik umfassen.	

Konsensbasierte Statement 3.11. S3	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Die Nachkommen von Männern über 40 Jahren haben ein potentiell erhöhtes gesundheitliches Risiko. Die derzeitige Studienlage ergibt noch keine ausreichende Evidenz für eine Empfehlung.	

3.11.1.3 Die andrologische Anamnese

Allgemeine Krankenvorgeschichte [590,599]

- Prä- oder perinatale Komplikationen
- Kinderkrankheiten, v.a. Mumps peri-/postpuberal (siehe unten)
- Operationen, Traumata, v.a. im Genital-, Becken- und Schädelbereich
- Stoffwechselerkrankungen, v.a. Diabetes mellitus (Erektions-, Ejakulations-, Spermatogenese-Störungen)
- Gastrointestinale Erkrankungen (z.B. chronisch-entzündliche Darmerkrankungen)

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

- Kardiovaskuläre Erkrankungen
- Leber- oder Nierenfunktionsstörungen
- Neurologische Erkrankungen (z.B. Multiple Sklerose)
- Infektionserkrankungen (**>>** fieberhafte Erkrankungen in den zurückliegenden 3 Monaten können zu einer vorübergehenden Spermatogenese-Störung führen!)
- Malignome (Chemotherapie, Radiatio, Operationen)
- Neigung zu Atemwegserkrankungen (zystische Fibrose, primäre ciliäre Dyskinesie)
- Autoimmunerkrankungen, rheumatische Erkrankungen
- Hauterkrankungen (z.B. Psoriasis vulgaris)
- Psychiatrische oder psychosomatische Erkrankungen
- Einnahme von Medikamenten
- Schlafstörungen (z.B. obstruktive Schlafapnoe)

Gezielte andrologische Krankenvorgeschichte

- Pubertätsentwicklung (Pubertas tarda)
- Hodenhochstand im Kindes- oder Jugendalter und Zeitpunkt der Therapie. Betroffen sind 1 - 6 % aller Kinder und 1,1 -45% bei Frühgeborenen. Nach dem spontanen Descensus in den ersten Lebensmonaten haben fast 1,0 % aller termingeborenen männlichen Säuglinge im Alter von einem Jahr noch einen Hodenhochstand [600]. Eine Orchidopexie sollte zwischen 6 und 12 Lebensmonat erfolgen, spätestens bis zum 18 Lebensmonat. Aber trotz einer frühen und erfolgreichen Orchidopexie innerhalb des ersten Lebensjahres können bis zu 25 % der Jungen mit nicht-syndromalen Hodenhochständen aufgrund hormoneller und histologischer Daten ein Risiko für Unfruchtbarkeit haben [601].
- Hodentorsionen
- Operationen, z.B. Orchidopexie, Leistenbruchoperationen, Vasektomien, Varikozelen (Ligatur, Sklerosierung), Operationen im Retroperitoneum (**>>** retrograde Ejakulation!) oder im kleinen Becken
- Bereits bekannter Hypogonadismus
- Mumpsinfektion oder andere systemische Infektionen mit Begleitorchitis
- Lokale Infektionen und Entzündungsreaktionen des Genitaltrakts, z.B. sexuell übertragbare Infektionen (STI), Harnwegsinfektionen; z.B. **>>** Urethritis, Prostatitis, Epididymitis/Epididymo-Orchitis (Therapie?)
- Traumen im Genital-/Beckenbereich
- Sehstörungen (bei Makroprolaktinom)
- Riechstörungen (bei Kallmann-Syndrom)

Sexualanamnese

- Partnerschaft (seit wann?)
  - Alter der Partnerin
  - Vorerkrankungen der Partnerin
  - Partnerschaftliche Störungen, Ambivalenz bezüglich des Kinderwunsches
- Libido, Frequenz des Geschlechtsverkehrs, Fragen nach Geschlechtsverkehr zum Ovulationszeitpunkt
- Kinderwunsch (seit wann?)
- Eigene Kinder oder Schwangerschaften (Fehlgeburten, Abtreibungen)
  - mit der derzeitigen Partnerin
  - mit anderen Partnerinnen

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

- Erektionsstörungen (aktbezogen, partnerbezogen, situationsbezogen, akut, chronisch), morgendliche Erektionen, Pollutionen
- Orgasmus-/Ejakulationsstörungen (vorzeitige oder verzögerte Ejakulation, retrograde Ejakulation, ausbleibender Orgasmus)

Familienanamnese

- Ungewollte Kinderlosigkeit in der Familie
- Erbkrankheiten
- Karzinomanamnese (Keimzelltumor, Prostata- oder Brustkrebs)

Sozial- und Arbeitsplatzanamnese

- Stressfaktoren (familiär, privat, beruflich)
- Umwelteinflüsse
  - chemisch (z.B. Schwermetalle, Pestizide)
  - physikalisch (z.B. Wärme, ionisierende Strahlung, Lärm)
- Schichtdienst, gestörter Tag-Nacht-Rhythmus

Medikamenten- und Genussmittelanamnese

- Medizinisch indizierte Medikamente (siehe unten)
- Lifestyle-Medikamente (z.B. androgen-anabole Steroide, Finasterid, Amphetamine)
- Alkohol
- Nikotin
- Drogen
- Anabolika

3.11.1.4 Lebensführung und männliche Fertilität

Übergewicht

Verschiedene Studien haben eine Assoziation zwischen erhöhtem BMI, reduzierter Spermaqualität des Mannes und schlechteren Ergebnissen nach Methoden der medizinisch assistierten Reproduktion gezeigt [602-604].

Da Metaanalysen einen positiven Einfluss einer Gewichtsabnahme auf die Spermaqualität gezeigt haben, sollen adipöse Männer diesbezüglich beraten werden [605].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E81	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Männern mit Adipositas soll zu einer Gewichtsabnahme geraten werden.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Nikotin

Der schädigende Einfluss des konventionellen Rauchens von Zigaretten auf die Spermaqualität ist belegt [606,607]. Neuere Studien deuten darüber hinaus auch auf einen negativen Effekt von e-Zigaretten hin [608]. Neben der Inhalation von Nikotinprodukten zeigt auch die orale Applikation Nikotin („snuffs“) Hinweise auf eine Beeinträchtigung der Spermatogenese [609].

Negative Effekte des Zigarettenrauchens betreffen nicht nur Spermienkonzentration, Motilität und morphologische Qualität, sondern auch erhöhten oxidativen Stress, Störungen der DNA-Integrität, vermehrte Apoptose sowie Störungen anderer Spermienfunktionen sowie ihre Fertilisierungsfähigkeit [610]. Eine reduzierte SSR allein durch den väterlichen Nikotinkonsum wurde bei MAR beobachtet [611]. Nikotinkonsum ist zudem mit einer erhöhten Fehlgeburtenrate vergesellschaftet [612]. Nach Nikotinabstinenz dauert es ca. 2 Jahre, bis sich die Befruchtungsraten von Eizellen und die Wahrscheinlichkeiten für den Eintritt einer Schwangerschaft wieder erholen. Auch wenn die Studien bezüglich des Effektes von Nikotinkonsum auf die männliche Fertilität noch inhomogen sind, soll im Rahmen der andrologischen Beratung schon unter Berücksichtigung sonstiger gesundheitsschädigender Effekte eine Beendigung des Nikotinkonsums empfohlen werden [606,607].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E82	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Männern soll zum Nikotinverzicht geraten werden.	

Alkohol

Alkohol kann über Einflüsse auf die Hypophysen/Gonaden-Achse und direkte Schädigungen des Keimepithels und der Leydigzellen einen negativen Einfluss auf die Spermaqualität haben [606]. Klare Angaben zu einer Dosis-Wirkungsabhängigkeit können nicht gemacht werden. Individuelle Faktoren und verstärkende Einflüsse durch Komorbiditäten und/oder Konsum weiterer Genussgifte haben einen wesentlichen Effekt auf die potenzielle Schädigung der Spermatogenese durch Alkohol [613]. In einer Metaanalyse zeigte sich eine negative Korrelation zwischen chronischem Alkoholkonsum und Spermaqualität (Ejakulatvolumen und Morphologie). Es fanden sich Hinweise, dass es bei einem chronischen täglichen Alkoholkonsum von über 40 g zu testikulären Schädigungen kommen kann [614].

Drogen

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Die Ergebnisse von Studien zur Auswirkung von Drogen wie Cannabis, Marihuana, Kokain oder Opiaten auf die Spermatogenese sind noch nicht ausreichend fundiert oder widersprüchlich. In kanadischen Studien konnte nach Legalisierung des Cannabis-Konsums 2018 eine schwach signifikante Abnahme der Spermienkonzentration bei Konsumenten festgestellt werden [615]. Dagegen fanden sich solche Effekte in einer Schweizer Studie nicht [616]. Konsum von Cannabis in einem Zeitraum von 3 Monaten vor einem Spermiogramm scheint mit schlechterer Spermienmorphologie assoziiert zu sein [617]. Epidemiologische Studien aus Dänemark zeigen, dass 45 % der jungen Männer, die im Rahmen einer Musterung untersucht wurden, in den letzten drei Monaten Marihuana konsumiert hatten. Regelmäßiger Marihuana-Konsum war verbunden mit reduzierten Spermienzahlen [618]. Eine abschließende Bewertung des Risikoprofils ist noch nicht möglich. Da eine Schädigung der Spermatogenese aber nicht ausgeschlossen ist, empfiehlt z.B. die Amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin die Reduktion oder Beendigung des Konsums von Marihuana bei Kinderwunsch [606,607].

Konsensbasierte Empfehlung 3.10.E83	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Männern soll ein Drogenkonsum erfragt und zum Verzicht geraten werden.	

Androgen-anabole Steroide im Leistungs- und Breitensport sowie als „Lifestyle“-Medikation

Für Männer im reproduktionsfähigen Alter ist die Suppression der Hypothalamus-Hypophysenfunktion und damit der Gonadotropine durch androgen-anabole Steroide relevant, die zu einer Hemmung der Spermienproduktion und Abnahme des Hodenvolumens führt [619]. Die Infertilität infolge einer hochgradigen Oligo- oder Azoospermie gilt nach Absetzen der Anabolika zwar grundsätzlich als reversibel; die Erholung der Spermatogenese kann jedoch über 6 Monate und länger dauern [620]. Bei Kinderwunsch können eine Stimulationsbehandlung mit Gonadotropinen sowie eine MAR erforderlich werden. Neben der Infertilität sind im Rahmen des Anabolika-bedingten Hypogonadismus ggf. Libidoverlust und Erektionsstörungen zu berücksichtigen [621].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Konsensbasierte Empfehlung 3.10.E84	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Ergeben sich bei der andrologischen Diagnostik Hinweise auf einen Konsum von androgen-anabolen Steroiden, sollen eine weitere Abklärung erfolgen und die Beendigung des Konsums empfohlen werden.	

Medikamente

Pharmaka können Störungen der Erektionsfähigkeit und Ejakulation bewirken; es müssen aber auch direkte Einflüsse auf die Spermatogenese, Nebenhodenfunktionen, die Spermien selbst und die endokrinen Regulationsmechanismen berücksichtigt werden. Aufgrund der Vielzahl der auf dem Markt erhältlicher Medikamente müssen potenzielle Nebenwirkungen jeweils aktuell recherchiert werden [622,623]. Hierbei können auch Anfragen bei embryo- und reproduktionstoxikologischen Beratungsstellen an Universitätskliniken hilfreich sein (z.B. www.embryotox.de). Allerdings sind die Ausführungen zu Effekten auf die Spermienbildung beim Mann insgesamt unzureichend untersucht.

Wärmeexposition

Die zur Verfügung stehenden Untersuchungen zum Einfluss von Wärme auf die Spermaqualität bzw. männliche Fertilität sind nicht ausreichend, um eine klare Empfehlung auszusprechen [606].

Dennoch gibt es Hinweise auf mögliche ursächliche Zusammenhänge. So konnten in einigen Studien eine reduzierte Spermaqualität und schwache Effekte auf die Fruchtbarkeit von Männern nach Hitzeexposition gezeigt werden [624,625]. Untersuchungen an gesunden Probanden belegen, dass Wannenbäder selbst nach relativ kurzer Exposition (30 min. bei 43°C; entweder täglich über 10 Tage oder alle 3 Tage über einen Monat) mit der zu erwartenden Verzögerung von ca. 8 Wochen zu einer signifikanten Reduktion der Spermiengesamtzahl im Ejakulat führen [626]. Zweimal wöchentliche Saunabesuche mit Hitzeexposition gegenüber 80-90°C für 15 Minuten führt bei vorher normozoospermen Männern zur Abnahme der Spermienzahl und Motilität sowie Störungen der Chromatinkondensation [627].

Elektromagnetische Strahlung

Durch die zunehmende Verbreitung von Mobiltelefonen ist das Interesse an möglichen Auswirkungen elektromagnetischer Felder auf die männliche Fertilität gestiegen. Nach

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

derzeitigem Wissensstand kann das Gefährdungspotential elektromagnetischer Felder (z.B. Mobiltelefone) auf das Keimepithel nicht abschließend beurteilt werden [628].

Ernährung und Ejakulatqualität

Die zur Verfügung stehenden Studien weisen auf die Notwendigkeit einer ausgewogenen und gesunden Ernährung hin [629]. Nahrungsmittel, die reich sind an Omega-3-Fettsäuren, Antioxidantien wie Vitamin E, Vitamin C, beta-Carotin, Selen, Zink, Cryptoxanthin oder Leukopin, anderen Vitaminen wie Vitamin D oder Folsäure sowie ärmer sind an gesättigten Fettsäuren, scheinen in einigen, meist unkontrollierten Studien mit besserer Spermaqualität assoziiert zu sein. Ernährung, die auf Fisch, Seefrüchten, Hühnchen, Getreide, Gemüse und Früchten, Milchprodukten mit niedrigem Fettanteil und fettarmer Milch basiert, scheint mit besserer Spermaqualität assoziiert zu sein als überwiegende Ernährung mit Fertigprodukten, Soja, Kartoffeln, Vollmilchprodukten, Käse, Kaffee, Alkohol, gezuckerten Getränken und Süßigkeiten [630]. Eine vegetarische Diät im Vergleich zu konventioneller Ernährung verbessert die Samenparameter nicht [631].

Eine evidenzbasierte, spezielle, diätetische Empfehlung für Männer mit unerfülltem Kinderwunsch ermöglichen die verfügbaren Studien nicht [632].

Klinische Untersuchung, apparative Diagnostik und Labordiagnostik in der Andrologie

Relevanz der Diagnostik

Die WHO hat ihre Empfehlungen bezüglich der andrologischen Diagnostik durch eine „Evidence Synthesis Group on Male Infertility: Diagnosis“ überprüft [606].

Hierin werden bei Erfüllung der Kriterien für Infertilität (keine Schwangerschaft nach einem Jahr mit ungeschütztem Geschlechtsverkehr) eine gezielte Anamnese, eine körperliche Untersuchung und mindestens ein Spermiogramm hoher Qualität empfohlen. Untersucher sollten angemessen qualifiziert sein und über entsprechende Erfahrungen verfügen.

Eine umfassende Abklärung wird gefordert bei Auffälligkeiten in der Anamnese, der initialen körperlichen Untersuchung oder bei auffälligem Spermiogramm sowie bei idiopathischer Infertilität des Paares oder bei persistierender Kinderlosigkeit trotz eines behandelten gynäkologischen Faktors. Der Evidenzlevel dieses Vorgehens wird mit „moderat“ angegeben [633].

Vorsicht ist geboten bei einer einmaligen Ejakulatdiagnostik mit dem Ergebnis einer Normozoospermie, da die Varianz der Ejakulatparameter erheblich sein kann [633]. Darüber hinaus konnte in einer weiteren kontrollierten Kohortenanalyse aufgezeigt werden, dass auch bei Normozoospermie Begleiterkrankungen, die die Fertilität beeinflussen, vorliegen können [634].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Klinische Untersuchung

Allgemeine körperliche Untersuchung

Bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung werden Körperbau, das Behaarungsmuster sowie die Brustregion beurteilt. Hinsichtlich der Körperproportionen wird auf einen eunuchoiden Hochwuchs geachtet; ein weibliches Behaarungsmuster oder ein verringerter Bartwuchs können ein Hinweis auf einen Hypogonadismus (z.B. Klinefelter-Syndrom) sein. Eine echte Gynäkomastie wird abgegrenzt von der Lipomastie (Pseudogynäkomastie).

Untersuchung des Penis

Bei der Untersuchung des Penis werden nach Zurückstreifen der Vorhaut die Glans penis sowie das innere Präputialblatt auf das Vorliegen einer Phimose, Frenulum breve, relevanter Hautveränderungen einschließlich Hinweisen auf STI beurteilt, die Harnröhrenöffnung inspiziert (Epi- oder Hypospadie?) und evtl. Schwellkörperveränderungen palpiert.

Untersuchung des Skrotalinhaltes

Bei der palpatorischen Untersuchung des Skrotalinhalts werden die Hodenlage, -größe und –konsistenz ermittelt. Die Bestimmung der Hodenvolumina erfolgt üblicherweise mittels Orchidometer nach Prader. Das durchschnittliche Hodenvolumen beim kaukasischen Erwachsenen beträgt etwa 15 ml (12-25 ml), die Oberfläche der Hoden ist normalerweise glatt, die normale Konsistenz wird als prall-elastisch angegeben. Die Volumenbestimmung durch Ultraschall ist präziser als mit Hilfe des Orchidometers, welches eine Tendenz zur Bestimmung höherer Volumina ergibt [635]. Deutlich reduzierte Hodenvolumina oder eine palpatorisch auffällig weichere Konsistenz weisen auf einen testikulären Schaden hin und erfordern eine weitere endokrine und humangenetische Abklärung. Bei der Palpation des Nebenhodens werden Verdickungen, Verhärtungen und Druckschmerzhaftigkeit überprüft. Schließlich muss noch das Vorhandensein der Vasa deferentia palpatorisch überprüft werden. Ihr beidseitiges Fehlen deutet auf eine kongenitale bilaterale Agenesie der Vasa deferentia (CBAVD) hin und macht bei gleichzeitiger Azoospermie eine weitere humangenetische Abklärung notwendig. Eine einseitige Fehlanlage der Samenleiter bleibt meist unentdeckt, zumal sich im Ejakulat Spermien nachweisen lassen [636].

Die beidseitige Palpation des Plexus pampiniformis erlaubt die Diagnose von Varikozelen. Diese wird nach WHO in 3 Grade eingeteilt [590].

- Varikozele I°: nur tastbar nach Valsalva-Manöver
- Varikozele II°: tastbar, aber nicht sichtbar
- Varikozele III°: durch die Skrotalhaut sichtbar

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Eine sogenannte subklinische Varikozele wird nur sonographisch diagnostiziert und hat keine therapeutische Relevanz [592,594]. Als klinisch relevant für eine therapeutische Intervention werden Varikozelen II. oder III. Grades angesehen, die ergänzend sonographisch verifiziert werden können [637].

Bei der Inspektion der Leiste soll auf Hernien oder Operationsnarben (Z.n. Orchidopexie? Z.n. Leistenhernienoperationen?) geachtet werden, die Hinweise auf mögliche iatrogene Verletzungen der Samenleiter geben könnten.

Apparative Diagnostik

Empfehlungen zur Durchführung einer Sonographie des Skrotalinhaltes unterscheiden sich in internationalen Leitlinien. Die American Urological Association und American Society of Reproductive Medicine empfehlen keine Ultraschalluntersuchung bei der andrologischen Erstuntersuchung [589]. In den Guidelines on Sexual and Reproductive Health der European Association of Urology (EAU) wird nur darauf hingewiesen, dass eine Ultraschalluntersuchung der Hoden zur Bestimmung des Hodenvolumens und Diagnostik testikulärer Pathologien verwendet werden kann [594]. Betont wird aber das erhöhte Risiko infertiler Männer für das Auftreten von Hodentumoren. Die Prävalenz liegt bei 1:200 Männern mit Infertilität, während die Inzidenz von Hodentumoren 10:100.000 der männlichen Bevölkerung beträgt [638].

Eine Sonographie des Skrotalinhaltes sollte daher nach Expertenmeinung dieser Leitlinie routinemäßig im Rahmen der Abklärung von ungewollt kinderlosen Männern erfolgen. Zur Beurteilung können entsprechende Referenzwerte gesunder fertiler Männer herangezogen werden [639]. Weitere Ultraschalluntersuchungen (farbkodierte Dopplersonographie des Plexus pampiniformis, transrektale Sonographie zur Beurteilung von Prostata und Bläschendrüsen) werden notwendig bei entsprechenden Hinweisen auf mögliche Erkrankungen in der Vorgeschichte, der körperlichen Untersuchung oder bei bestimmten Ergebnissen der Ejakulatdiagnostik [590,594,635,637].

Sonographie des Skotalinhaltes

- Beurteilung des intratestikulären Parenchyms (Raumforderungen, Mikrolithiasis testis)
- Beurteilung der Hoden bei hochskrotaler Lage oder Lage im Leistenkanal
- Beurteilung und Klassifikationen von Varikozelen
- Volumenbestimmung der Hoden, v.a. bei Hydrozelen oder erschwerter Palpation
- Beurteilung von Nebenhoden und ggf. Ductus deferens bei Samenwegsobstruktionen, entzündlichen Veränderungen oder Fehlanlagen des Nebenhodens (z.B. bei CBAVD)

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Farbkodierte Dopplersonographie des Skotalinhaltes

- Beurteilung der testikulären Perfusion
- Beurteilung des Plexus pampiniformis bei V.a. eine Varikozele
- V.a. Epididymo-Orchitis (testikuläre und/oder epididymale Hyperperfusion)
- V.a. intratestikuläre Raumforderungen

Transrektale Sonographie der Prostata und Bläschendrüsen

- Indiziert bei niedrigem Ejakulatvolumen, niedrigen pH-, Fruktose- oder alpha-Glukosidase-Werten im Ejakulat und Oligozoospermie/Azoospermie
- Hinweis auf Prostatapathologien

Sonstige bildgebende Untersuchungen

- MRT zur Beurteilung von Hypothalamus / Hypophyse (z.B. bei Hyperprolaktinämie oder hypothalamisch-hypophysärem Hypogonadismus)
- Sonographie der Nieren (z.B. Nierenagenesie bei Fehlanlagen der Samenleiter)
- Knochendichtebestimmung (bei Hypogonadismus)

3.11.1.5 Labordiagnostik

Spermiogramm nach WHO 2021

Grundlage für Umfang und Methodik der Ejakulatdiagnostik unter besonderer Berücksichtigung der Qualitätssicherung ist das „WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen“ [591].

Die Angaben von Referenzbereichen und Referenzgrenzen beziehen sich auf eine definierte Population von Männern, deren Partnerinnen mit ihnen innerhalb der letzten 12 Monate auf natürlichem Wege eine Schwangerschaft erreichten.

Gewinnung des Ejakulates

Das Ejakulat wird in dafür geeigneten Behältern nach Möglichkeit in der Klinik / Praxis gewonnen. Hat ein Patient Schwierigkeiten mit der Gewinnung des Ejakulates in der andrologischen Sprechstunde, sollte ihm die Möglichkeit der Gewinnung zu Hause eingeräumt werden. In diesem Fall sollte das Ejakulat innerhalb von 30 Minuten bis max. 60 Minuten nach Gewinnung im andrologischen Labor vorliegen. Während des Transportes soll eine Temperatur von 20°C nicht unterschritten und von 37°C nicht überschritten werden. Es muss eine genaue Instruktion des Patienten erfolgen, dass keine handelsüblichen Kondome zum Auffangen des Ejakulates oder Gleitmittel verwendet werden und keine Gewinnung durch Coitus interruptus erfolgen darf. Ist die

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Ejakulatgewinnung durch Masturbation nicht möglich, stehen nicht-spermizide Spezialkondome zur Verfügung.

Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse sollte der Patient eine Karenzzeit von mindestens 2 bis 7 Tagen einhalten. Die erheblichen intraindividuellen Schwankungen der Ejakulatqualität können 2-3 Untersuchungen von Ejakulaten notwendig machen. Mindestens zwei Untersuchungen sind zu empfehlen.

Durchführung der Spermiogrammuntersuchungen

Im WHO-Laborhandbuch ist der zeitliche Ablauf der für die Ejakulatanalyse notwendigen Schritte festgelegt [591]. Bei der Untersuchung und Aufarbeitung des Ejakulates muss das Material wegen potentieller Infektiosität entsprechend behandelt werden. Die Details zur Durchführung und Interpretation der makroskopischen und mikroskopischen Untersuchung des Ejakulats sind der jeweils aktuellen Auflage des WHO-Manuals zu entnehmen [591]. Bestimmung von Ejakulatvolumen, Spermien-Konzentration und -gesamtzahl, -Motilität und -Morphologie sind obligate Bestandteile eines Spermiogramms.

Tabelle 16: Praktisches Vorgehen bei der Ejakulatanalyse gemäß WHO-Laborhandbuch [591]

Zeit	Arbeitsschritte	Qualitätskontrolle
In ersten 5 Min.	• Versorgung der Probe (Raumtemperatur oder 37 °C) • Bestimmung des Ejakulatvolumens (Wiegen der Probe) • Verflüssigung abwarten (gewöhnlich innerhalb von 30 Minuten)	Verflüssigung bei 37°C empfohlen (Inkubator, 30 Min.)
Zwischen 30 und 60 Min.	• Beurteilung Verflüssigung, makroskopische Beschaffenheit des Ejakulates	
	• Nativpräparate zur mikroskopischen Beurteilung / Abschätzen der Verdünnung zur Messung der Konzentration	
	• Bestimmung der Spermien-Motilität 4 Kategorien (a-d)	2 x ≥ 200 Spermien
	• Messung des pH-Werts des Ejakulats (*fakultativ*)	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

	• Bestimmung der Spermien-Vitalität (*fakultativ;* indiziert wenn Motilität reduziert)	Einfachbestimmung, ~ 200 Spermien
	• Verdünnung des Ejakulats, Bestimmung der Konzentration (vorzugsweise in einer Neubauer improved-Zählkammer); Berechnung der Spermien-Gesamtzahl	2 x ≥ 200 Spermien
	• Anfertigen von Ausstrichpräparaten	
	• Durchführung des MAR-Tests (*fakultativ*)	
	• Bestimmung Peroxidase-positiver Zellen / Leukozyten (*fakultativ*, gemäß Empfehlung nach WHO 2021)	
	• Zentrifugation des Ejakulats zur Gewinnung von Seminalplasma für biochemische Analysen	
Innerhalb von 3 Std.	• Probenversand für die mikrobiologische Diagnostik (*fakultativ*)	
Später...	• Fixierung, Färbung und Auswertung der Ausstrichpräparate für die Spermienmorphologie	Doppelbestimmung, 2x ~ 200 Spermien*
	• Biochemische Analysen etc. (*fakultativ*)	

Besonderheiten bei Azoospermie

Wenn in beiden Nativproben (Doppelbestimmungen! s. Tab. 16) keine Spermien nachweisbar waren, sollte das Ejakulat zentrifugiert (3000 x g, 15 Minuten) werden, um im Zell-Pellet nach Spermien zu suchen. Auch wenn sich im Pellet keine Spermien nachweisen lassen, ist damit das Vorhandensein vereinzelter motiler Spermien im Ejakulat nicht ausgeschlossen. Bei der Mitteilung der Befunde sollten daher das verwendete Verfahren sowie die Empfindlichkeit der Zählkammer angegeben werden.

Differenzierung von Rundzellen

Die Untersuchung gefärbter luftgetrockneten Ejakulat-Ausstriche schließt neben der Beurteilung der Spermienmorphologie den Nachweis von sog. Rundzellen ein [591]. Hierbei sind unreife Keimzellen, deren Auftreten im Ejakulat Schäden der

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Spermatogenese widerspiegelt, von Leukozyten zu unterscheiden. Letztere umfassen vorherrschend neutrophile Granulozyten, aber auch Makrophagen und in geringer Zahl Lymphozyten.

Gemäß WHO-Laborhandbuch wird die Peroxidase-Färbung als Methode zum Nachweis von Leukozyten im Ejakulat empfohlen, die neutrophile Granulozyten erfasst. Sie wird jedoch nicht mehr unter den „Standardprozeduren" des Spermiogramms aufgeführt, sondern zählt zu den „Erweiterten Untersuchungen", ebenso wie weitere Indikatoren für Entzündungen im Genitaltrakt (siehe „Biochemische und immunologische Parameter"). Bei fehlender Evidenz gilt weiterhin der konsensuale Grenzwert von 1.0 x 10^6/ml Leukozyten (Peroxidase-positiven Zellen).

Im Zusammenhang mit der Bestimmung Peroxidase-positiver Zellen wird auf mögliche Samenwegsinfektionen eingegangen und in einem Kommentar darauf hingewiesen, dass „exzessiv erhöhte Leukozytenwerte" im Ejakulat mit Infektionen und/oder schlechter Spermaqualität assoziiert sein können [591].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E85	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Angesichts der Prävalenz von Infektionen und Entzündungsprozessen im männlichen Genitaltrakt sollte die Erfassung und Quantifizierung von Leukozyten im Ejakulat Bestandteil der Diagnostik männlicher Fertilitätsstörungen sein.	

Nomenklatur der Spermiogrammbefunde

Die aktuelle Auflage des WHO-Laborhandbuchs von 2021 führt die seit Jahrzehnten bekannte beschreibende Nomenklatur für die Spermiogrammbefunde nicht separat mehr auf, verwendet sie aber weiterhin im Text. Aus Gründen der Praktikabilität und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Nomenklatur auch international und in deutschen Richtlinien nach wie vor gebräuchlich ist, kann sie weiterhin in Befundmitteilungen und Begründungen für die Indikation zu Methoden der medizinisch assistierten Reproduktion eingesetzt werden [592,594,640].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Tabelle 17: Nomenklatur der Ejakulatbefunde [641]

Normozoospermie	Gesamtzahl* (oder Konzentration), Prozentsatz progressiv motiler und morphologisch normaler Spermien ≥ unteren Referenzwerten
Oligozoospermie	Gesamtzahl* (oder Konzentration) Spermien unterhalb des unteren Referenzwertes
Asthenozoospermie	Prozentsatz progressiv motiler Spermien (PR) unterhalb des unteren Referenzwertes
Teratozoospermie	Prozentsatz morphologisch normaler Spermien unterhalb des unteren Referenzwertes
	Kombinationen der zuvor genannten Störungen, z.B. Oligoasthenoteratozoospermie ("OAT")
Kryptozoospermie	Keine Spermien im Nativpräparat nachweisbar, jedoch im zentrifugierten Pellet
Azoospermie	Keine Spermien im Ejakulat nachweisbar (definiert durch die Grenze der Quantifizierung der jeweiligen Bestimmungsmethode)
Hämospermie/ Hämatospermie	Nachweis von Erythrozyten im Ejakulat
Leukospermie/ Leukozytospermie/ Pyospermie	Nachweis von Leukozyten im Ejakulat oberhalb des Grenzwertes
Nekrozoospermie	Geringer Prozentsatz von lebenden und gleichzeitig hoher Prozentsatz von immotilen Spermien im Ejakulat

*Der Gesamtzahl der Spermien sollte Vorrang gegenüber der Konzentration eingeräumt werden. Referenzwerte für Spermiogramm-Variablen siehe Tabelle 18.

Nachweis von Spermienautoantikörpern

Der Verdacht auf das Vorliegen von Spermienautoantikörpern besteht dann, wenn bei der Beurteilung des Nativejakulates spezifische Agglutinationen nachweisbar sind. Spermienautoantikörper können aber auch dann vorhanden sein, wenn sich keine Agglutinationen zeigen; umgekehrt können Agglutinationen auch ohne spezifische Spermienautoantikörper auftreten [641,642]. Der Mixed Antiglobulin Reaction (MAR) - Test dient zum Nachweis von IgA- und/oder IgG-Spermienautoantikörpern auf der Spermienoberfläche. Bisher gibt es nur Konsensus-Empfehlungen für die Beurteilung des MAR-Tests. Demnach sollten < 50 % der motilen Spermien membrangebundene Autoantikörper aufweisen. Eine Limitierung des Tests besteht darin, dass nur motile Spermien auswertbar sind und somit die Anwendung des Tests bei schlechter Beweglichkeit nicht möglich ist. Eine Indikation für die Durchführung sind die Auffälligkeit von Spermien-Agglutinationen im Ejakulat oder eine idiopathische

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Infertilität [643]. Eine Bestimmung von Spermienautoantikörpern im Serum hat keine klinische Relevanz [644].

Biochemische und immunologische Marker

Biochemische Marker im Seminalplasma erlauben eine Beurteilung der sekretorischen Funktion der akzessorischen Drüsen. Im Hinblick auf Samentransportstörungen bzw. Verschlüsse der Samenwege dienen die Fruktose (≥ 13 µmol/Ejakulat) als Funktionsparameter der Bläschendrüsen, die α-Glukosidase (≥ 20 mU/Ejakulat) als Nebenhodenmarker und Zink (≥ 2.4 µmol/Ejakulat) als Marker für die Prostatasekretion (siehe Tab. 18). Die Granulozytenelastase (< 250 ng/ml) ist ein Marker für entzündliche Prozesse im Bereich der männlichen Samenwege. Weitere Entzündungsindikatoren sind pro-inflammatorische Zytokine wie Interleukin 6 und 8 sowie die Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS).

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Tabelle 18: Referenzwerte und Normwerte des Spermiogramms [591]

Ejakulatparameter	**Konsensus-basierte Normwerte**	**untere Grenzwerte fertiler Männer[#]** 5. Perzentile (95% Konfidenzintervall)
Verflüssigungszeit [Min.]	< 60	
Volumen [ml]		**1,4** (1,3–1,5)
pH-Wert	≥ 7,2	
Spermienkonzentration [x 10^6/ml]		**16** (15–18)
Gesamt-Spermienzahl [x 10^6]		**39** (35–40)
Globalmotilität (PR+NP) [%]		**42** (40–43)
Motilität (PR) [%][$]		**30** (29–31)
Morphologie („strict criteria“) [%]		**4** (3,9–4,0)
Vitalität (Eosin-Test) [%][§]		**54** (50–56)
Leukozyten [x 10^6 / ml][§]	< 1	
membrangebundene Spermien-Antikörper (z.B. MAR-Test)[§]	< 50% der motilen Spermien mit anhaftenden Partikeln	
α-Glukosidase (mU/Ejakulat)[§]	≥ 20	
Fruktose (µmol/Ejakulat)[§]	≥ 13	
Zink (µmol/Ejakulat)[§]	≥ 2,4	

[#]evidenzbasierte Daten aus einer Referenzpopulation fertiler Männer („time-to-pregnancy“ in der Partnerschaft <12 Monate [591]

[$]Wiederaufnahme der früheren Empfehlung zur Differenzierung in vier Kategorien: Kategorie a = schnelle/lineare progressive Beweglichkeit (≥ 25 µm/s ≅ 5 Kopflängen bzw. 0,5 Schwanzlängen bei 37°C) und Kategorie b = langsame/träge progressive Beweglichkeit, zusammengefasst als Progressivmotilität [PR]; Kategorie c bzw. [NP] = nicht progressive Beweglichkeit (< 5 µm/s bei 37°C); Kategorie d bzw. [IM] = Immotilität

Weiterführende Ejakulatanalysen: Spermienfunktionsdiagnostik (siehe Abschnitt 3.11.3)

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Die Fertilität eines Mannes kann trotz in den Referenzbereichen liegenden Spermiogramm-Variablen eingeschränkt sein. In diesen Fällen sind Spermienfunktionen beeinträchtigt, die durch das Routine-Spermiogramm nach WHO nicht erfasst werden (siehe Abschnitt „Diagnostische und therapeutische Aspekte vor einer medizinisch assistierten Reproduktion aus reproduktionsbiologischer Sicht“) [640]. Entsprechende weiterführende, fakultative Untersuchungen des Ejakulates sind in Tabelle 19 aufgeführt. Ein wesentlicher Aspekt der Spermiogenese, der Transformation runder Spermatiden zu ausdifferenzierten, elongierten Spermatiden/Spermien, ist die Chromatinkondensation, die mit einem weitgehenden Austausch der somatischen Histone durch Protamine in den Kopfsegmenten einhergeht [645]. Eine gestörte Chromatinkondensation ist unter anderem mit geringeren Erfolgsaussichten für Methoden der MAR [646,647]. Ausdruck einer DNA-Schädigung ist die Fragmentation, die sowohl DNA-Einzelstränge (Nicks) als auch Doppelstränge (Double Strand Breaks) betreffen kann [648]. Hinsichtlich der Entstehung sind neben einer oxidativen Schädigung (ROS) Apoptose-assoziierte Zellveränderungen zu berücksichtigen. Die Ergebnisse der verschiedenen Testverfahren zum direkten bzw. indirekten Nachweis einer Spermien-DNA-Schädigung spiegeln den Anteil von Spermien im Ejakulat mit fragmentierter DNA wider (Tab. 19; siehe hierzu Abschnitt 3.11.3) [591,649]. Hierbei ist zu beachten, dass Spermien mit fragmentierter DNA ebenso wie pathomorphe Spermien auch bei Männern mit einem normalen Spermiogramm zu finden sind. Zu den im WHO-Laborhandbuch aufgeführten Spermienfunktionstests gehört auch die Bestimmung der akrosomalen Reaktion [591]. Im Spermiogramm nicht erkennbare Defekte der CatSper-Ca2+-Ionenkanäle im Spermienflagellum, die für Chemotaxis, Hyperaktivierung und somit das Fertilisierungsvermögen der Spermien essenziell sind, können mithilfe eines Aktivitätstests identifiziert werden (Tab. 19) [650].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Tabelle 19: Spermienfunktionstests (modifiziert nach [651,652])

Spermieneigenschaften / -funktion	**Testverfahren** (Bsp.)
Membran-Integrität	Eosin-Test (Spermien-Vitalität; siehe Tab. 18) Hypo-osmotischer Schwell (HOS)-Test (Membran-Integrität des Flagellums vitaler Spermien) Laser-gestützte Aktivierung Hyaluronbindung
Produktion reaktiver Sauerstoff-Moleküle (ROS)	Chemilumineszenz Fluoreszenz-Mikroskopie (intrinsische ROS-Produktion; Oxidation von Dihydroethidin) Oxidations–Reduktions-Potential (ORP) im Ejakulat
Chromatin-Kondensation/ -Integrität	Anilinblau-, Chromomycin A3-Färbung Protamin-mRNA-Expression (Ratio Protamin 1/Protamin 2)
DNA-Integrität	TUNEL[1]-Assay; COMET[2]-Assay Acridin-Orange-basierte Flowcytometrie (z.B. Sperm chromatin structure assay [SCSA™]) Sperm Chromatin Dispersion Test (SCD); Halo-Test[3]
Spermien-Zervixmukus-Interaktion	In-vitro-Penetrationstest; Zervixmukus-Kontakttest; Postkoital-Test (in vivo)
Akrosomreaktion (AR)	Anteil der AR-induzierbaren Spermien; Triple-Staining oder FITC-markiertes Pisum sativum-Agglutinin; Polarisationsmikroskopie
Zona-pellucida-Bindung	Hemizona-Assay (humane Zona pellucida erforderlich)
Chemotaxis, Hyperaktivierung	Aktivität der CatSper-Ca^{2+}-Ionenkanäle im Spermienflagellum (CatSper-Test[4])

[1]Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated dUDP nick-end labelling

[2]Elektrophoretische Auftrennung von Einzelzellen (Spermien), DNA-Fragmente bilden „Schweif“

[3]Spermien mit intakter DNA bilden nach Säuredenaturierung u. Lyse Halo in Agarose

[4]Young et al. (2024) [650]

Aussagekraft des Spermiogramms

Zahl, Motilität und Morphologie der Spermien erlauben eine Beurteilung, aber keine dichotome definitive Festlegung der Fertilität eines Mannes. Stets muss eine ätiopathogenetische Zuordnung von Ejakulatbefunden unter Berücksichtigung der übrigen Ergebnisse der andrologischen Diagnostik erfolgen.

Hierbei ist zu berücksichtigen, dass männlichen Fertilitätsstörungen häufig eine multifaktorielle Genese zugrunde liegt.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Zudem muss die gynäkologische Situation (z.B. Alter der Partnerin, ovarielle Reservekapazität) in die Beurteilung der Konsequenzen aus einem andrologischen Befund einfließen.

Die WHO weist in ihrem Laborhandbuch darauf hin, dass die Ejakulatwerte variabel und nicht die einzigen Determinanten der männlichen Fertilität sind und Ejakulatparameter, die im 95%-Referenzbereich liegen, keine Fertilität garantieren [591].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E86	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Die Ejakulatuntersuchung soll nach den jeweils aktuellen Vorgaben der WHO erfolgen. Die Qualität der Bestimmungen von Spermienkonzentration, -motilität und -morphologie soll durch die regelmäßige Teilnahme an Programmen zur externen und internen Qualitätssicherung überprüft und dokumentiert werden.	

Mikrobiologische Untersuchungen

Im WHO-Laborhandbuch wird auf mikrobiologische Untersuchungen nur indirekt Bezug genommen; im Absatz zu den die Ejakulatanalyse umfassenden Schritten wird darauf hingewiesen, dass die Weiterleitung „von Proben an das Mikrobiologie-Labor (falls erforderlich)“ innerhalb von drei Stunden zu erfolgen hat [591].

In dem unter möglichst sterilen Bedingungen gewonnenen Ejakulat lassen sich mittels kultureller Verfahren schnell wachsende Bakterien nachweisen, mittels kultur-unabhängiger Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) schwer kultivierbare und sehr empfindliche Bakterien, z.B. Erreger sexuell übertragbarer Infektionen (STI). Bei negativer Kultur und negativer STI-PCR kann zusätzlich eine universelle Bakterien-PCR eingesetzt werden [653].

Die Mikrobiologie des Ejakulates ist allerdings komplex; aufgrund der bakteriellen Besiedlung der Urethra ist mit einer hohen Kontaminationsrate ohne Assoziation zu inflammatorischen Parametern zu rechnen [654,655]. Häufig liegt bei Patienten mit unerfülltem Kinderwunsch eine Bakteriospermie (Konsens-basierter Grenzwert von 10^3 Kolonie-bildenden Einheiten/ml) ohne Entzündungszeichen oder eine erhöhte Leukozytenzahl ohne relevanten Keimnachweis vor [653,656,657]. Der Konsensus in anderen Leitlinien und nationalen Empfehlungen, dass eine mikrobiologische Untersuchung des Ejakulates erst dann erfolgen sollte, wenn der o.g. Grenzwert Peroxidase-positiver Zellen im Ejakulat überschritten wird, trägt dem nicht Rechnung [589,594].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E87	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Mikrobiologische Untersuchungen des Ejakulats dienen zur Erfassung behandlungsbedürftiger Infektionen und sollten Bestandteil der Diagnostik männlicher Fertilitätsstörungen sein.	

Untersuchung des postorgastischen oder postejakulatorischen Urinsedimentes

Bei fehlender Ejakulation trotz Orgasmus (Anejakulation) oder deutlich reduziertem Ejakulatvolumen (< 1 ml) und Verdacht auf eine retrograde oder partielle retrograde Ejakulation bei entsprechenden Hinweisen in der Krankenvorgeschichte (z.B. Zustand nach retroperitonealer Lymphadenektomie, neurologische Erkrankungen wie z.B. Multiple Sklerose, Diabetes mellitus, Einnahme bestimmter Medikamente wie z.B. Psychopharmaka) muss eine Untersuchung des postorgastischen oder postejakulatorischen Urinsedimentes erfolgen, nachdem zuvor ein Problem bei der Probengewinnung ausgeschlossen wurde [590,658]. Hierzu gibt der Patient direkt nach dem Orgasmus Urin in ein entsprechendes Gefäß. Trübungen des Urins können bereits klinisch (auch in der Anamnese des Patienten) Hinweise auf Beimengungen von Ejakulat geben. Der Nachweis von Spermien im postorgastischen Urin bestätigt eine retrograde Ejakulation. Die Zahl der Spermien im Urin muss ermittelt werden; es gibt aber keinen Konsensus bezüglich der Zahl nachgewiesener Spermien im Ejakulat, ab derer eine retrograde Ejakulation als gesichert gilt [589].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E88	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei fehlender Ejakulation trotz Orgasmus oder deutlich vermindertem Ejakulatvolumen und anamnestischen Hinweisen auf eine partielle oder komplette retrograde Ejakulation soll eine Untersuchung des postejakulatorischen Urinsedimentes erfolgen. Probleme bei der Gewinnung des Ejakulates sollen zuvor ausgeschlossen werden.	

Endokrine Untersuchungen

Die Bedeutung der basalen Hormondiagnostik zur Fertilitätsbeurteilung liegt in ihrer Aussagekraft bezüglich möglicher Ursachen für eine reduzierte Spermaqualität und

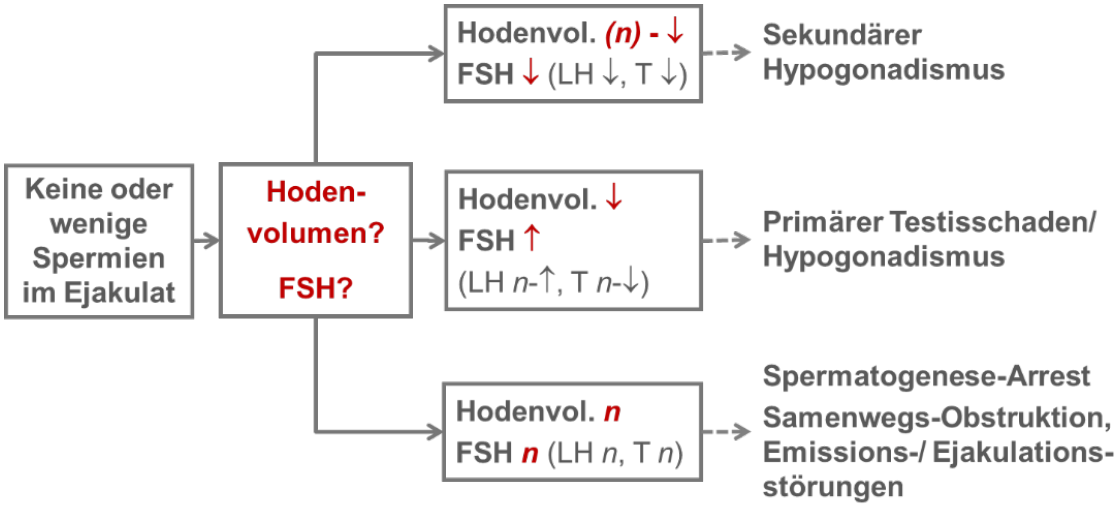
© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

ihrer Behandlungsfähigkeit. Auf die standardisierte Blutentnahme bei Bestimmung des Testosterons ist zu achten (nüchtern, an einem Vormittag zwischen 8 und 11 Uhr).

Hohes FSH im Serum deutet auf einen testikulären Schaden hin und schließt eine kausale medikamentöse Behandlung in den meisten Fällen aus (Ausnahmen: FSHB-Polymorphismen). Erniedrigtes FSH (und/oder LH) findet sich bei einem hypogonadotropen (oder auch bei einem funktionellen) Hypogonadismus, der die kausale Behandlung einer Spermatogenesestörung ermöglicht [659,660].

Trotz erhöhtem FSH kann bei gleichzeitigem Vorliegen einer Azoo- oder Kryptozoospermie noch eine fokal erhaltene Spermatogenese im Hoden vorhanden sein, so dass ein erhöhtes FSH eine erfolgreiche testikuläre Spermienextraktion nicht ausschließt [661]. Ein normales FSH findet sich zwar bei obstruktiver Azoospermie, schließt aber eine Spermato- oder Spermiogenesestörung, z.B. durch einen Meiosearrest, nicht aus [594,662].

Abbildung 9: Diagnostische Aussagekraft der endokrinen Basisuntersuchungen im Zusammenhang mit weiteren diagnostischen Untersuchungen



In den aktuellen Leitlinien der American Urological Association (AUA) und der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) werden als Expertenmeinung Bestimmungen von FSH und Testosteron nur dann empfohlen, wenn infertile Männer eine reduzierte Libido, erektile Dysfunktion, Oligozoospermie, Azoospermie, verkleinerte Hoden oder Hinweise auf Hormonstörungen im Rahmen der körperlichen Untersuchung aufweisen [589]. Es wird aber darauf hingewiesen, dass es keinen allgemeinen Konsens zum Zeitpunkt und Umfang endokriner Untersuchungen im Rahmen einer Fertilitätsdiagnostik des Mannes gibt und einige Experten eine Hormondiagnostik schon bei der Erstvorstellung andrologischer Patienten fordern.

Die Leitlinie der European Association of Urology empfiehlt zwar hormonelle Untersuchungen als Bestandteil des diagnostischen „work-up“ infertiler Männer,

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

präzisiert deren Umfang aber nur insoweit, dass die Bestimmungen der Gonadotropine (LH, FSH) und des Testosterons als sinnvoll für die Diagnose eines Hodenschadens und die Differenzierung der verschiedenen Formen des Hypogonadismus angesehen und bei Oligozoospermie und Azoospermie als notwendig angesehen werden. Prolaktin wird im Zusammenhang mit der Diagnostik infertiler Männer gar nicht erwähnt, sondern nur bei der Abklärung von bestimmten Formen des Hypogonadismus oder bestimmter Sexualstörungen gefordert [594]. Auch Männer mit einer Normozoospermie können einen Hypogonadismus aufweisen, so dass folgerichtig die Basisdiagnostik ungeachtet des Ejakulatbefundes erfolgen sollte [633,634].

Bei erniedrigtem Testosteron sollten LH, Prolaktin und freies Testosteron bestimmt werden [594]. Inhibin B und das Anti-Müller Hormon (AMH) sind weitere endokriner Marker für die Spermatogenese und können ergänzend, v.a. vor geplanter testikulärer Spermienextraktion bestimmt werden, sind aber kein Teil der Routinediagnostik [660].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E89	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Die endokrine Diagnostik von Männern mit ungewollter Kinderlosigkeit soll im Zusammenhang mit Krankenvorgeschichte, körperlicher Untersuchung und der Ejakulatuntersuchung sowie unter Beachtung der standardisierten Abnahmebedingungen für das Blut erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E90	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Die endokrine Basisdiagnostik von Männern soll FSH, LH und Testosteron umfassen; bei Auffälligkeiten in der Basisdiagnostik werden weitere endokrinologische Untersuchungen notwendig.	

Ergeben sich aus der Anamnese oder körperlichen Untersuchung des ungewollt kinderlosen Mannes Hinweise auf einen Hypogonadismus oder eine Hyperprolaktinämie (z.B. Gynäkomastie), ist ungeachtet der Befunde in der Ejakulatanalyse eine weitere endokrinologische Abklärung indiziert.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E91

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Finden sich in der Krankenvorgeschichte oder bei der körperlichen Untersuchung Hinweise auf einen Hypogonadismus, soll eine weitere diagnostische Abklärung erfolgen.	

Humangenetische Diagnostik (siehe Kapitel „Genetische Faktoren“)

Diagnostische Hodenbiopsie

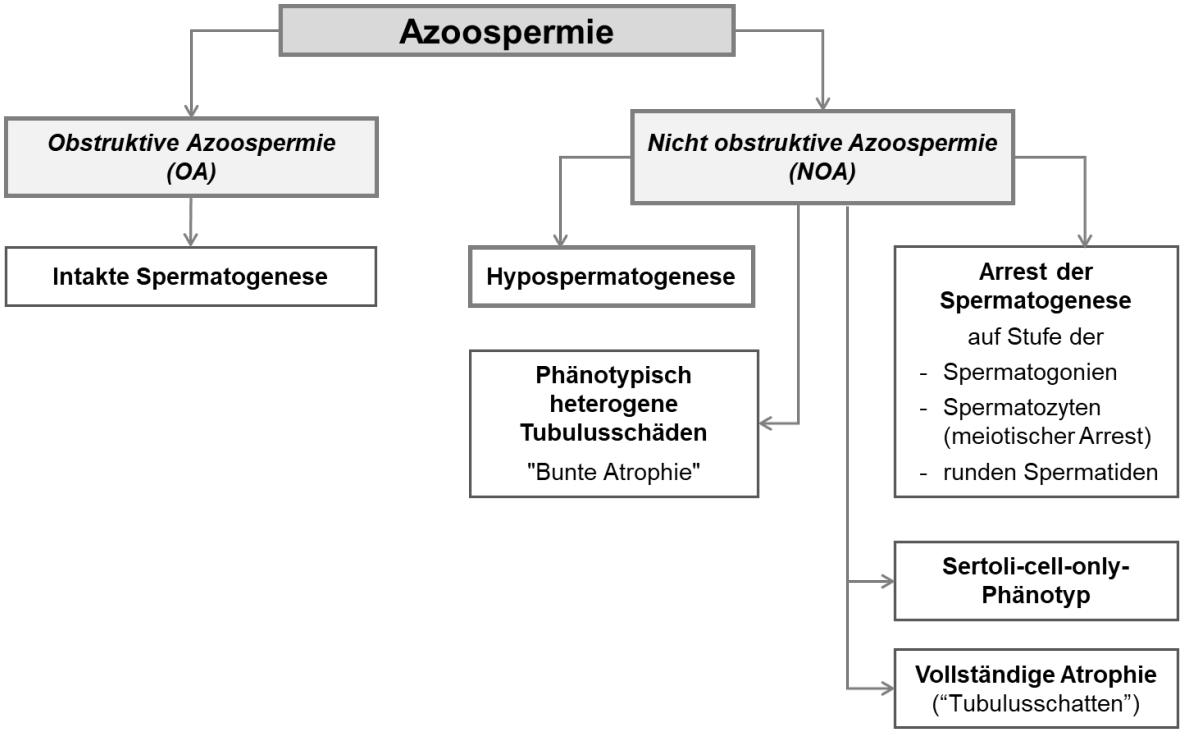
Aufgrund der nichtinvasiven andrologischen Diagnostikoptionen sind rein diagnostische Hodenbiopsien bei Kinderwunsch zur Abklärung einer Infertilität heutzutage nicht mehr indiziert. Sie sollten stattdessen immer kombiniert werden mit einer testikulären Spermienextraktion, um ggf. testikuläre Spermien kryokonservieren und später für eine assistierte Reproduktion verwenden zu können. Bei Azoospermie (oder schwerer Kryptozoospermie) hat die Hodenhistologie ihren Stellenwert im Rahmen der (mikrochirurgischen) testikulären Spermienextraktion ((m) TESE) zur Beurteilung der Spermatogenese und zum Ausschluss einer Keimzellneoplasie in situ (germ cell neoplasia in situ, GCNIS) als obligate Präkanzerose eines malignen Keimzelltumors. Eine Fixierung der Gewebeproben in Formalin ist ungeeignet; die Fixierung mit Bouin- oder Stieve-Lösung sorgt für einen besseren Strukturerhalt und erlaubt die Differenzierung der Keimzellen [663].

Die histologische Beurteilung von Hodenbiopsien infertiler Männer konzentriert sich auf das tubuläre Kompartiment und die Spermatogenese [663,664]. Sie erlaubt eine Abgrenzung einer obstruktiven Azoospermie von nicht-obstruktiven Formen und eine Einstufung der Chancen für eine erfolgreiche TESE mithilfe semiquantitativer Scores. Hierbei wird jeder Keimtubulus nach dem Auftreten von Spermatogonien, Spermatozyten, runden und elongierten Spermatiden sowie Sertoli-Zellen einzeln beurteilt; heterogene, oft seitendifferente Befunde sind häufig [663,664]. Darüber hinaus ist die Hodenhistologie eine wesentliche Ergänzung der Phänotypisierung idiopathisch infertiler Männer, die den Weg zur verbesserten genetischen Diagnostik eröffnen kann [665].

Abbildung 10: Differenzialdiagnose und histologische Befunde bei Azoospermie

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung



Besteht bei einem oligozoospermen Patienten aufgrund der Hodensonographie die Diagnose einer Mikrolithiasis und/oder der V.a. auf eine Hodenpathologie, so kann eine diagnostische Hodenbiopsie indiziert sein, insbesondere wenn weitere Risikofaktoren (Hodenhochstand, Hodentumor) vorliegen [666]. Auch diagnostische Hodenbiopsien sollten aufgrund der heterogenen Verteilungsmuster der segmentalen Hodentextur immer multi-lokulär erfolgen, um die diagnostische Sicherheit zu erhöhen [667-669].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E92	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Rein diagnostische Hodenbiopsien sollen ohne eine vermutete Hodenpathologie nicht durchgeführt werden.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E93	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostische Hodenbiopsien bei Männern mit Kinderwunsch sollen mit einer testikulären Spermienextraktion kombiniert werden, wenn gleichzeitig eine Azoospermie oder Kryptozoospermie vorliegen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E94	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Entnahme von Hodengewebe für eine testikuläre Spermienextraktion soll gleichzeitig eine histologische Biopsie erfolgen, um Rückschlüsse auf die Ursache der Azoospermie / Spermatogenesestörung gewinnen und ggf. eine testikuläre Keimzellneoplasie in situ (GCNIS) erkennen zu können.	

3.11.2 Ursachen und mögliche Therapieansätze männlicher Fertilitätsstörungen

Die Diagnostik und damit Ursachensuche für männliche Infertilität vor MAR dient der Identifikation der Störungen, die kausal behandelbar sind oder mit potenziellen Risiken für Nachkommen verbunden sein können (siehe 4.4.5).

Nach ihrer Lokalisation lassen sich Störungen der Hoden, der ableitenden Samenwege und der akzessorischen Drüsen, der Samendeposition, Störungen des übergeordneten Hypothalamus-Hypophysen-Systems sowie Androgenrezeptor- und Enzymdefekte unterscheiden [670].

Tabelle 20: Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen

(modifiziert aus [640] und [670])

Diagnostische Einteilung	**Krankheitsbilder (Beispiele)**	
	Anlagebedingt	**Erworben**
Primäre Testesschäden	Maldescensus testis Deletionen des Y-Chromosoms Klinefelter-Syndrom XX-Mann-Syndrom Anorchie (auch unilateral) Sertoli-cell-only-Phänotyp (Keimzell-Aplasie)	Infektionen/ Entzündung (Orchitis) Varikozele Traumata, Torsion Maligne Keimzelltumoren, Keimzellneoplasie-in-situ (GCNIS) Exogene Noxen (Genussgifte, Pharmaka, Berufsstoffe/ Umwelt-chemikalien, physikalische Faktoren)
	Spermatogese-Arrest	

Diagnostische Einteilung	Krankheitsbilder (Beispiele)	
	Anlagebedingt	**Erworben**
Sekundäre Testesschäden (hypothalamisch-hypophysäre Störungen)	Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (isoliert; Kallmann-Syndrom, mit Anosmie) Hypopituitarismus	Hypothalamusstörungen (Tumoren, Traumata, vaskuläre Ursachen, Bestrahlung u.a.) Hypopituitarismus (Tumoren, Traumata, Ischämie/ Hämorrhagie, Infektionen u.a.) Hyperprolaktinämie Exogene Noxen (Pharmaka u.a.)
Gemischte Störungen der Hodenfunktion		Allgemeinerkrankungen (Hämochromatose, chronische Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, Adipositas u.a.)
Posttestikuläre Störungen	Congenitale bilaterale Aplasie des Vas Deferens [CBAVD]	Infektionen/ Entzündung (Epididymitis, Prostatitis, Prostato-Vesikulitis) Emissions-/ Ejakulationsstörung (z.B. retrograde Ejakulation) Iatrogen: Vasektomie
Störungen der Androgen-wirkung	Androgenrezeptordefekt Androgen-Insensitivität (minimal bzw. partiell)	

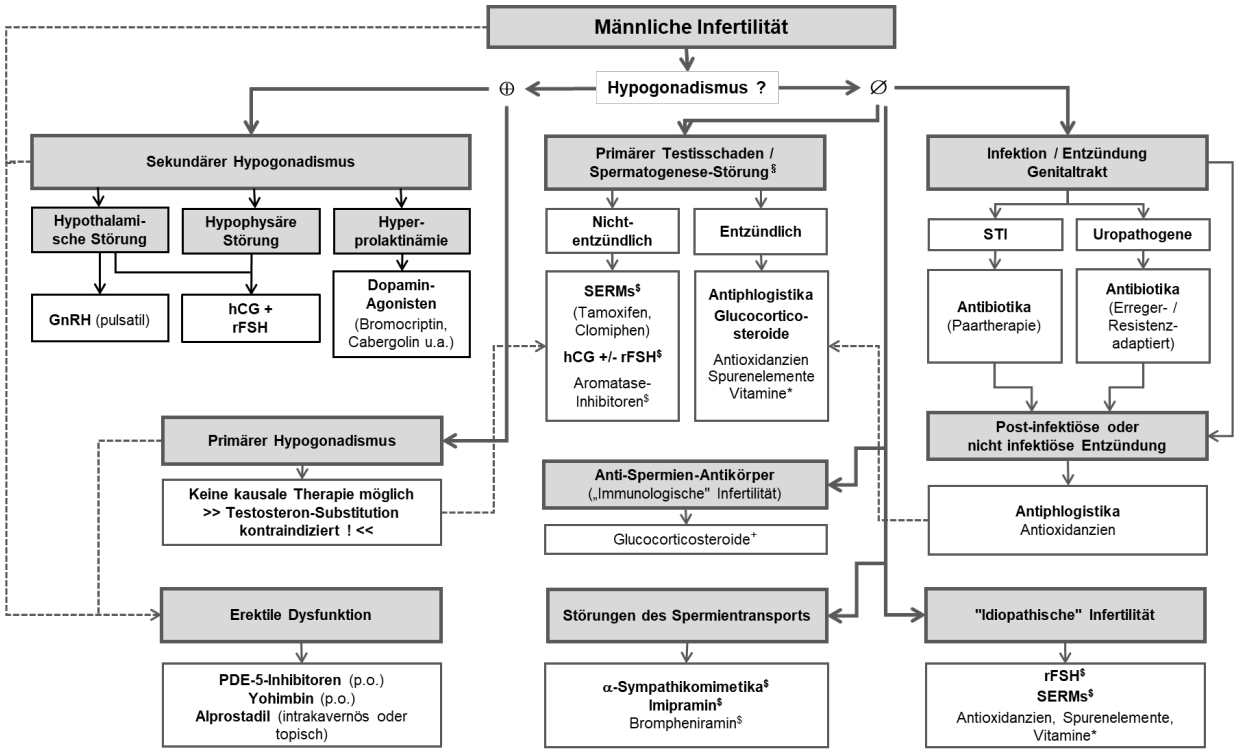
Identifizierbare Ursachen mit Behandlungskonsequenz finden sich bei 30% der infertilen Männer [671]. Zu den häufigsten Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen zählen ein Maldescensus testis in der Vorgeschichte (8-17% der Fälle), Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes (10-15%) und Varikozelen (ca. 15%) [594,653,672]. In der Praxis kann die nosologische Zuordnung des Symptoms "Infertilität" jedoch erhebliche Schwierigkeiten bereiten, da nicht selten eine komplexe, multifaktorielle Ätiopathogenese zugrunde liegt.

In einem Drittel der Fälle ist die Ursache für die Infertilität trotz eingehender Diagnostik nicht erkennbar („idiopathische“ oder „ungeklärte“ Infertilität“). Für den klinischen Endpunkt einer verminderten Spermienanzahl im Ejakulat (Oligozoospermie) reichen entsprechende Angaben sogar bis zu 75% [672-674].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E95	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Behandelbare Störungen sollen therapiert werden, bevor die Indikation für eine MAR gestellt wird. Bei der Indikationsstellung zur Behandlung andrologischer Faktoren sollen gynäkologische Befunde (z.B. ovarielle Reserve) berücksichtigt werden.	

Abbildung 11: Algorithmus medikamentöser Therapieoptionen bei männlichen Fertilitätsstörungen



§ Genetische Diagnostik vor Therapie-/Heilversuchen zu empfehlen, insbesondere bei schwerer Oligozoospermie (<1 Mio/ml bzw. < 2 Mio im Gesamtejakulat) oder Azoospermie

$ Off-label-Anwendung im Sinne eines Heilversuchs

+ Ergebnisse verfügbarer kontrollierter Studien kontrovers; Erfolgsaussichten MAR überlegen

* Evidenzgrad in Bezug auf Schwangerschafts- und Lebendgeburtenraten als gering eingestuft [675]

3.11.2.1 Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse

Störungen im Bereich des Hypothalamus und der Hypophyse führen zu einem hypogonadotropen Hypogonadismus (siehe 3.11.1.5). Hierbei sind anlagebedingte Formen sowie erworbene Schädigungen und Funktionsstörungen zu berücksichtigen:

- Kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (CHH)
  - "isoliert" (IHH)
  - Kallmann-Syndrom (Kombination mit einer Beeinträchtigung des Riechvermögens, Anosmie)
- Hypophyseninsuffizienz (Hypopituitarismus)
- Hyperprolaktinämie

Bei Patienten mit hypogonadotropem Hypogonadismus ist in Abhängigkeit von der anatomischen Lokalisation der Schädigung eine Stimulation der Hypophyse (durch eine GnRH-Pumpe) oder der Hoden direkt (durch rekombinantes FSH und HCG) möglich [676]. Ziel dieser Therapie ist es, die Spermatogenese so zu initiieren bzw. zu stimulieren, dass eine natürliche Konzeption eintreten kann oder bei vorheriger Azoospermie und hinterher eingeschränkter Spermaqualität Methoden der MAR möglich sind. Bei der Mehrzahl der Patienten setzt die Spermatogenese innerhalb von 3–9 Monaten (wieder) ein; in einigen Fällen ist hierfür jedoch eine Behandlung über mehr als 2 Jahre erforderlich, insbesondere wenn die Pubertätsentwicklung noch nicht durchlaufen wurde [677].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E96	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Vorliegen eines sekundären Hypogonadismus mit Azoospermie soll vor Durchführung einer Hodenbiopsie mit TESE/ICSI eine kausale Therapie (hormonelle Stimulation der Spermatogenese) erfolgen. Dies gilt ebenso bei sekundärem Hypogonadismus mit Kryptozoospermie oder schwerer Oligozoospermie, falls nicht gynäkologische Befunde ein anderes zeitliches Vorgehen erfordern.	

3.11.2.2 Testesschäden

Genetisch determinierte und kongenitale Störungen der Hoden

Primär den Hoden betreffende Schäden können auf verschiedenste Ursachen zurückzuführen sein. Es kommen sowohl kongenitale als auch erworbene

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Beeinträchtigungen der Spermatogenese und damit der Fertilität vor. Neben Testesschäden ohne Veränderungen der endokrinen Funktion sind die verschiedenen Formen eines kongenitalen hypergonadotropen Hypogonadismus zu beachten, hierunter das Klinefelter-Syndrom, AZF-Deletionen des Y-Chromosoms und die sehr seltene kongenitale Anorchie (Tabelle 20; Abb. 11) [670].

Eine evidenzbasierte medikamentöse Therapie ist nicht möglich. Bei stark reduzierten Spermiogramm-Variablen ist eine MAR indiziert. Liegt eine Azoospermie vor, besteht die Möglichkeit einer Hodenbiopsie mit Versuch der testikulären Spermienextraktion, falls die Ergebnisse der humangenetischen Untersuchung das Auffinden testikulärer Spermien nicht ausschließen bzw. sehr unwahrscheinlich erscheinen lassen (siehe Abschnitt Genetik). Vor einer geplanten Hodenbiopsie/TESE kann eine Stimulation der endogenen Testosteronproduktion und damit einer evtl. noch vorhandenen residualen Spermatogenese durch Gabe von hCG ohne/mit rFSH, Antiöstrogenen oder Aromatase-Hemmern als Heilversuch (off-label-Therapie) erfolgen, bei Verdacht auf testikuläre Entzündung eine antiphlogistische Therapie eingesetzt werden [589,678-680]. Auch wenn der Kinderwunsch bei Abklärung vor MAR für die betroffenen Männer im Vordergrund steht, sollten sie im Falle eines Hodenhochstandes im Kindesalter auf das erhöhte Risiko für Hodentumoren aufmerksam gemacht werden [594,681].

Spermatogenese-Störungen unterschiedlicher Ätiologie

Der Sertoli-cell-only (SCO)-Phänotyp ist histopathologisch durch den Verlust der Keimzellen in allen oder einem überwiegenden Teil der Tubuli seminiferi charakterisiert [663,664]. Es handelt sich um ein heterogenes Krankheitsbild, das sowohl kongenitale als auch erworbene Formen umfasst. Der kongenitale komplette SCO-Phänotyp wird auch als Germinalzell-Aplasie bezeichnet; betroffene Patienten sind in jedem Falle infertil.

Der Spermatogenese-Arrest ist ebenso wie der SCO-Phänotyp ein histopathologisch definiertes Krankheitsbild [663]. Der Stillstand der Spermatogenese kann auf der Stufe der Spermatogonien, der primären Spermatozyten oder der frühen runden Spermatiden auftreten und alle Tubuli seminiferi oder nur einen Teil betreffen [663]. Die Ursachen sind entweder genetisch determiniert (z.B. Mikrodeletionen des Y-Chromosoms, *TEX11*-Mutation) oder erworben (z.B. gonadotoxische Faktoren). Bei komplettem Spermatogenese-Arrest besteht eine Azoospermie.

Mithilfe der Verfahren des Next Generation Sequencing (NGS; Genpanel- Exom- bzw. Genom-Sequenzierung) können bei Patienten monogene Ursachen identifiziert werden, z.B. pathogene Varianten (Mutationen) in *TEX11, TEX14, TEX15, M1AP* und vielen weiteren [682] (siehe Abschnitt Genetik).

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Spermiogenese-Störungen

In seltenen Fällen zeigen sich in der zytomorphologischen Ejakulatanalyse systematische morphologische Defekte der Spermien, d.h. die Mehrzahl der untersuchten Spermien weist gleichförmige strukturelle Fehler im Bereich der Kopfsegmente und/oder Flagella auf, die eine Fertilisierung der Eizelle unter natürlichen Bedingungen unmöglich machen [682-684]. Für verschiedene Defekte konnten genetische Ursachen mit autosomal-rezessivem Erbgang identifiziert werden. Homozygote Mutationen der an der Meiose beteiligten Aurora-Kinase C (AURKC) sind für eine Makrozoospermie mit zu großen, amorphen Kopfsegmenten und zumeist multiplen Flagella der Spermien (large headed multi-flagellar spermatozoa) verantwortlich. Defekte in *DPY19L2* (dpy-19-like 2-Gen) führen zu einer Globozoospermie (fehlende Ausbildung des Akrosoms), bei der eine Fertilisierung der Eizelle unter natürlichen Bedingungen unmöglich ist. Auch die Erfolgsaussichten einer IVF/ICSI sind ohne artifizielle Eizellaktivierung gering [685].

In der heterogenen Gruppe der Mittelstück- und Flagellumdefekte („multiple morphological abnormalities of the sperm flagella“, MMAF) konnten ebenfalls Mutationen in Genen strukturell und funktionell relevanter Proteine identifiziert werden, beispielsweise in AKAP (A kinase anchor protein) 3 und 4 oder DNAH1 (dynein axonemal heavy chain I). Phänotypisch wurden derartige strukturelle Defekte mit normaler Vitalität, aber stark eingeschränkter bis vollständig fehlender Motilität der Spermien bereits früher beschrieben [684]. Fehlen die Dyneinarme, die die Mikrotubuli miteinander verbinden, besteht eine vollständige Immotilität der Spermien. Weist der Patient neben der Asthenoteratozoospermie auch einen abnormen Zilienschlag in Nase und Lunge auf, die mit Sekrettransportstörungen, Atemwegsinfektionen und Bronchiektasen einhergehen, spricht man von einer primären ciliären Dyskinesie (PCD) [683,686]. Als Kartagener-Syndrom wird das gleichzeitige Vorliegen eines Situs inversus und einer PCD bezeichnet.

Ebenso wie bei den oben dargestellten Spermatogenese-Störungen kann eine Exom-basierte Panel-Diagnostik erfolgen (siehe Abschnitt Genetik). Eine kausale Therapie steht bei den aufgeführten strukturellen Spermiendefekten nicht zur Verfügung. Mit Ausnahme der Makrozoospermie verbleibt als symptomatischer Behandlungsansatz eine assistierte Fertilisation mittels IVF/ICSI.

Operative Therapie der männlichen Infertilität

Die therapeutischen Optionen orientieren sich sowohl an den Befunden des Mannes als auch an denen der Frau, und die Indikationsstellung zur Therapie wird optimalerweise interdisziplinär gestellt. Bei Nachweis andrologisch therapierbarer Ursachen der Infertilität soll diesen der Vorzug vor der MAR gegeben werden unter Berücksichtigung der gynäkologischen Befunde.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Im Rahmen der operativen Infertilitätstherapie des Mannes können folgende Verfahren zur Anwendung kommen:

- mikrochirurgische Refertilisierungsoperationen (Vasovasostomie, Vasotubulostomie) bei erworbener obstruktiver Azoospermie nach Vasektomie, selten auch nach Entzündungen des Nebenhodens,
- transurethrale Resektionen des Ductus ejaculatorius bei zentraler Verschlusssymptomatik,
- (mikrochirurgische) testikuläre Spermiengewinnung bei Azoospermie (obstruktiv oder nicht-obstruktiv),
- mikrochirurgische epididymale Spermiengewinnung bei obstruktiver Azoospermie
- (mikrochirurgische) Varikozelenoperation (siehe Kapitel 3.11.2)

Obstruktive Azoospermie (OA)

Um zwischen einer Obstruktion (obstruktive Azoospermie, OA) und einer testikulären Ursache der Azoospermie (nicht-obstruktive Azoospermie, NOA) zu unterscheiden, ist die zusätzliche Analyse der Seminalplasmamarker in Ergänzung der klinischen und endokrinen Parameter (FSH, Hodenvolumen) sinnvoll [671] (s. Tab. 18; Abb. 9). Verschlüsse der ableitenden Samenwege können im Grenzbereich zwischen Hoden und Nebenhoden (Ductuli efferentes) (15% der Fälle), in Nebenhoden und Samenleiter (30-67% der Fälle) oder Ductus ejaculatorii (selten, in 1-3% der Patienten) lokalisiert und entweder kongenital oder erworben (iatrogen-postoperativ, postentzündlich) sein [594]. Eine kongenitale bilaterale Agenesie des Vas deferens (CBAVD) findet sich bei 0,5-3% aller infertilen Männer [594]. Sie ist häufig mit einer Bläschendrüsenagenesie assoziiert und Teilmanifestation der zystischen Fibrose. Bei unilateraler Fehlanlage eines Samenleiters ist eine Untersuchung der Nieren notwendig, da eine einseitige Agenesie der Nieren vorliegen kann (z.B. Zinner Syndrom).

Klinisch weisen die Patienten mit OA normale Hodenvolumina und Normwerte für FSH auf. Die alpha-Glukosidase im Seminalplasma ist in der Regel erniedrigt. Ausnahme sind intratestikuläre oder sehr proximale epididymale Verschlüsse.

Patienten mit einer CBAVD zeigen zusätzlich einen erniedrigtem pH-Wert des Seminalplasmas, ein vermindertes Ejakulatvolumen und niedrige Fruktosewerte im Sperma. Die Diagnose wird intraoperativ gesichert, und spätestens dann muss die genetische Diagnostik auf CFTR-Mutationen erfolgen (siehe Kapitel: Genetische Faktoren).

Nicht immer ist eine klare Unterscheidung zwischen einer obstruktiv bedingten und einer nicht-obstruktiv bedingten Azoospermie präoperativ möglich.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E97	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Die operative Therapie der Azoospermie soll sich an der Ursache orientieren und unterscheidet obstruktive von nicht-obstruktiven Formen.	

Operative Therapie bei obstruktiver Azoospermie (OA)

I. Mikrochirurgische Refertilisierungsoperationen (Vasovaso-, Vasotubulostomie)

Bei einer erworbenen OA nach Vasektomie sollte bei normaler ovarieller Reserve der Partnerin der mikrochirurgischen Refertilisierung der Vorrang vor einer testikulären Spermienextraktion mit nachfolgender MAR gegeben werden [594], da die TESE mit nachfolgender ICSI die Therapielast auf die Partnerin verschiebt und im Vergleich zur Refertilisierung weniger kosteneffektiv ist. Natürlich sollten bei der Entscheidungsfindung die individuellen Faktoren und Wünsche der Paare berücksichtigt werden [687]. Im Fall einer vorausgegangenen Vasektomie geht die mikrochirurgische Refertilisierungsoperation (Vasovasostomie, VV) mit einer Erfolgsaussicht von bis zu 87,5% für eine Wiederherstellung der Durchgängigkeit der Samenleiter einher [688]. Die in der Literatur dokumentierten SSR liegen zwischen 30 und 50%, auch in Abhängigkeit von den weiblichen reproduktiven Funktionen. Nach der aktuellen Metaanalyse liegt die SSR nach der Refertilisierungschirurgie bei 47,4% [688]. Wenn eine VV bei Obstruktion auf Level des Nebenhodens nicht möglich ist, besteht die Möglichkeit der mikrochirurgischen Vasotubulostomie (VT); hierbei muss berücksichtigt werden, dass je nach der Lokalisation des Tubulus im Nebenhoden, an dem die Anastomose des Ductus deferens genäht wird, die Wahrscheinlichkeit sinkt, dass nach der VT motile Spermien im Ejakulat nachweisbar sind [687]. Eine Normalisierung der Ejakulatparameter ist in rund der Hälfte der Fälle 6-9 Monate nach Operation zu erwarten. Es besteht das Risiko für einen Re-Verschluss, so dass eine Kryokonservierung der Spermien postoperativ angesprochen werden sollte, wenn der Kinderwunsch nicht zeitnah bereits in Erfüllung gegangen ist. Zusätzlich kann bei bestehendem Patientenwunsch der Eingriff mit einer Hodengewebsentnahme zur testikulären Spermiengewinnung (TESE) kombiniert werden. Die VT ist eine rekonstruktive Therapieoption bei postentzündlichen Samenwegsverschlüssen, die meist einen epididymalen Verschluss nach sich ziehen. Da die Erfolgsraten variabel sind, sollte mit dem Patienten die zusätzliche Option der TESE oder der MESA besprochen werden. Dies kann insbesondere bei Paaren mit einem weiblichen Altersfaktor (Frau 38 Jahre oder älter) sinnvoll sein [687,689].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

II. Transurethrale Resektionen des Ductus ejaculatorius (TURED)

Eine Obstruktion des Ejakulationsgangs (Ejaculatory duct obstruction = EDO) bleibt eine sehr seltene, aber chirurgisch korrigierbare Ursache für männliche sexuelle Dysfunktion und männliche Unfruchtbarkeit aufgrund einer obstruktiven Azoospermie, die bei 1 bis zu 5 % der unfruchtbaren Männer diagnostiziert wird. Daher sollte EDO in die Liste der Differentialdiagnosen bei Männern aufgenommen werden, die wegen Unfruchtbarkeit untersucht werden. Die Diagnostik umfasst eine klinische Untersuchung sowie eine transurethrale Ultraschalluntersuchung und sollte im Falle einer Parvispermie angedacht werden. Eine EDO kann an jeder Stelle entlang der Ejakulationsgänge auftreten. Die Obstruktion kann auf die distalen Enden der Gänge beschränkt sein oder sich weiter proximal erstrecken und die terminalen Abschnitte der Samenleiter (Vasa deferentia) einschließen. Der Ort und die Länge der Obstruktion haben Auswirkungen auf die möglichen chirurgischen Interventionsoptionen. Eine Unterteilung in congenitale (wie in Verbindung zu einer Müllerschen, Wolffschen oder Urtriculus-Zyste) und erworbene Obstruktion des Samenausführungsganges (z.B. nach Entzündungen, transurethraler Katheterisierung, urethrales Trauma) wird von einigen Autor:innen favorisiert, da Patienten mit einer angeborenen Ejakulationsgangobstruktion bessere Behandlungserfolge haben hinsichtlich der Spermiogrammvariablen (Spermienzahl, Motilität und Ejakulatvolumen) und SSR verglichen zu erworbenen Fällen [690]. Die TURED kommt bei Patienten mit einer zentralen Verschlusssymptomatik im Bereich des Ductus ejaculatorius (zum Beispiel bei Utriculuszysten) in Betracht und kann zu einer passageren und selten auch dauerhaften ungestörten Ejakulation mit Spermien führen. Die Erfahrungen sind limitiert, da die Befundkonstellation selten ist. Bei einer erfolgreichen TURED sollte in jedem Fall die Kryokonservierung der ejakulierten Spermien angestrebt werden, da ein Re-Verschluss mit 26% der Fälle ein bis 6 Monate nach der TURED häufig ist [691]. Alternativ können eine TESE oder ggfs. auch eine MESA angeboten werden [594].

III. TESE bei obstruktiver Azoospermie

Im Fall einer gesicherten Obstruktion ist eine multifokale Hodengewebsentnahme im Rahmen der TESE in nahezu 100% der Fälle erfolgreich (siehe Abb. 3) [594]. Ob diese ein- oder beidseitig erfolgt, hängt von den klinischen Vorbefunden ab. Insbesondere bei der kongenitalen OA ist die TESE die primäre Therapie der Wahl. Die TESE ist ein komplikationsarmer Eingriff. Auf die möglichen Komplikationen wird weiter unten en Detail eingegangen.

IV. Mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration (MESA) bei obstruktiver Azoospermie

Bei einer nicht korrigierbaren oder einer kongenitalen Obstruktion (wie z.B. der CBAVD, siehe Kapitel 3.11.1) kann zusätzlich die mikrochirurgische epididymale Spermienaspiration durchgeführt werden, bei der möglichst motile Spermien aus dem Ductus epididymis der Cauda oder des Corpus des Nebenhodens zur Kryokonservierung aspiriert werden. Bei Patienten mit CBAVD bietet sich dieses Verfahren (zusätzlich zur

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

TESE) an, allerdings ist hier oftmals der Nebenhoden nur rudimentär oder nur im Caputbereich angelegt und/oder das Sekret sehr pastös, so dass nicht immer motile Spermien nachweisbar sind. Die Spermienqualität und –zahl scheint durch die zugrunde liegende Mutation beeinflusst zu sein [692]. Insbesondere bei den erworbenen Formen der Obstruktion ist zu bedenken, dass jede Manipulation am Nebenhoden eine prinzipiell irreversible Obstruktion zur Folge hat.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E98	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Rekonstruktive mikrochirurgische Verfahren und operative Techniken der Spermiengewinnung sollen in Abhängigkeit von der Ursache einer Verschlussazoospermie angeboten werden. Nach Vasektomie soll bei ausreichender ovarieller Reserve der Partnerin der mikrochirurgischen Refertilisierung der Vorrang vor einer TESE mit nachfolgender MAR gegeben werden, wobei die Paarkonstellation und deren individuelle Bedürfnisse berücksichtigt werden sollen.	

Nicht-Obstruktive Azoospermie (NOA)

Vor einer operativen Spermiengewinnung sollte bei Verdacht auf eine NOA abhängig von der vermuteten, zugrundeliegenden Pathologie eine genetische Diagnostik erfolgen, da sich hieraus Konsequenzen für die Therapieindikation ergeben (siehe Kapitel: Genetische Faktoren). Als operative Verfahren stehen die mindestens multifokal durchzuführende konventionelle TESE oder die mikrochirurgische (m-TESE) zur Verfügung [666].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E99	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Die nicht-obstruktive Azoospermie soll vor Anwendung operativer Spermiengewinnungstechniken differentialdiagnostisch und genetisch abgeklärt werden, da sich hieraus Konsequenzen für die Indikation der operativen Therapie und deren Erfolgschancen ergeben können (siehe Kap. 3.12.1.1).	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Die (m)-TESE ist in Kombination mit der Kryokonservierung des gewonnenen Hodengewebes das Standardverfahren für die Therapie der testikulär bedingten NOA [594]. Nicht nur die zugrundeliegenden Pathologien, sondern auch das klinische Erscheinungsbild sind sehr heterogen bzw. variabel und können erfolgversprechend mit einer Hodenbiopsie in Kombination mit einer Kryokonservierung der testikulären Proben und nachfolgender TESE-ICSI-Behandlung therapiert werden [542,693-697]. Insbesondere Patienten mit schweren Tubulusschäden profitieren von der mTESE [594,698,699].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E100	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Operative Spermiengewinnungsverfahren sollen mit der Möglichkeit der Kryokonservierung von Spermien kombiniert werden.	

Zu bedenken ist, dass bis zu 30% dieser Patienten zeitgleich ein Testosterondefizit aufweisen können, dessen Behandlung durch eine Testosteronersatztherapie bei bestehendem Kinderwunsch kontraindiziert ist. Eine exogene Testosterongabe muss entsprechend vor einer geplanten operativen Spermiengewinnung pausiert und ggfs. durch eine endokrine Stimulationsbehandlung ersetzt werden.

Auch ein nicht immer sicher präoperativ zu diagnostizierender Spermatogenesearrest zählt zur NOA und kann durch normale Hodenvolumina und FSH-Serumwerte charakterisiert sein (siehe Kap. 3.11.1). Ob eine operative Spermiengewinnung erfolgsversprechend ist, kann u.U. durch die weiterführende genetische Diagnostik eingegrenzt werden [siehe Kap. 3.12].

Ein hypothalamisch oder hypophysär bedingter Hypogonadismus, der trotz einer vorausgegangenen, suffizienten Gonadotropinersatztherapie mit einer persistierenden Azoospermie einhergeht, gehört in diese Patientengruppe der NOA [700].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E101	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Endokrine Störungen, die mit einer Azoospermie einhergehen, sollen – sofern das Krankheitsbild dies zulässt – zunächst behandelt werden, bevor operative Spermiengewinnungsverfahren durchgeführt werden.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Die Erfolgsrate (i.e., die Sperm Retrieval Rate) der testikulären Spermienextraktion variiert je nach Patientenkollektiv, Operationsverfahren und Analyseverfahren zwischen 30 % und 70 %. Die Datenlage im Hinblick auf die SSR nach einer TESE-ICSI-Behandlung zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen frischen und kryokonservierten testikulären Spermien. Weder ein sehr hoher FSH-Wert, noch ein niedriges Hodenvolumen oder ein verminderter Inhibin-B-Serumwert stellen Kontraindikationen für eine (m)TESE dar. Gesicherte Prädiktoren für eine erfolgreiche (m)TESE gibt es derzeit nicht [594,701-703].

Konsens besteht dahingehend, dass die TESE **mindestens multifokal und bilateral** erfolgen sollte. Bei den schweren Formen der NOA mit deutlich reduzierten Hodenvolumina sind die Vorteile der mikrochirurgischen Technik anerkannt, weil sie zusätzlich zur zufallsverteilten multilokulären Biopsie die gezielte Probenentnahme aus den optisch besten Arealen des Hodens erlaubt. Die mTESE ermöglicht durch die mikroskopische Unterstützung bei 20- bis 30-facher Vergrößerung die Identifikation der bei NOA nur fokal und nur vereinzelt im Hoden erhaltenen Arealen mit Spermatogenese. Gleichzeitig kann dadurch die Menge des entnommenen Hodengewebes reduziert und eine optimale Blutungskontrolle erreicht werden, so dass das Trauma für den Hoden und Komplikationen bei etwas erhöhtem operativen Aufwand deutlich reduziert werden kann [594].

Die mTESE hat auch einen besonderen Stellenwert im Setting einer Salvage mTESE, wenn zuvor bei einer konventionellen oder mikrochirurgischen TESE keine Spermatozoen detektiert werden konnten. Hier sind bei NOA durch die erneute mTESE in 12,5 % bis 79,2 % der Fälle Spermatozoen detektierbar, wobei die Histologie der primären TESE ein Prädiktor für den Erfolg der erneuten mTESE ist und dementsprechend bei der Beratung der Patienten berücksichtigt werden sollte [704].

Die häufigsten Komplikationen nach der (m)TESE umfassen skrotale Schwellungen, Hämatome, und die Ausbildung einer Hydrozele, wobei hier die mTESE gegenüber der konventionellen TESE vorteilhaft ist [705]. Es kommt nach der (m)TESE in der Regel nicht zu Veränderungen des Hodenvolumens. Auswirkungen auf die Testosteronspiegel wurden vor allem 3 bis 6 Monate nach dem Eingriff beschrieben; allerdings kommt es nach etwa 12 Monaten zu einer spontanen Rekonvaleszenz der Testosteronwerte in den normalen Bereich [706]. Eine aktuelle Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass es nach der mTESE zu Veränderungen der Testosteron- und FSH-Werte sowie des Hodenvolumens kommen könnte. Allerdings muss betont werden, dass die eingeschlossenen Arbeiten sehr heterogen im Hinblick auf das chirurgische Vorgehen und die Nachsorgezeiträume waren [707].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E102	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei der nicht-obstruktiven Azoospermie soll die Hodengewebsentnahme im Rahmen der TESE zumindest multifokal und nach Möglichkeit mikrochirurgisch durchgeführt werden.	

Varikozele

Die Indikation für eine chirurgische Therapie der Varikozele sollte nur nach eindeutiger Sicherung der Diagnose in Betracht gezogen werden [708]. Der Stellenwert der Varikozelentherapie vor MAR ist nicht abschließend geklärt, allerdings konnte eine systematische Meta-Analyse zeigen, dass bei korrekter Indikationsstellung die Therapie der Varikozele zu verbesserten Ejakulatparametern inkl. verbesserter DNA Fragmentation führt [709]. Die derzeit aktuelle Analyse der Cochrane Collaboration [710] suggeriert einen positiven Effekt der Varikozelenbehandlung bei idiopathisch infertilen Männern im Vergleich zu einer Kontrollgruppe auf die spontane SSR. Die Therapie von 7 Männern mit klinischen Varikozelen und Ejakulateinschränkungen als alleiniger erkennbarer Infertilitätsursache bei einem Paar mit Kinderwunsch kann zu einer zusätzlichen Schwangerschaft führen [710]. Eine aktuellere systematische Meta-Analyse konnte zeigen, dass die Therapie einer klinischen Varikozele bei der ICSI zu einer signifikant besseren Fertilisierungsrate (durchschnittliche Differenz 10.9%), zu einer verbesserten klinischen SSR (Odds Ratio (OR) 1,4) und zu einer erhöhten LGR (OR 2,1) führt [711]. Bei der IUI führte die vorherige Varikozelen-Therapie nicht zu einer Verbesserung des Outcomes.

Aktuelle Vergleiche der Therapieverfahren (mikrochirurgische Ligatur, laparoskopische und offene Verfahren, Embolisation, antegrade Sklerosierung) zeigen einen Vorteil im Hinblick auf Komplikationen und Rezidive für die mikrochirurgische Varikozelenligatur und die laparoskopischen Verfahren, sofern sie unter Schonung der Lymphbahnen und Arterien erfolgen [712]. Bei Patienten mit einer nicht-obstruktiven Azoospermie (NOA) und einer Varikozele ist derzeit unklar, ob eine vorgeschaltete Varikozelenbehandlung die Erfolgschancen der testikulären Spermiengewinnung bei NOA verbessern kann [594]. Eine subklinische Varikozele stellt keine Indikation für eine Varikozelenbehandlung dar. Ein venöser Durchmesser über 2.45 mm in Ruhe oder 2.59 mm während des Valsalva-Manövers, wie insbesondere bei Grad II und III Varikozelen nachgewiesen werden, zeigt eine klinisch relevante Varikozele an [637]. Duplexsonographische Studien zeigen, dass nur bei Grad III Varikozelen ein signifikanter erhöhter venöser Einstrom zu verzeichnen ist [637]. In Fällen einer NOA bedingt durch einen zugrundliegenden Spermatogenesearrest oder eine Hypospermatogenese sind die Erfolgsergebnisse einer Varikozelenbehandlung mit 50%

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

signifikant besser als für Fälle eines SCO [713]. Ein systematisches Review konnte darüber hinaus herausarbeiten, dass eine erfolgreiche Behandlung der Varikozele zu einer besseren Sperm Retrieval Rate bei der nachfolgenden TESE führen kann als bei Patienten, die zuvor keine Therapie der Varikozele erhalten haben (SRR 49% vs. 32%) [714].

Aufgrund der unveränderten widersprüchlichen Ergebnisse bzgl. eines effektiven Behandlungserfolges der Varikozele bei Männern mit idiopathischer Infertilität im Hinblick auf die verbesserten Chancen sowohl für eine Spontankonzeption als auch eine verbesserte SSR nach ICSI-Therapie oder auch bei Azoospermie im Hinblick auf die Spermiengewinnungsraten ergeben sich folgende Empfehlungen:

Empfehlungen zur Varikozelentherapie

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E103	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Eine Therapie der Varikozele soll nur nach ausführlicher Aufklärung und Einschätzung der individuellen Behandlungssituation und Paarkonstellation erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E104	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Die Behandlung der Varikozele soll unter Schonung der arteriellen Versorgung und der Lymphbahnen vorzugsweise mikrochirurgisch oder auch laparoskopisch erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E105	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Nur klinisch relevante II. oder III. Grades oder symptomatische Varikozelen sollen behandelt werden.	

Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Bei der Diagnostik urogenitaler Infektionen von ungewollt kinderlosen Männern vor einer MAR sind zwei Aspekte zu berücksichtigen:

- Einfluss von Infektionen und hiermit einhergehender Entzündungsreaktionen auf die Spermaqualität und Fertilität des Mannes
- Übertragung der Erreger auf die Partnerin
- Kontamination von Nährmedien und Eizellen während der Durchführung einer MAR

Infektionen und Entzündungen des männlichen Genitaltraktes können über verschiedene Mechanismen zu einer vorübergehenden oder dauerhaften Beeinträchtigung der Spermaqualität bzw. Fertilität führen [653,715,716]. Hierzu gehören direkte Effekte auf Spermienfunktionen, z.B. durch Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies aus polymorphkernigen Granulozyten, Bildung von Spermienautoantikörpern, eine Dysfunktion der akzessorischen Drüsen, Obstruktionen des Ductus epididymidis oder anderer Samenwegsabschnitte sowie die Schädigung der Hoden, vor allem der Spermatogenese [590]. Nosologisch sind Urethritis, Prostatitis/Prostatovesikulitis, Epididymitis/Epididymo-Orchitis und Orchitis zu unterscheiden. Neben erregerbedingten Prozessen sind hierbei auch post-infektiöse oder primär nicht erregerbedingte Entzündungsreaktionen zu beachten [653]. Die akuten Krankheitsbilder kommen allerdings in der Kinderwunschsprechstunde praktisch nicht vor.

Mit einer Prävalenz von ca. 5-30% werden chronische Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes zu den häufigsten Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen gerechnet [653,656,672]; die Erfassung wird jedoch durch eine hohe Rate subklinischer bzw. primär chronischer, asymptomatischer Verläufe erschwert. Angesichts fehlender klinischer Symptome stützt sich die Diagnostik neben der Beurteilung der Spermaqualität vor allem auf den Nachweis von Erregern, erhöhte Leukozytenzahlen und/oder Entzündungsmediatoren in Ejakulat, Prostatasekret und Urinproben [590,653]. In der Praxis ist eine kompartiment-spezifische Differenzialdiagnostik schwierig; positive Befunde werden zumeist als „Samenwegsinfektion“ zusammengefasst („male accessory gland infection“, MAGI), unter Einbeziehung nicht erregerbedingter Prozesse in neueren Übersichten auch als „male genital tract inflammation“ bezeichnet [590,717].

Die Diagnose von Infektionen/Entzündungen im männlichen Genitaltrakt stützt sich auf Anamnese, in der nicht nur über eine Schmerzsymptomatik, sondern auch Erektionsstörungen, vorzeitigen Orgasmus und reduzierte Libido berichtet wird, mikrobiologische Untersuchungen des Ejakulats und ggf. des Urins (siehe Abschnitt „Mikrobiologische Untersuchungen“) und bei Bedarf auch Ultraschalluntersuchungen von Prostata, Bläschendrüsen und Nebenhoden [594,717]. Insbesondere infolge einer (chronischen) Epididymitis bzw. Epididymo-Orchitis oder Orchitis muss mit einer irreversiblen Schädigung der Spermatogenese oder/und Obstruktion des Nebenhodens und damit einer Beeinträchtigung der Ejakulatqualität gerechnet werden. Gerade für die genannten Entitäten stehen allerdings bisher keine spezifischen Marker für eine nicht-

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

invasive Diagnostik zur Verfügung. Asymptomatische testikuläre Entzündungsreaktionen lassen sich nur durch eine Hodenbiopsie sicher diagnostizieren und bleiben dementsprechend als Ursache oder Co-Faktoren von Fertilitätsstörungen häufig unerkannt [718].

Therapieziele sind die Reduktion bzw. Eradikation pathogener Bakterien im Ejakulat bzw. Prostatasekret, die Normalisierung von Entzündungsparametern sowie eine Verbesserung eingeschränkter Spermienparameter [653,680]. Der Einsatz von Antibiotika orientiert sich an den primär für akute bzw. symptomatische Krankheitsbilder formulierten Empfehlungen und sollte erreger- und resistenzgerecht erfolgen (Abb. 5) [719]. Bei Nachweis von STI ist eine leitliniengerechte antimikrobielle Therapie unter Einbeziehung der Partnerin obligat (Zyklus-adaptierte Gabe oder sichere Antikonzeption zur Vermeidung negativer Effekte von Antibiotika auf eine eintretende Schwangerschaft) [720,721]. Bei Nachweis von Uropathogenen im Ejakulat asymptomatischer Patienten mit Fertilitätsstörungen sollte der mikrobiologische Befund in einer Verlaufsuntersuchung bestätigt und die Diagnostik ggf. um eine fraktionierte Urinanalyse erweitert werden (2-Gläser-Probe; siehe Abschnitt „Mikrobiologische Untersuchungen“) [653]. Die Indikation zur Antibiotika-Therapie richtet sich nach der Keimzahl (Konsensus-basierter Grenzwert > 103 KbE/ml).

Obwohl es einige Hinweise auf Besserung der Spermaqualität durch eine antibiotische und antiinflammatorische Therapie gibt, werden Effekte einer solchen Therapie auf die Fertilität von Männern kontrovers beurteilt [680]. Am Beispiel der bakteriellen Epididymitis/Epididymo-Orchitis wird deutlich, dass trotz Erreger-eradizierender antibiotischer Akuttherapie ein hohes Risiko für irreversible Fertilitätsstörungen besteht (Oligo- bzw. Azoospermie bei ca. 30% bzw. 10% der betroffenen Patienten), wahrscheinlich durch Induktion zellulärer und humoraler Immunantworten im Genitaltrakt [715].

Ein probatorischer Einsatz von Antibiotika, z.B. bei Nachweis apathogener Erreger, nicht-signifikanter Keimzahl bzw. isolierten Entzündungszeichen im Ejakulat, ist nicht indiziert. Dies gilt auch für eine ungezielte antibiotische Behandlung vor MAR [722]. Bei indizierter Antibiotika-Gabe nach den oben dargestellten Kriterien sind potenzielle negative Effekte auf Spermatogenese bzw. Spermienfunktion zu beachten und Verlaufsuntersuchungen des Ejakulates bzw. die Durchführung von MAR erst nach mehrwöchigem therapiefreiem Intervall zu empfehlen [723].

Trotz der diagnostischen Limitationen kann bei Entzündungszeichen im Ejakulat (ohne Erreger bzw. nach antibiotischer Therapie) eine entzündungshemmende Behandlung mit nicht-steroidalen Antiphlogistika in Betracht gezogen werden (Abb. 5) [680,724-726]. Eine schwache Evidenz liegt für die therapeutische Wirksamkeit adjuvanter Medikationen wie Antioxidanzien vor [675].

Neben bakteriellen Infektionen können auch Virusinfektionen mit einer reduzierten männlichen Fertilität assoziiert sein. Im Gegensatz zur Orchitis (Epididymo-Orchitis) bei systemischen Virusinfektionen, ist die Bedeutung von Viren im Ejakulat als Auslöser

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

von Entzündungsreaktionen im männlichen Genitaltrakt und Fertilitätsstörungen jedoch noch unklar [727,728].

Für humane Papillomviren (HPV) im Ejakulat wurde eine Prävalenz von 10-36% berichtet [729]. Hierbei ist die Häufigkeit positiver Befunde bei Männern mit unerfülltem Kinderwunsch signifikant höher als in der allgemeinen Bevölkerung, einschließlich solcher Genotypen mit hohem onkogenen Potenzial [729]. Verschiedene Studien weisen auf eine Assoziation zwischen HPV-Nachweis und Einschränkungen der Spermienmotilität und -morphologie, erhöhter DNA-Fragmentation, positiven Antispermienantikörper-Befunden sowie reduzierten natürlichen Konzeptionsraten hin; das Evidenzlevel wird jedoch insgesamt als gering eingestuft [729,730].

Eine besondere andrologische Beratung wird notwendig, wenn sich Männer mit Kinderwunsch vorher in Zika-Virus-Risikogebieten aufgehalten haben. Aufgrund der möglichen, langen Persistenz des Virus im Sperma wird empfohlen, dass diese Männer bis zum Ablauf von 6 Monaten nach ihrer Rückkehr kein Kind zeugen sollten [731,732].

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E106	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Relevante bakterielle Infektionen der Samenwege sollen antibiotisch (ggf. auch als Paartherapie) behandelt werden.	

Immunologische Infertilität

Zur Bildung von Autoantikörpern gegen Spermien kommt es typischerweise nach operativen Eingriffen wie Vasektomie, mikrochirurgischer Reanastomosierung oder anderen Traumata [644]; eine Assoziation mit Infektionen und Entzündungen des Genitaltraktes wird dagegen kontrovers diskutiert [733]. Spermien-Autoantikörper können im Ejakulat (an Spermien und im Seminalplasma, IgA-, IgG-Ak) und im Serum nachgewiesen werden. Spermien-Autoantikörper im Serum sind ohne klinische Relevanz. Fertilitätsstörungen aufgrund funktionell relevanter Spermien-Antikörper (nach WHO bei > 50% Spermien mit membrangebundenen IgG-/IgA-Antikörpern) werden als „immunologische Infertilität“ zusammengefasst; die Prävalenz beträgt 1-2.5% bei fertilen Männern und 2-20% bei Männern mit Fertilitätsstörungen [643,644]. In der Ejakulatdiagnostik können Agglutinationen sowie eine Beeinträchtigung der Spermatozoenmotilität und –funktion einschließlich der Zervixmukuspenetration nachweisbar sein. In der 6. Auflage des WHO-Labormanuales wird die Bestimmung der Spermienautoantikörper im Ejakulat nicht mehr routinemäßig gefordert, sondern nur unter der erweiterten Ejakulatanalyse aufgeführt [591]. Der bloße Nachweis von Spermienautoantikörpern reicht nicht aus zur Diagnose einer immunologischen

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Infertilität. Nach WHO muss die klinische Relevanz durch messbare Beeinträchtigungen der Spermienfunktionen und/oder der Spermien-/Mukus-Interaktion bestätigt werden. Eine zusammenfassende Bewertung der aktuellen Literatur zeigt zwar Tendenzen zu niedrigeren SSR nach IUI und In-vitro-Fertilisationen bei Verwendung von Ejakulaten mit Spermienautoantikörpern; die Datenlage erlaubt aber noch keine abschließende Beurteilung. Für eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion ist der Nachweis von Spermienautoantikörpern ohne klinische Relevanz [644]. Der Nachweis einer immunologischen Fertilitätsstörung des Mannes kann eine Indikation für MAR sein [643,644]. Die Ergebnisse einer Behandlung betroffener Männer mit Kortikosteroiden sind inhomogen [734,735], so dass eine entsprechende Therapie nicht evidenzbasiert ist und nur in Einzelfällen auf ausdrücklichen Wunsch der Paare durchgeführt werden sollte.

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E107	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei klinisch relevantem Nachweis von Spermienautoantikörpern im Ejakulat kann die Indikation für die Durchführung von Methoden der MAR bestehen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E108	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Die Bestimmung von Spermienautoantikörpern im Serum von Männern mit unerfülltem Kinderwunsch soll wegen fehlender klinischer Relevanz nicht erfolgen.	

Störungen der Samendeposition

Störungen der Samendeposition können durch anatomische Fehlbildungen im Bereich des männlichen Genitales und funktionell durch Beeinträchtigungen von Erektion oder Orgasmus und Ejakulation verursacht werden [736].

Anatomische Ursachen für eine gestörte Samendeposition sind:

- Hypospadie (Mündung der Harnröhre an der Unterseite des Penis, zumeist glandulär, aber auch penil, skrotal, perineal)
- Epispadie (Mündung der Harnröhre auf dem Dorsum penis, in der Regel mit einer Penisdeformation verbunden, oft Teil ausgedehnter genitaler Fehlbildungen)

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

- Phimose
- Penisdeviationen (angeboren oder erworben)
- Samentransportstörungen umfassen die bereits erwähnten Ursachen für eine obstruktive Azoospermie, aber auch Störungen von Emission, Ejakulation oder Orgasmus:
- Emissionsstörung: Ausbleiben des Spermientransports aus dem Nebenhoden zusammen mit den Sekreten der akzessorischen Geschlechtsdrüsen in die hintere Harnröhre
- Retrograde Ejakulation: Reflux des Ejakulates in die Blase bei inkomplettem Verschluss des Blasenhalses (kongenital, nach lokalen oder retroperitonelaen Operationen, primär oder sekundär, z.B. als Folge eines Diabetes mellitus, neurologische Erkrankungen, Medikamente)
- Ejaculatio praecox: Vorzeitiger Orgasmus mit damit zu früh einsetzender Ejakulation, z.T. vor der Immissio penis
- Verzögerter oder ausbleibender Orgasmus (Anorgasmie, primär oder sekundär, situativ)

Bei Ausbleiben einer Ejakulation muss unterschieden werden zwischen einer Anejakulation trotz erhaltenem Orgasmus und einer Anorgasmie, bei der primär der Orgasmus gestört ist und daher keine Ejakulation erfolgt. Die Anorgasmie ist überwiegend psychogen verursacht und sollte vor einer MAR sexualmedizinisch abgeklärt und behandelt werden. Der Anejakulation liegen überwiegend neurogene oder medikamentöse Auslöser zugrunde. Bei stark verzögertem Orgasmus müssen ebenfalls psychogene, neurologische und medikamentöse Ursachen (z.B. Einnahme von Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmern) berücksichtigt werden [594]. Für das Management von Anejakulationen stehen medikamentöse (z.B. „off-label use“ von Midodrin, Brompheniramin, Imipramin, Dextroamphetamin, Ephedrin, Phenylpropanolamin, Pseudoephedrine), apparative (Vibrationsstimulation, Elektrostimulation) und operative Verfahren (Hodenbiopsie mit testikulärer Spermienextraktion) sowie spezielle Methoden der Spermienaufbereitung (Entleerung von postorgastischem Urin in Aufbereitungsmedien, Instillation von Aufbereitungsmedien in die Blase vor der retrograden Ejakulation) zur Verfügung [594]. Voraussetzung dafür ist aber, dass zuvor bekannte und kausal behandelbare Ursachen für eine Anejakulation (z.B. Medikamente) beseitigt werden.

In der EAU-Leitlinie zur männlichen Infertilität wird die Vibrationsstimulation zur Behandlung der Anejakulation empfohlen, wenn die medikamentöse Intervention bei Männern mit Neuropathie oder nach retroperitonealer Lymphadenektomie sowie die sexualmedizinische Therapie bei Männern mit Anorgasmie erfolglos geblieben sind [594]. Bleibt auch die Vibrostimulation erfolglos, kommt die Elektrostimulation zum Einsatz. Wenn sich hiermit auch keine Spermien gewinnen lassen oder der Patient die

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Elektrostimulation ablehnt, werden die Spermien operativ gewonnen. Dieses Vorgehen wird auch für Männer mit Rückenmarksverletzungen empfohlen. Dabei ist vor IVF oder ICSI bei ausreichender Spermaqualität eine IUI anzustreben [737].

Eine besondere Konstellation liegt bei situativ auftretenden Störungen von Erektion und Ejakulation während der Durchführung einer MAR vor. Hierbei sind Kombinationen von Phosphodiesterase 5 Inhibitoren und Psychopharmaka (Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer) erfolgreich eingesetzt worden [738]. Die Gabe dieser Medikamente erfolgt aber „off-label".

3.11.3 Diagnostische und therapeutische Aspekte vor einer medizinisch assistierten Reproduktion aus reproduktionsbiologischer Sicht

3.11.3.1 Aussagekraft des DNA Fragmentationsassays

Neuere Arbeiten haben gezeigt, dass trotz normaler klassischer Spermienparameter weitere Faktoren, wie z.B. Schädigungen auf DNA-Ebene, eine wichtige Rolle bei männlicher Infertilität spielen [739]. Die Schädigung der Spermatozoen durch bestehende Chromosomenanomalien oder Spermien-DNA-Fragmentierungen (SDF) wird als irreversibler Prozess angesehen, da die Spermatozoen nicht über notwendige DNA-Reparaturmechanismen verfügen [740]. SDF wird dabei als genauso nachteilig für die normale Befruchtung, Embryonalentwicklung, erfolgreiche Implantation und Schwangerschaft nach MAR vermutet, wie Chromosomenanomalien oder eine abnormale Spermatogenese [741-743]. Anders als bei Chromosomenanomalien wird jedoch die Fragmentierung der Spermien-DNA als gemeinsame Eigenschaft aller Spermatozoen angesehen. Der Grad der DNA-Schädigung variiert dabei von Spermatozoon zu Spermatozoon [740], d.h. Spermatozoen mit fragmentierter DNA (SDF) sind auch bei Männern mit einem normalen Spermiogramm zu finden [744]. Diese DNA-Schädigungen sind zum einen auf intrinsische Faktoren, wie z.B. eine schlechte Organisation des Spermatozoenchromatins, zurückzuführen oder auf extrinsische Faktoren, wie z. B. Medikamente, Hitze, Bestrahlung etc. [745]. Eine standardisierte und validierte Detektion von SDF in Spermien ist zum jetzigen Zeitpunkt routinemäßig noch schwierig, obwohl etablierte Methoden, mit denen die Spermien-DNA-Fragmentierungen direkt oder indirekt gemessen werden können [746], zur Verfügung stehen (Nr. 1-2 = direkt, Nr. 3-5 = indirekt):

- Endständiger Desoxynukleotidyltransferase dUTP nick end labeling (TUNEL) Test [746,747], welcher die enzymatische Einarbeitung von dUTP in DNA-Brüche sowohl mittels optischer Mikroskopie als auch Fluoreszenz-Mikroskopie quantifiziert, wobei jedoch die Quantifizierung zumeist mittels Fluoreszenzmikroskopie und Durchflusszytometrie, nach einem fluoreszierend aktivierten Zellsortier-Histogramm, erfolgt, durch Anzeige des prozentualen Anteils von Spermatozoen mit DNA-Fragmentation (SDF-Faktor).

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

- Single cell gel electrophoresis assay SCGE- oder Comet-Assay [746,748], bei dem eine elektrophoretische Bewertung durch Fluoreszenzmikroskopie von DNA-Fragmenten in lysierter DNA stattfindet.
- Spermien-Chromatin-Dispersion (SCD)-Test, dem sog. Halo-Test [746,749], bei welchem Spermien verschiedene Muster einer DNA-Dispersion aufweisen - großformatiger Halo; mittelgroßer Halo oder sehr kleiner Halo.
- Chromomycin A3-Test [746,750]: Protamin-defiziente Spermien erscheinen leuchtend gelb; Spermien mit normalem Protamin erscheinen gelblich-grün.
- Acridin Orange (AO)-Färbung, welche die normale DNA grün färbt, während SDF orange-rot fluoresziert = Metachromatische Verschiebung der Fluoreszenz durch Bindung an Einzelstrang(ss)DNA [746,751,752] sowie das Spermien-Chromatin-Struktur-Assay (SCSA), eine patentierte Durchflusszytometrische Version der AO-Färbung, bei der die Anfälligkeit der Spermien-DNA bis zur Denaturierung gemessen wird [746,753].

Die meisten Studien zur Verwendung eines der aufgeführten Testverfahren zeigen zwar durchaus einen Benefit in der Verwendung von Spermien-DNA-Fragmentations-Tests bei der Beurteilung der männlichen Infertilität [754], der prognostische Wert zur Vorhersage des Outcomes nach einer MAR-Behandlung wird dennoch weiterhin kontrovers diskutiert [612,739,755]. Obwohl die Messung von verschiedenen Aspekten der SDFs durch unterschiedliche Prinzipien und Methodiken dieser Assays erfolgt, weisen dennoch alle einen gewissen Grad an Korrelation auf [755].

Konsensbasiertes Statement 3.11.S4	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Obwohl die Bestimmung von SDFs in Spermatozoen das Potenzial eines nützlichen klinischen Biomarkers aufweist, bleibt der abschließend prädiktive Wert dieser Tests im Rahmen der IVF- und/oder ICSI-Behandlung noch ungewiss. Dennoch kann in Ergänzung zum Standardspermiogramm die Hinzunahme von Untersuchungen hinsichtlich der DNA-Integrität zu einer umfassenderen Diagnose der reproduktiven Gesundheit des Mannes beitragen.	

In den letzten Jahren wurden einige Studien veröffentlicht, die bei vermutet infertilen Männern eine verstärkte DNA-Fragmentation der Spermien zeigten. Anders als Chromosomenanomalien tritt die Fragmentierung der Spermien-DNA vermutlich in allen Spermatozoen auf. Männer mit normalem Spermiogramm können demnach durchaus Spermien mit fragmentierter DNA aufweisen. In Testverfahren wird die Anzahl der Zellen

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

mit DNA-Schäden durch den DNA-Fragmentierungsindex (DFI) mit einem Schwellenwert von über 20% angegeben, wodurch die SSR durch natürliche Empfängnis oder MAR reduziert werden soll. In Studien wird angenommen, dass eine DNA-Fragmentation in Spermien bei 10-15% der zeugungsunfähigen Männer vorliegt. Die European Association of Urology (EAU) hat eine neue Leitlinie zu diesem Test veröffentlicht [649] und empfiehlt die SDF-Testung bei Männern mit ungeklärter Fertilitätsstörung, d. h. normalen andrologischen Untersuchungsbefunden, und bei Paaren mit wiederholten Fehlgeburten, auch nach MAR. Die AUA (Male Infertility Amendment Panel 2023) empfiehlt die SDF-Testung nur bei Paaren mit wiederholten Aborten mit moderater Evidenz [589]. Schwierig ist bisher die Evidenzlage für Therapieempfehlungen, die die Vermeidung von oxidativem Stress (Rauchen), Antibiose bei Infektnachweis und operative Verfahren bei Varikozele einschließen.

Konsensbasiertes Statement 3.11.S5	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Testung auf Spermien-DNA-Fragmentation (SDF) ist bisher nicht ausreichend validiert und soll nur im Rahmen von wissenschaftlichen Studien in Erwägung gezogen werden.	

3.11.3.2 Aussagekraft eines Probeanreicherungsverfahrens

Bei der Ejakulation werden die Keimzellen aus dem Nebenhoden über den Ductus deferens durch Zugabe von Flüssigkeiten aus den akzessorischen Drüsen, wie z.B. den Samenblasen und der Prostata, nach außen befördert. Das Ejakulat besteht also hauptsächlich aus zwei unterschiedlichen Fraktionen: einer kleineren Fraktion mit den Keimzellen des Hodens und einer größeren Fraktion aus Seminalplasmaflüssigkeit [756]. Obwohl das Seminalplasma den Spermien bei der Penetration des zervikalen Mukus hilft [757,758], können einige der Komponenten, wie z.B. Prostaglandine oder Zink, den Eintritt einer Schwangerschaft negativ beeinflussen. Dies gilt vor allem bei der IUI, bei der die natürliche Selektionsbarriere, die Cervix, umgangen wird. Daher ist für die direkte klinische Anwendung die Abtrennung des Seminalplasmas notwendig. So können die Spermien von Debris, anderen enthaltenen Zellen oder auch toten Spermien abgetrennt werden. Durch die Aufbereitung des Ejakulates erhält man eine große Anzahl von morphologisch normalen und motilen Spermien [759].

Vor jeder klinischen Anwendung ist es sinnvoll, ein „Probeanreicherungsverfahren“ durchzuführen. Eine Probeanreicherung lässt Rückschlüsse auf den zu erwartenden Anteil motiler Spermien aus einer nativen Spermienprobe zu. So vermutet man, dass bei der natürlichen Befruchtung ca. 106 motile Spermien in die Cervix gelangen und noch etwa 105 in den Uterus. Den Isthmus zum Tubenabgang passieren wahrscheinlich

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

noch ca. 104 motile Spermien und vermutlich 100-1000 Spermien erreichen die Eizelle im Eileiter [758]. Für eine IUI, bei der die Spermien direkt in den Uterus gelangen, sind also mindestens 105, aber eher ≥106 bewegliche Spermien notwendig. Zwar können Schwangerschaften auch mit <106 aufbereiteten motilen Spermien erzielt werden, es zeigt sich aber, dass zum Teil erst ab einer Menge von ≥107 motilen Spermien die SSR signifikant höher ist (~9% bei <107, ≥12% bei >107; 5).

Evidenzbasierte Schwellenwerte, bis zu welcher Anzahl motiler Spermien noch eine IVF oder doch schon eine ICSI indiziert sind, gibt es nicht [760]. Die Verwendung von Schwellenwerten basiert eher auf individuellen, eigenen Erfahrungen [761].

Ein Probeanreicherungsverfahren kann aber Hinweise liefern, welche MAR-Methode sinnvoll ist. Für ein diagnostisches Probeanreicherungsverfahren eignen sich dieselben Verfahren wie für die Therapie: das einfache Waschen, der Swim-up oder der Dichtegradient. Das einfache Waschen wird häufig bei normozoospermen Proben angewendet oder zur Aufbereitung für eine IUI. Für Proben mit einem oder mehreren abnormen Ejakulatparametern ist es sinnvoller, Aufbereitungsmethoden wie den Dichtegradienten oder den Swim-up zu verwenden. Der Swim-up wird eher bei normwertigen Ejakulatproben verwendet, während bei Fällen von schwerer Oligo-, Terato- oder Asthenozoospermie eher ein Dichtegradient verwendet wird, da dieser spezifisch den Anteil motiler Spermien erhöhen kann [759].

Konsensbasiertes Statement 3.11.S6	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Ein Probeanreicherungsverfahren kann Rückschlüsse auf das Verhalten einer Ejakulatprobe im weiblichen Genitaltrakt liefern.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E109	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Vor jeder MAR soll ein Probeanreicherungsverfahren zur besseren Einschätzung der notwendigen Therapie durchgeführt werden.	

3.11.3.3 Vorgehen bei immotilen Spermien

Die Vitalität eines Spermiums ist die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche ICSI. Motile Spermien zeigen durch ihre Bewegungen unverkennbar ihre Vitalität, selbst wenn

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

sie sich nur sehr schwach bewegen [759]. Die Kategorie der immotilen Spermien (IM,[759]), beinhaltet sowohl tote als auch vitale, aber unbewegliche Spermien.

Die Ursachen der Immotilität von Spermien können vielfältig sein. So kann der Grund für die Unbeweglichkeit z. B. eine genetische Störung sein: strukturelle Veränderungen des Axonems, der molekularen Motoreinheit von Flagellen und motilen Zilien, führen dazu, dass die motilen Zilien somatischer Zellen, aber eben auch die Flagellen der Spermien, keine oder nur sehr eingeschränkte, unkoordinierte Bewegungen ausführen können, wie z.B beim Kathagener Syndrom [762]. Deutlich häufiger scheint die Immotilität jedoch aus dem Zusammenwirken von z.B. oxidativem Stress, bakterieller Infektion und weiteren zum Teil noch nicht bekannten heterogenen Faktoren (zusammengefasst in [763]) zu entstehen.

Vitale, aber unbewegliche Spermien aus dem Ejakulat oder auch einer TESE haben, wenn sie rein zufällig ausgewählt werden, ebenso wie motile Spermien die Möglichkeit, eine Eizelle zu befruchten [764,765]. Die fehlende Selektion der vitalen, immotilen Spermien führt bei diesen ICSI-Behandlungen jedoch eher zufällig zu Fertilisationen [766] und Schwangerschaften; zudem auch zu Embryonen mit geringerer Qualität und verminderter SSR [767].

Das WHO-Handbuch enthält keine Empfehlungen für die Identifizierung von immotilen, aber vitalen Spermien zur therapeutischen Anwendung. Der Eosin-Test ist Spermienverbrauchend und kann nicht am Tag der ICSI angewandt werden. Es ist daher sinnvoll, weitere oder modifizierte Tests sowohl für die diagnostische als auch für die therapeutische Selektion von immotilen Spermien zu verwenden.

Mögliche anwendbare Techniken sind a) der modifizierte HOS-Test, b) die pharmakologische Aktivierung des Flagellenschlags, c) der Flexibilitätstest für Spermienflagellen und d) die Laser-assistierte immotile Spermienselektion (LAISS) (zusammengefasst in [768]). Der HOS-Test (z.B. nach [769] modifiziert) konnte sowohl bei ejakulierten [770-772] als auch bei testikulären Spermien [772] und auch bei Karthagener-Syndrom Patienten erfolgreich angewendet werden [773,774]. Zur pharmakologischen Aktivierung (Motilitätsinduktion) werden Xanthinderivate, wie z.B. Pentoxifyllin oder Theophyllin, verwendet. Eine kurze Inkubation ist ausreichend zur Identifizierung von zuvor immotilen oder wahrscheinlich eher gering beweglichen Spermien [775]. Die Verwendung von Pentoxifyllin zur Spermienselektion für die TESE-ICSI verbesserte, retrospektiv, die Befruchtungsrate und die Anzahl transferierbarer Embryonen [776]. Auch Patienten mit Karthagener Syndrom können von der Spermien-Aktivierung mit Xanthinderivaten profitieren [774,777]. Der Spermienflexibilitätstest (STFT) basiert auf der Beobachtung, dass immotile, vitale Spermien ein eher flexibles Flagellum aufweisen, während das Flagellum toter Spermien eher steif und gerade ist. Dieser Test führte, bei immotilen, testikulären Spermien angewendet, zu einer Befruchtungsrate von 30,3% [778] und war somit dem HOS-Test (Befruchtungsrate von 30,1%) gleichwertig [772].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Andere konnten mit dieser Technik sogar Fertilisationsraten von fast 65% erzielen [779]. Die Laser-assistierte Spermienselektion (laser-assisted immotile sperm selection, LAISS) von vitalen, immotilen Spermien führte im Vergleich zu Kontrollen ohne Laseranwendung zu signifikant höheren Befruchtungsraten [766,780] und zu deutlich höheren Baby-take-Home Raten [780]. LAISS kann sowohl bei ejakulierten als auch bei testikulären Spermien angewendet werden [780]. Auch bei einem Fall von Karthagener Syndrom wurde die LAISS erfolgreich eingesetzt [781].

Konsensbasiertes Statement 3.11.S7	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Es ist sinnvoll, den Anteil an vitalen, aber immotilen Spermien vorab zu bestimmen. Dies kann als diagnostische Analyse für weitere Therapieoptionen dienen, z.B. einer TESE vor Therapie oder dem Einsatz von nicht-verbrauchenden Vitalitätstests am Tag der ICSI.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E110	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Immotilität von Spermien sollte vor einer MAR ein diagnostischer Vitalitätstest zur Ermittlung der Anzahl vitaler, aber immotiler Spermien durchgeführt werden.	

3.11.3.4 CatSper-Test

Der CatSper-Kanal (Cation Channel of Sperm, CatSper) ist ein spermien-spezifischer Kalziumkanal, der eine zentrale Rolle bei der Hyperaktivierung von Spermien spielt und dessen Funktion für eine erfolgreiche Befruchtung unerlässlich ist [782,783]. CatSper ist im Hauptstück des Spermienflagellums lokalisiert und setzt sich aus vier porenbildenden Untereinheiten (CATSPER 1–4) sowie mindestens 11 begleitenden Hilfsproteinen zusammen. Damit ist er der komplexeste bekannte Ionenkanal [784]. CatSper wird durch physiologische Reize wie Progesteron und Prostaglandine aktiviert, wodurch Kalzium in das Flagellum einströmt. Der CatSper-vermittelte Kalziumeinstrom verändert das Bewegungsmuster der Spermien [785,786].

Schon lange ist bekannt, dass genetische Varianten in einigen *CATSPER*-Genen beim Menschen, mit männlicher Unfruchtbarkeit assoziiert sind [650,787-795]: Bisher wurden Varianten in den Genen *CATSPER1*, *CATSPER2*, *CATSPER3* sowie *CATSPERE*

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

(Epsilon, eines der Hilfsproteine) identifiziert, wobei homozygote Deletionen des *CATSPER2*-Gens am häufigsten sind [650,794,795]. Männer mit einem Funktionsverlust von CatSper zeigen in der Regel eine normale Spermienproduktion und zumeist eine unauffällige Samenanalyse [650,791-795]. Deshalb wird bei diesen Männern oft eine „unerklärbare“ Unfruchtbarkeit diagnostiziert. Konventionelle Methoden wie die IUI oder klassische IVF bleiben bei Männern mit CatSper-bedingter Unfruchtbarkeit erfolglos, sodass zur Empfängnis eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) erforderlich ist [650,791,792,794,795].

Bei Männern mit homozygoter Deletion des *CATSPER2*-Gens lässt sich in etwa 50% der Fälle ein leichter bis mittelschwerer Hörverlust beobachten. Ursache ist die gleichzeitige homozygote Deletion des benachbarten *AMH*-Gens. *STRC* kodiert für das Protein Stereocilin, das eine essenzielle Rolle für das Hörvermögen spielt [789]. Dieses Krankheitsbild ist als Taubheits-Unfruchtbarkeits-Syndrom (Deafness-Infertility-Syndrome) bekannt. Die Gene *CATSPER2* und *STRC* liegen auf Chromosom 15 direkt nebeneinander und sind häufig gemeinsam deletiert [795,796]; die Deletionen von *CATSPER2* bzw. *CATSPER2* + *STRC* kommen mit jeweils etwa 1,1% Allelfrequenz vor (gnomAD SVs 4.1.0).

Da Varianten in den bislang im Menschen mit krankheitsrelevanten Varianten beschriebenen *CATSPER*-Genen autosomal rezessiv vererbt werden, wird bei einer CatSper-bedingten Unfruchtbarkeit eine genetische Untersuchung empfohlen, um mögliche Risiken für den Nachwuchs abzuschätzen. Betroffene Männer geben die Variante an ihre Kinder weiter. Ist die Partnerin Trägerin derselben Variante kann dies bei männlichen Nachkommen zu Unfruchtbarkeit und – bei *STRC*-Deletion – bei beiden Geschlechtern zu Schwerhörigkeit führen. Eine genetische Analyse, in der Regel eingebettet in eine genetische Beratung des Paares, kann klären, ob die Partnerin Trägerin ist, und damit das Risiko einer Unfruchtbarkeit bei Söhnen bzw. einer Hörbeeinträchtigung bei Töchtern und Söhnen abzuklären.

Eine Untersuchung des Ejakulats auf einen CatSper-Kanal-Defekt mit Hilfe eines einfach zu handhabenden Testverfahrens vor Beginn einer Fertilitätsbehandlung kann dem Paar unnötige Therapieversuche ersparen und direkt zur Anwendung einer ICSI führen. Ein Defekt des CatSper-Kanals bei Männern mit Normozoospermie und unerklärter Paar-Infertilität kann bei 1-2 von 100 Männern nachgewiesen werden [650].

Konsensbasiertes Statement 3.11.S8	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **++**
Defekte des CatSper-Kanals führen zu männlicher Unfruchtbarkeit und Therapien wie z.B. VZO, IUI oder IVF führen nicht zum Erfolg.	

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.11.E111	
Expertenkonsens	Konsensusstärke -
Der CatSper-Test sollte bei Patienten mit Normozoospermie und ohne vorheriger Vaterschaft durchgeführt werden, um einen möglichen Defekt zu detektieren und unnötige Therapien zu vermeiden. Bei Hinweis auf einen CatSper-Kanal-Defekt sollte die genetische Sicherung der Diagnose und eine genetische Beratung erfolgen	

3.12 Genetik

Einleitung

Genetische Ursachen (Chromosomenveränderungen und monogene Störungen) sind für einen signifikanten Teil der männlichen und weiblichen In- oder Subfertilität verantwortlich. Die aktuelle Diagnostik identifiziert bei etwa 10-20% der Männer und 5-10% der Frauen mit ungewollter Kinderlosigkeit eine genetische Ursache – die meisten mit direkten Konsequenzen für die weitere Therapie. Ziel der Leitlinie ist es, den behandelnden Ärzt:innen evidenzbasierte Empfehlungen zur genetischen Diagnostik vor MAR anzubieten.

Der Umfang einer genetischen Diagnostik bei ungewollt kinderlosen Paaren kann unter Berücksichtigung der technischen Möglichkeiten von einer einfachen mikroskopischen Chromosomenanalyse bis zu einer Exom- bzw. Genomanalyse reichen. Wichtig für ein standardisiertes Angebot ist es, solche genetischen Ursachen zu erfassen, aus denen sich i) Konsequenzen für den Erfolg einer MAR-Behandlung, ii) spezifische ärztliche Vorsorge- oder Behandlungsmaßnahmen oder iii) Risiken für schwere Erkrankungen, Entwicklungsstörungen oder Behinderungen bei künftigen Kindern ergeben.

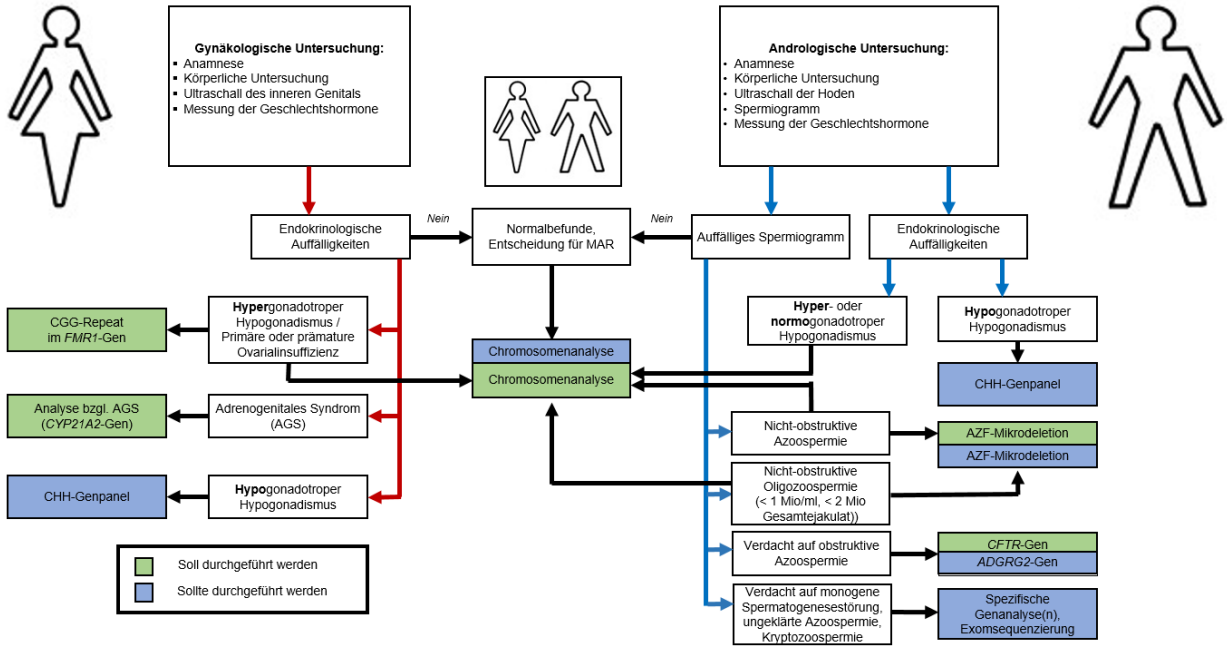
In den folgenden Abschnitten werden die Indikationen nach betroffenem Geschlecht und gynäkologischen bzw. andrologischen Befunden untergliedert. Das Kapitel wird abgeschlossen mit einer Diskussion zur Position internationaler Fachgesellschaften und einer Zusammenfassung der Empfehlungen zu genetischen Untersuchungen bei Paaren vor MAR (Abb 11).

Die Veranlassung von genetischen Analysen obliegt je nach Land unterschiedlichen Regularien. In jedem Fall ist eine vorherige Aufklärung und schriftliche Einwilligung erforderlich – anders als bei vielen anderen (Blut-)Analysen. Die informierte Entscheidung für oder gegen eine genetische Analyse ist von herausgehobener Bedeutung. Eine genetische Beratung bei auffälligen Befunden muss durch entsprechend qualifizierte Ärzt:innen oder Fachärzt:innen für Humangenetik gemäß nationaler Regelungen erfolgen.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E112	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei auffälligen genetischen Befunden soll bei dem Paar eine humangenetische Beratung erfolgen, um die Konsequenzen für die weitere Familienplanung und medizinische Begleitung zu besprechen.	

Abbildung 12: Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei Paaren vor MAR



AZF: Azoospermiefaktor, AGS: Adrenogenitales Syndrom, CHH: congenital hypogonadotropic hypogonadism

Genetische Ursachen von verminderter Fertilität

Im Vorfeld einer MAR ist die Erhebung einer genauen Eigen- und Familienanamnese mit Blick auf mögliche erbliche Belastungen wichtig. Insbesondere soll eine mögliche familiäre Häufung von fraglich genetischen Entwicklungsstörungen, Aborten, Infertilität oder hormonellen Störungen berücksichtigt werden. Bei Hinweisen auf eine genetische Grunderkrankung in der Familie ist es in der Regel notwendig, eine zytogenetische oder molekulargenetische Abklärung bei einer betroffenen Person vorzunehmen, bevor Risikopersonen getestet werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E113	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Beim Paar mit ungewollter Kinderlosigkeit soll eine genaue Eigen- und Familienanamnese insbesondere mit Blick auf mögliche genetische Diagnosen erhoben werden.	

3.12.1 Genetische Ursachen für Fertilitätsstörungen beim Mann

Bei bekannter nicht-genetischer Ursache für die Spermatogenesestörung (Z. n. Chemotherapie, Einnahme von anabolen Steroiden) ist nach WHO-Leitlinie keine genetische Testung erforderlich [606]. Für die weitere genetische Diagnostik ist es bedeutsam, eine nicht-obstruktive Azoospermie bzw. Oligozoospermie von einer obstruktiven Azoospermie zu unterscheiden:

3.12.1.1 Nicht-obstruktive Spermatogenesestörung

3.12.1.1.1 Mikrodeletionen des Y-Chromosoms

Mikrodeletionen des Y-Chromosoms stellen die zweihäufigste genetische Ursache einer Spermatogenesestörung dar und haben eine Bedeutung für die Erfolgschancen einer Hodenbiopsie. Y-Mikrodeletionen werden in Deutschland bzw. Österreich bei weniger als 2% der infertilen Männer nachgewiesen. AZFc-Deletionen machen mit etwa 80% die große Mehrzahl und einen variablen Phänotyp aus. Bei Männern mit Deletionen von AZFa (0,5-4%), AZFb (1-5%) sowie AZFbc (1-3%) kommt es meist zum Sertoli-Cell-Only-Phänotyp. Die Wahrscheinlichkeit, dass in diesen Fällen bei Hodenbiopsien Spermien gewonnen werden können, wird als außerordentlich gering, „nahezu null“, eingeschätztv [797]. In Einzelfällen wurde von erfolgreichen Vaterschaften von AZFb-Deletionsträgern berichtet, wobei nicht immer eindeutig eine klassische, komplette Deletion vorlag [798]. Bei AZFc-Deletionen reichen die Hodenbefunde von einem Meiosearrest bis zu einer Oligozoospermie aufgrund einer gemischten Atrophie der Spermatogenese [799]. Häufig findet eine residuale Spermatogenese statt, verbunden mit einer etwa durchschnittlichen Erfolgsrate von 50% für eine Spermiengewinnung mittels TESE [797]. Im AZFc-Bereich finden sich unterschiedliche kleinere Deletionen (u. a. sog. gr/gr-Deletionen), deren diagnostische Relevanz nach jetzigem Wissensstand aber eher von untergeordneter Bedeutung sind, da sie für das weitere Vorgehen für die MAR keine Konsequenzen nach sich ziehen.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E114	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei nicht-obstruktiver Azoospermie soll und bei schwerer Oligozoospermie (Spermienkonzentration unter 1 Mio/ml bzw. Gesamtspermienzahl unter 2 Mio) sollte nach Ausschluss anderer Ursachen eine Analyse im Hinblick auf AZF-Mikrodeletionen (AZFa, b, c) erfolgen.	

3.12.1.1.2 Chromosomenveränderungen

Neben Geschlechtschromosomenfehlverteilungen können auch balancierte Chromosomenumbauten zu einer Spermatogenesestörung führen. Dementsprechend ist der Anteil der Männer, die – abgesehen von einer Fertilitätsstörung – gesund sind und eine Chromosomenveränderung tragen, erhöht.

Die Wahrscheinlichkeit von Chromosomenaberrationen bei ungewollt kinderlosen Männern steigt mit abnehmender Spermienzahl an (Tabelle 21), ist aber bereits bei unauffälligem Spermiogramm gegenüber der Allgemeinbevölkerung erhöht. Dies wird als Subfertilitätsfaktor gedeutet.

In der erwachsenen Allgemeinbevölkerung (Samenspender) wird der Anteil von Chromosomenveränderungen mit 0,3-0,5% angegeben. Balancierte Chromosomenumbauten sind mit erhöhten Risiken für eine unbalancierte Chromosomenstörung in der Keimbahn verbunden und führen dann zu unterschiedlichen Entwicklungsstörungen bei Nachkommen. Die Inzidenz von balancierten Translokationen bzw. Inversionen bei Männern, die eine ICSI-Behandlung erhielten, war in einer großen französischen Studie um den Faktor 4,5 bzw. 3,3 gegenüber Neugeborenen erhöht [800]. In einer niederländischen Studie wird eine Rate von 0,9% von chromosomalen Strukturanomalien bei Männern mit Fertilitätsstörungen angegeben, die zu einem erhöhten Risiko an Chromosomenstörungen bei Kindern führen würde [801].

Tabelle 21: Anteil von auffälligen Chromosomenanalysen bei Männern mit unterschiedlichen Spermiogrammbefunden [801].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Spermiogrammbefund	Anteil von Patienten mit Chromosomenveränderungen in Prozent (Konfidenzintervall)
Azoospermie (n=1599)	15,4 (13,6-17,2%)
Oligozoospermie <1 Mio/ml (n=539)	3,0 (1,5-4,4%)
Oligozoospermie >1-5 Mio/ml (n=475)	2,1 (0,8-3,4%)
Oligozoospermie >5-10 Mio/ml (n=879)	3,5 (2,3-4,7%)
Oligozoospermie >10-20 Mio/ml (n= 808)	1,1 (0,4-1,8%)
Normozoospermie >20 Mio/ml (n=729)	2,9 (1,7-4,1%)
Normalbevölkerung	0,3-0,5%

In einer niederländisch-belgischen Multicenter-Studie wurden bei 14,4% der untersuchten Männer mit Azoospermie (n=1663) chromosomale Aberrationen nachgewiesen [802]. Es zeigte sich für die Frage der Therapierelevanz kein signifikanter Unterschied zwischen hypergonadotropen und normogonadotropen Männern.

3.12.1.1.3 Monogene Spermatogenesestörungen

Es gibt ein breites, teilweise überlappendes Spektrum an morphologischen Spermiendefekten, Einschränkungen der Spermienmotilität und/oder reduzierten Spermienzahlen (Details s. Kapitel Andrologie). Insbesondere wenn einer oder mehrere dieser Parameter besonders stark eingeschränkt ist/sind, kommen dafür monogene Ursachen in Frage. In den letzten Jahren sind zahlreiche seltene monogene Spermatogenesestörungen, die z. B. eine bestimmte Spermienmorphologie zur Folge haben, identifiziert worden und können grundsätzlich diagnostiziert werden [674,803]. Im Zuge einer Validierung von monogenen Ursachen für männliche Infertilität werden derzeit mehr als 100 Gene gelistet, die mit einer monogenen Spermatogenesestörung in Verbindung stehen können, aktualisiert im Jahr 2024 [804,805].

Defekte der Spermienmorphologie und/oder Motilität

Ein eingeschränkter Prozentsatz von normal geformten Spermien (Teratozoospermie) ist häufig. Allerdings finden sich genetische Ursachen bislang ausschließlich bei einer extremen Einschränkung, also zum Beispiel 0% Normalformen oder monomorphen Defekten der Spermien, wie unter anderem bei der Globozoospermie (verursacht durch pathogene Varianten im *DPY19L2*-Gen), Makrozoospermie (*AURKC*) und bei Acephalen Spermien (Pinheads) (*PMFPB1*, *SUN5*, *TSGA10*). Der erst vor wenigen Jahren etablierte Begriff „Multiple Morphological Abnormalities of the sperm Flagellum“ (MMAF)

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

beschreibt ein Zusammentreffen von vielgestaltigen morphologischen Spermienauffälligkeiten, meist kombiniert mit einer eingeschränkten Motilität (Astheno-Teratozoospermie), teilweise auch einer reduzierten Spermienzahl. Es wurden für MMAF innerhalb kurzer Zeit mehr als 20 Gene beschrieben, in denen pathogene Varianten ursächlich sind [805]. Bei einer kompletten Spermienimmotilität kommt insbesondere auch eine bislang nicht diagnostizierte, eventuell atypische primäre ciliäre Dyskinesie (PCD) als Ursache in Frage.

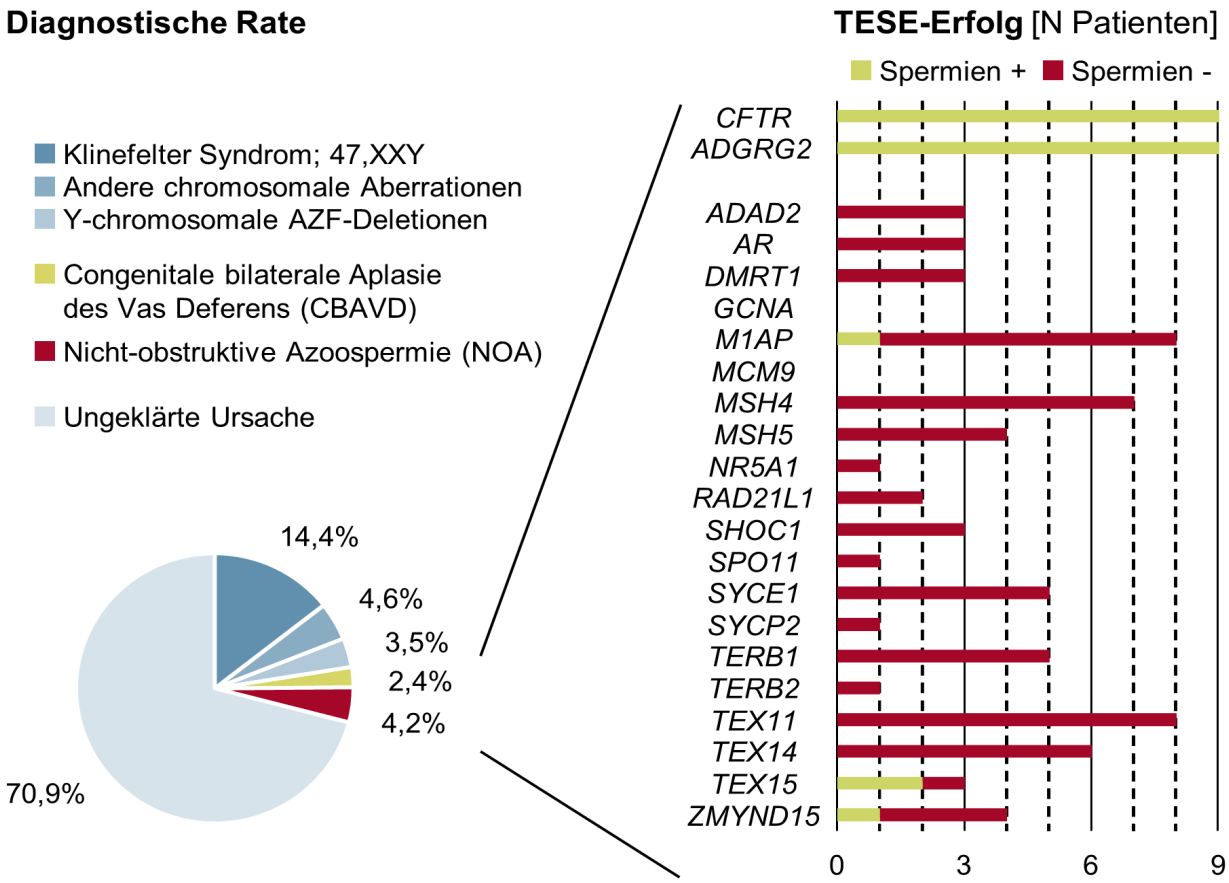
Reduzierte Spermienzahl, Krypto- und Azoospermie

In einer Studie von 647 Männern mit Kryptozoospermie (Nachweis von Spermien nur nach Zentrifugation) oder Azoospermie und normalen Chromosomenbefunden und nach Ausschluss einer klassischen AZF-Mikrodeletion im Y-Chromosom, die mittels Exomsequenzierung und einer Filterung von 60 Genen analysiert wurden, zeigten sich bei 8,5% der Fälle monogene Ursachen. Diese teilten sich zu 3,1% in Fälle mit obstruktiver Azoospermie (siehe nächster Abschnitt) und zu 5,4% in primäre Spermatogenesestörungen auf [806]. Um die andrologischen Befunde besser in die genetischen Diagnosealgorithmen bei Exomsequenzierung zu integrieren, wurden neue Phänotyp-Klassifizierungen nach der Human Phenotype Ontology vorgeschlagen [665].

Die wichtigsten Gene aus der Münster-Studie in Verbindung mit der Erfolgsrate bei TESE sind in Abb. 13 dargestellt [806]. Es handelt sich noch um kleine Fallzahlen, so dass es bisher erst bei wenigen nachgewiesenen Störungen eine gesicherte Empfehlung für oder gegen eine reproduktive Maßnahme oder eine Aussage zum Ausgang der MAR gibt. Weitere Genotyp-Phänotyp-Studien sind erforderlich, um die Bedeutung einzelner genetischer Mutationen für die Spermatogenese besser einordnen zu können.

Abbildung 13: Genetische Diagnosen in der Münster Kohorte (Datenbasis n=647) von Männern mit Azoospermie oder Kryptozoospermie.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG



Bei 2,4% der Patienten wurden monogene Ursachen für eine CBAVD und bei 4,2% der Patienten für eine nicht-obstruktive Azoospermie (NOA) nachgewiesen. Bei einem Teil der Männer mit monogenen Spermatogenesedefekten wurden Hodenbiopsien vorgenommen. Rechts ist die Erfolgsrate von Hodenbiopsien zur testikulären Spermienextraktion (TESE) je nach ursächlichem Gen gezeigt [806].

Fertilisationsversagen (IVF-Failure)

Die Bindung der Spermien an die Eizelle und das Eindringen des Spermiums können ebenfalls durch monogene Ursachen beeinträchtig werden und zur Infertilität führen. Dabei spielen unter anderem Varianten der Phospholipase C Zeta 1 (*PLCZ1*) und in Untereinheiten des CatSper-Ionenkanals eine Rolle. Homozygote Deletionen von *CATSPER2* und andere Defekte des CatSper-Kanals führen dazu, dass Spermien die Zona pellucida nicht durchdringen können [650]. Betroffene Männer können nur mittels ICSI eine Vaterschaft erzielen. *CATSPER2*-Deletionen können gemeinsam mit Deletionen von *STRC* auftreten und führen dann zum Deafness-Infertility Syndrome (DIS).

Zusammenfassend kann bei monomorphen Spermiendefekten, extremer Einschränkung der Spermienmorphologie, -motilität und/oder Zahl durch eine zielgerichtete genetische Analyse die Ursache bei einem kleinen Teil der betroffenen Männer identifiziert werden. Die Zahl der klinisch validierten Gene wächst rasch, so dass die Diagnostik regelmäßig

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

angepasst werden sollte. Beispielsweise wurden allein in einer aktuellen Studie sieben mit einer Krypto-/Azoospermie assoziierte neue Kandidatengene mit einer für eine diagnostische Anwendung ausreichenden klinischen Validität publiziert [682].

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E115	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Männern mit monomorphen Spermiendefekten, extremer Einschränkung der Spermienmorphologie und/oder Spermienmotilität kann eine Multigen-Panelanalyse bzw. eine umfängliche Exomanalyse erfolgen.	

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E116	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Männern mit Krypto- oder Azoospermie sollte eine Multigen-Panelanalyse bzw. eine umfängliche Exomanalyse erfolgen.	

3.12.1.2 Obstruktive Azoospermie/Cystische Fibrose

Grundlage für diese Diagnose ist eine intakte Spermatogenese im Hodengewebe, die gute Erfolgschancen für eine MAR im Rahmen einer TESE/ICSI beinhaltet. Etwa 2% der Männer mit einer Azoospermie haben eine Fehlanlage der Derivate des Wolffschen Gangs, meist in Form einer kongenitalen bilateralen Agenesie der Samenleiter (engl.: congenital bilateral agenesis of vas deferens; CBAVD), seltener durch eine bilaterale Nebenhodenobstruktion. Bei etwa 75-80% der Patienten mit CBAVD wird eine biallelische *CFTR*-Mutation nachgewiesen und als eine milde Form der Cystischen Fibrose (CF) bzw. eine sog. CF assoziierte Erkrankung eingeordnet [636]. Die CF ist eine der häufigsten autosomal-rezessiv erblichen Stoffwechselerkrankungen in Mitteleuropa und tritt bei etwa 1 von 3.300 Personen auf. Das klinische Spektrum der Erkrankung, die durch eine erhöhte Viskosität des Sekretes exokriner Drüsen gekennzeichnet ist, reicht von schwer betroffenen Neugeborenen mit Mekoniumileus, über Kinder mit Lungen- und Gedeihstörungen bis hin zu praktisch symptomlosen Männern, die nur durch eine Azoospermie auffallen. Wird bei einem Mann mindestens eine klassische *CFTR*-Mutation nachgewiesen, besteht die Indikation zur genetischen Testung seiner Partnerin. Etwa jede 30. Person in der mitteleuropäischen Bevölkerung ist heterozygote Anlageträger:in einer *CFTR*-Mutation. Ist ein Partner von einer Cystischen Fibrose betroffen und der andere Partner heterozygoter Träger einer *CFTR*-

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Mutation, besteht ein Risiko von 50% für ein Kind mit einer Cystischen Fibrose. Sollten beide Partner eine *CFTR*-Mutation tragen, ist es wichtig, die Konsequenzen einer MAR im Rahmen einer genetischen Beratung zu besprechen und auf die Möglichkeit einer pränatalen und präimplantativen genetischen Diagnostik hinzuweisen.

CFTR-Mutationen sind nur wirksam, wenn sie beide chromosomale Allele betreffen. Es gibt bisher keine sichere Evidenz dafür, dass auch heterozygote Anlageträger eine erhöhte Rate an urogenitalen Fehlanlagen oder Fertilitätsstörungen aufweisen. Die den meisten Studien und Empfehlungen zugrundeliegenden Untersuchungsverfahrungen beschränkten sich auf das Screening ausgewählter Mutationen („*CFTR*-Test-Kits“) mit einer maximalen Erfassungsrate von 80-95% für CF-spezifische Mutationen bzw. nur ~60% für Mutationen die CF-assoziierte Erkrankungen wie die CBAVD verursachen. In einer deutsch-österreichischen Multicenter-Studie zu andrologischen Befunden bei Männern mit biallelen *CFTR*-Mutationen konnte gezeigt werden, dass bei fast 40% der Männer sich die Samenleiter (mittels Bildgebung oder Tastbefund) normal darstellen ließen, aber alle Männer eine Azoospermie (bzw. ein Patient mit einer schweren Oligozoospermie von weniger als 0,1 Mio/ml) zeigten und sich bis auf wenige Ausnahmen im Spermiogramm Hinweise auf eine Obstruktion ergaben [807].

Erst mit der Implementierung der massiv parallelen Sequenzierung (auch Next Generation Sequencing genannt) wurde eine kostengünstige Analyse aller kodierenden Abschnitte des *CFTR*-Gens möglich. Bei obstruktiver Azoospermie ist eine komplette Sequenzierung des *CFTR*-Gens notwendig, um pathogene Mutationen, die zu einer klassischen oder atypischen CF führen können (einschließlich der T-Allele) vollständig zu erfassen. In Anbetracht des CF-Risikos bei künftigen Kindern schafft nur eine vollständige *CFTR*-Analyse bei Männern mit obstruktiver Azoospermie ausreichende Beratungssicherheit.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E117	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Männern mit Verdacht auf eine obstruktive Azoospermie (einschließlich Männer mit ungeklärter Azoospermie und normalen Gonadotropinwerten sowie normalen Hodenvolumina) soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine vollständige Analyse des *CFTR*-Gens erfolgen. Diese soll alle relevanten pathogenen Mutationen incl. des TG-T-Repeats in Intron 8 erfassen.	

Bei weniger als 5% der Männer mit obstruktiver Azoospermie besteht zusätzlich zu einer ein- oder beidseitigen Fehlanlage der Samenleiter eine Nierendysplasie oder Nierenagenesie im Sinne einer kombinierten Entwicklungsstörung der Derivate des Wolffschen Gangs. Aus diesem Grund ist bei Männern mit einer obstruktiven

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Azoospermie eine Ultraschalluntersuchung des Harntrakts indiziert [606]. Inzwischen ist hinreichend belegt, dass diese kombinierte Fehlbildung etwa in der 5. Woche der Embryonalentwicklung entsteht und nicht durch *CFTR*-Mutationen bedingt ist. Der genaue Pathomechanismus ist bisher unbekannt [636].

Mit dem *ADGRG2*-Gen wurde 2016 eine X-chromosomale Ursache einer CBAVD identifiziert [808]. In dieser Studie wiesen etwa 20% (4 von 26) der Männer mit CBAVD ohne Nierenfehlbildungen und ohne Nachweis einer *CFTR*-Mutation loss-of-function Mutationen im *ADGRG2*-Gen auf, während bei Männern mit CBAVD und Nierenfehlbildungen (n=28) keine Mutationen festgestellt wurden [808]. In der Münster-Studie, die Exomdaten von 647 Männern ausgewertet hat, wurden bei 19 Männern *CFTR*-Mutationen (2,9%) und bei einem Mann eine *ADGRG2*-Mutation (0,2%) nachgewiesen [665]. Hieraus wurde ein Anteil von 3,1% für Männer mit einer OA bzw. CBAVD errechnet. Das *ADGRG2*-Gen scheint demnach nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E118	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Sofern bei einer obstruktiven Azoospermie die *CFTR*-Analyse einen unauffälligen Befund erbracht hat, sollte eine Analyse des *ADGRG2*-Gens erfolgen.	

3.12.1.3 Endokrine Störungen

Bei endokrinen Auffälligkeiten kommt der Differenzierung zwischen einem hypo- oder hypergonadotropen Hypogonadismus für die Genetik eine wichtige Rolle zu.

3.12.1.3.1 Hypergonadotroper Hypogonadismus, Klinefelter-Syndrom

Eine primäre testikuläre Funktionsstörung findet sich vor allem beim Klinefelter-Syndrom, welches mit fast 14% bei Männern mit Azoospermie die häufigste genetische Ursache der männlichen Infertilität darstellt. Bei 80% liegt ein Karyotyp 47,XXY vor, bei ca. 20% bestehen höhergradige Aneuploidien, Mosaike mit 46,XX/47XXY oder strukturell veränderte X-Chromosomen [809]. Hierbei handelt es sich in der Regel um Aberrationen, die einer mikroskopischen Chromosomenanalyse zugänglich sind.

Bei über 90% der Männer mit Klinefelter-Syndrom besteht eine Azoospermie, nur bei weniger als 10% der Betroffenen werden einzelne Spermien mit verminderter Motilität und Morphologie gefunden [810]. Mehrheitlich kommt es im Verlauf zu einem hypergonadotropen Hypogonadismus. Die Behandlung der Infertilität beim Klinefelter-

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Syndrom hat sich seit den 2000er Jahren drastisch geändert, nachdem erfolgreiche TESE- und ICSI-Behandlungen trotz Azoospermie durchgeführt wurden. Nach einer Meta-Analyse ist die kumulative Spermiengewinnungsrate pro TESE-Zyklus bei Männern mit 47,XXY-Karyotyp bei etwa 44% einzuordnen [811]. Die kumulative LGR pro ICSI-Zyklus wurde in der genannten Meta-Analyse mit 43% angegeben. Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Alter, Hodenvolumen, Testosteron- oder LH-Werten der Patienten und der Erfolgsrate der MAR-Behandlung [811].

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E119	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Männern mit hypergonadotropem Hypogonadismus soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine Chromosomenanalyse erfolgen.	

3.12.1.2 Hypogonadotroper Hypogonadismus

Ein kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (abgekürzt aus dem Englischen congenital hypogonadotropic hypogonadism; CHH) ist mit etwa 1 zu 4.000-10.000 Männern etwa 3 bis 5-fach häufiger als bei Frauen [812]. Es wird formal der normosmische hypogonadotrope Hypogonadismus (nHH) vom Kallmann-Syndrom (KS) unterschieden, bei dem der Geruchsinn herabgesetzt ist, die Übergänge sind jedoch fließend. Zahlreiche Gene kommen als Ursache in Betracht, die in der Summe etwa 40-50% erklären und von denen das X-chromosomale *KAL1*-Gen mit etwa 10% die wichtigste Rolle spielt [813]. Die Beurteilung von genetischen Befunden wird durch additive Effekte mehrerer Mutationen erschwert. Bei etwa 20% der Patienten werden Mutationen in mehreren Genen (oligogene Vererbung) nachgewiesen, d.h. die Frage des verantwortlichen Erbgangs ist dann keineswegs klar zu beantworten. Zudem gibt es keine genetische Diagnose, die für die MAR eine bestimmte Prognose oder ein unterschiedliches Therapieregime ausweist. Bei 50-60% der Patienten mit normosmischem hypogonadotropen Hypogonadismus werden erfolgreiche Fertilisationen mittels ICSI erzielt, darüber hinaus kommt es bei 10-20% der Patienten zu einer spontanen Normalisierung der hormonellen Situation [813].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E120	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Männern mit einem kongenitalen hypogonadotropen Hypogonadismus (CHH) sollte nach Ausschluss exogener Ursachen eine genetische Analyse der CHH-Gene erfolgen.	

3.12.2 Genetische Ursachen für eine Fertilitätsstörung der Frau

3.12.2.1 Ovulatorische Dysfunktion

Bei etwa 40% der Frauen mit Fertilitätsstörung besteht eine Oligo- bzw. Amenorrhoe (ovulatorische Dysfunktion). Der entscheidende Faktor – auch für den Erfolg einer MAR mit eigenen Oozyten - stellt das mütterliche Alter dar, während primär genetische Ursachen vergleichsweise selten sind. Ab einem Alter von 40-45 Jahren ist die große Mehrzahl der Oozyten aneuploid, so dass nur noch ein kleiner Prozentsatz sich erfolgreich zur Blastozyste entwickelt und implantiert [375]. Die Prävalenz der prämaturen Ovarialinsuffizienz (POI) wird mit 3-4% angegeben. Nach aktuellen Leitlinien wird bei Frauen mit nicht-iatrogener POI eine Chromosomenanalyse und eine molekulargenetische Testung auf eine *FMR1*-Prämutation empfohlen [357].

3.12.2.1.1 Endokrine Funktionsstörungen

Bei der Untersuchung der hormonellen Achsen wird insbesondere geprüft, ob ein hypo- oder hypergonadotroper Hypogonadismus oder eine Hyperandrogenämie vorliegt.

3.12.2.1.2 Hypergonadotroper Hypogonadismus/Turner-Syndrom

Bei 10-13% der betroffenen Frauen liegt ein Turner-Syndrom aufgrund einer Gonosomenaberration mit einer 45,X-, oder 47,XXX-Zelllinie oder einem strukturell veränderten X-Chromosom vor. Bei ovarieller Funktionsstörung ist eine Chromosomenanalyse indiziert, sofern keine anderen Ursachen in Betracht kommen [814]. Die Weiterbetreuung und Therapie richten sich nach dem genetischen Befund.

Die Kenntnis eines abnormen Karyotyps ist wichtig für das weitere Management, da Frauen mit primärer Amenorrhoe aufgrund eines Turner-Syndroms nur geringe Chancen auf eine erfolgreiche MAR haben. Nach den Daten einer rezenten Studie über 156 Patientinnen zur Fruchtbarkeit beim Turner-Syndrom sind nur bei 3,2% der Frauen mit einem durchgehenden 45,X-Karyotyp, aber bei 47,8% der Frauen mit einem 45,X/46,XX-Mosaik spontane Schwangerschaften eingetreten [815]. Bei Frauen mit Turner-Syndrom sollen jährliche AMH-Kontrollen durchgeführt werden. Bei Frauen mit einer

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Eizellreserve und Kinderwunsch werden ovarielle Stimulation und Oozyten-Kryokonservierung empfohlen [816].

Bei 45,X/46,XX-Mosaik-Konstellationen und strukturell veränderten X-Chromosomen richtet sich die MAR-Behandlung nach dem klinischen und endokrinologischen Befund. Das klinische Bild reicht von unauffälligen Frauen mit normalen Zyklen bis zum Vollbild des Turner-Syndroms. Es besteht bei 45X/46XX-Mosaiken eine inverse Korrelation zwischen dem prozentualen Anteil einer 45,X-Zellinie und der Wahrscheinlichkeit für eine normale Pubertät, spontane Zyklen und Fertilität [817]. Ein geringgradiges Mosaik im Blut mit einer 45,X-Zelllinie unter 30% scheint die Ovarialfunktion nicht einzuschränken [818].

Frauen mit Turner-Syndrom, die eine Eizellspende in Anspruch nehmen, haben eine verminderte Lebendgeburtenrate, eine hohe Abortrate und ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftskomplikationen, die bei der Beratung vor MAR angesprochen werden müssen [819].

Die Fruchtbarkeit wird bei Frauen mit Trisomie X (47,XXX) als normal eingestuft, aber es besteht ein erhöhtes Risiko für eine primäre Ovarialinsuffizienz [820]. Ein auffälliger Chromosomenbefund und seine Konsequenzen für die Betroffene und ihre Familienplanung soll im Rahmen einer genetischen Beratung diskutiert werden.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E121	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Frauen mit hypergonadotropem Hypogonadismus soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine Chromosomenanalyse erfolgen.	

3.12.2.2 Fragiles X-Syndrom, *FMR1*-Prämutationen

Prämutationen im *FMR1*-Gen führen gehäuft zu einer primären oder sekundären Ovarialinsuffizienz und haben bei der Weitergabe an Kinder eine hohe Wahrscheinlichkeit, zu einer Vollmutation zu expandieren. Während nur etwa 1% der Frauen in der Normalbevölkerung vor dem 40. Lebensjahr keine Zyklen mehr hat, betrifft diese Störung etwa 20% der Frauen mit *FMR1*-Prämutation. Das Fragile X-Syndrom ist die wichtigste Form der geschlechtsgebunden vererbten geistigen Behinderung und tritt mit einer Häufigkeit von ca. 1 zu 4000-5000 in der Bevölkerung auf [821].

Die Ursache des Fragilen X-Syndroms ist eine Erbgutveränderung (Trinukleotid-Repeatvermehrung) im *FMR1*-Gen auf dem X-Chromosom. Normalerweise liegen nicht mehr als 44 dieser CGG-Repeats hintereinander vor. Wenn die Repeatzahl 200 überschritten wird, kommt es zu einer Vollmutation, bei der das *FMR1*-Gen nicht mehr exprimiert wird. In der Folge wird die Entwicklung und Funktion des Gehirns gestört.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Eine Anzahl zwischen 55 und 200 CGG-Repeats wird als Prämutation bezeichnet. In Abhängigkeit von der Länge der mütterlichen Prämutation expandiert die Repeatzahl bei der Weitergabe an ein Kind, bis schließlich eine Vollmutation auftritt. Das veränderte X-Chromosom wird von Prämutationsträgerinnen an die Hälfte der Kinder vererbt. Eine Repeatexpansion von einer Prämutation zu einer Vollmutation bei der Weitergabe an ein Kind wird nur bei Frauen beobachtet, während männliche Prämutationsträger in der Regel nur stabile Prämutationen an ihre Töchter vererben.

Etwa 85% der männlichen Träger und 25-30% der weiblichen Träger einer *FMR1*-Vollmutation weisen eine geistige Behinderung auf (Fragiles X-Syndrom). *FMR1*-Vollmutationen sind nicht mit einer Ovarialinsuffizienz assoziiert. Kaukasische Frauen mit primärer Ovarialinsuffizienz weisen zu etwa 2% bei Fällen ohne familiäre Häufung und zu 10-15% bei familiärer Häufung eine Prämutation im *FMR1*-Gen auf [822].

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E122	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei primärer oder prämaturer Ovarialinsuffizienz soll nach Ausschluss anderer Ursachen eine genetische Analyse der CGG-Wiederholungen im *FMR1*-Gen erfolgen.	

Andere monogene Ursachen von der POI sind sehr selten und werden nach derzeitigen Leitlinien allenfalls als optionales Angebot ohne nähere Spezifizierung im Rahmen der diagnostischen Abklärung benannt [357].

Zur Frage der monogenen Ursachen von weiblichen Fertilitätsstörungen hat sich eine Autor:innenengruppe (unter Leitung der Universität Brüssel) um eine kuratierte Liste bemüht [823]. Das Ergebnis sind 105 Gene mit mindestens moderater Evidenz für eine Relevanz bei der nicht-syndromalen und syndromalen weiblichen Infertilität, als auch von hormonellen Störungen und von Störungen im reproduktionsmedizinischen System. Die Gruppe der nicht-syndromalen Infertilität umfasst 52 Gene zu ovarieller Dysgenesie, Oozyten-Maturationsarrest, POF, rekurrenter hydatiformer Mole, und präimplantativer embryonaler Letalität. Die syndromalen Formen werden in aller Regel von anderen Symptomen dominiert und sind nicht Gegenstand von normalen Paaren mit MAR-Wunsch. In der Gruppe der „endokrine and reproductive system disorders“ sind 42 Gene aufgeführt, die für völlig unterschiedliche klinische Bilder verantwortlich sind [823]. Sie umfassen Geschlechtsdifferenzierungsstörungen, hypogonadotropen Hypogonadismus, Hormonsynthesestörungen und andere genetische Erkrankungen. Leider machen die Autoren keine Angaben zu den diagnostischen Erkennungsraten von Genpanels in Ergänzung zur klassischen Diagnostik von Karyotyp, *FMR1*-Testung und Überprüfung monogener Ursachen von hormonellen Störungen. Nicht berücksichtigt wird z. B., dass

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

nur durch eine quantitative Analyse der *CYP21A1*- und *CYP21A2*-Kopien eine verlässliche Aussage zur AGS-Diagnostik möglich und dass Genpanels auf der Grundlage von massiv-paralleler Sequenzierung hier nicht ausreichen. An spezifischen monogenen Ursachen für ein MAR-Versagen werden der Oozytenmaturationsdefekt, die prämature Embryoletalität und die wiederholten Aborte angeführt. Es ist bislang völlig unklar, inwieweit die genannten Genlisten einen Einfluss auf das Management von Paaren mit unerfülltem Kinderwunsch haben.

Konsensbasiertes Statement 3.11.S9	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Eine Testung auf monogene Ursachen für weibliche Fertilitätsstörungen ist ohne klinische Hinweise oder Verdachtsdiagnosen bisher nicht ausreichend validiert.	

3.12.2.3 Hypogonadotroper Hypogonadismus

Ein kongenitaler hypogonadotroper Hypogonadismus (CHH) ist mit einer Häufigkeit von etwa 1 zu 30.000-40.000 Frauen sehr selten. Inzwischen sind 35-40% der molekularen Ursachen des CHH bekannt und auf Mutationen in mindestens 60 Genen zurückzuführen [824]. Die exogene Zufuhr von Geschlechtshormonen, Gonadotropinen bzw. GnRH-Analoga stellt für alle bekannten Störungen bislang die einzige Therapieoption dar. Genetische Analysen (auf der Grundlage von massiv-paralleler Sequenzierung) können die zugrundeliegende Ursache und den Erbgang aufdecken, sind derzeit für die medizinische Behandlung jedoch wenig bedeutsam.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E123	
Expertenkonsens	Konsensusstärke +++
Bei Frauen mit kongenitalem hypogonadotropem Hypogonadismus (CHH) sollte nach Ausschluss exogener Ursachen eine genetische Analyse der CHH-Gene erfolgen.	

3.12.2.4 Hyperandrogenämie/Adrenogenitales Syndrom

Die wichtigste genetische Grunderkrankung, die zu einer Hyperandrogenämie führt, ist das AGS. Die häufigste Form ist der 21-Hydroxylase-Mangel (1 zu 12.000) bedingt durch

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

autosomal rezessive Mutationen im *CYP21A2*-Gen, während andere AGS-Formen mindestens 10-fach seltener sind und sich in der Regel mittels Serum- oder Harnanalysen vom 21-Hydroxylasemangel unterscheiden lassen (Rabe et al. 2012). Frauen mit milden *CYP21A2*-Mutationen oder einer Kombination aus einer klassischen und einer milden Mutation entwickeln kein Vollbild des AGS, sondern unterschiedliche Merkmale des Late Onset AGS mit Zyklusstörungen und Zeichen einer Hyperandrogenämie.

Bei Nachweis einer klassischen *CYP21A2*-Mutation bei einer Frau mit Hyperandrogenämie ist die Indikation zur genetischen Untersuchung des Partners gegeben. Die Heterozygotenrate für das AGS in der mitteleuropäischen Bevölkerung liegt bei 1 zu 65. Aufgrund der komplexen genetischen Struktur der *CYP21A1*- und *CYP21A2*-Gene ist eine quantitative Analyse der Genkopien und eine Sequenzierung erforderlich, um eine sichere Aussage zum Genotyp zu machen. Sind beide Eltern Träger einer klassischen *CYP21A2*-Mutation, haben künftige Kinder ein erhöhtes Risiko für ein AGS. Die pränatale Cortison-Therapie zur Vermeidung einer Virilisierung bei weiblichen Feten mit einem AGS-Risiko auf der Grundlage eines 21-Hydroxylase-Mangels wird weiterhin als experimentell eingestuft und sollte deshalb im Einzelfall sorgfältig abgewogen werden [825].

Die Diagnose einer seltenen AGS-Form hat für das genetische Risiko bei Kindern kaum eine Relevanz, es sei denn, es besteht eine blutsverwandte Partnerschaft.

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E124	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Bei Verdacht auf einen 21-Hydroxylasemangel soll eine genetische Diagnostik des *CYP21A2*-Gens (MLPA und Sequenzierung) erfolgen.	

3.12.2.5 Balancierte Chromosomenveränderungen bei der Frau

Strukturelle Chromosomenaberrationen stellen auch bei Frauen eine relevante Ursache für einen unerfüllten Kinderwunsch dar, ohne dass sich bei gynäkologischen Untersuchungen Auffälligkeiten ergeben. In einer französischen Studie zeigten die chromosomal untersuchten Partnerinnen von infertilen Männern einen vergleichbar erhöhten Anteil an balancierten Translokationen (Faktor 4,5) bzw. Inversionen (Faktor 16) wie die untersuchten Männer (n=3208 Patienten) [800]. Der Prozentsatz an Frauen mit Chromosomenveränderungen war hierbei invers mit der Spermiogrammpathologie des Partners korreliert. In einer italienischen Studie wurden balancierte strukturelle Chromosomenveränderungen wurden bei 0,9% der Männer und 0,5% der Frauen gefunden und waren damit um den Faktor 2-3 gegenüber Neugeborenen erhöht [826].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

In einer Übersicht aus den Niederlanden werden Raten chromosomaler Auffälligkeiten für die weiblichen Partner von ICSI-Paaren von 3,4-4,9% angegeben [801].

Konsensbasierte Empfehlung 3.12.E125	
Expertenkonsens	Konsensusstärke **+++**
Nach Ausschluss anderer Ursachen für die Infertilität sollte eine Chromosomenanalyse beider Partner erfolgen.	

3.12.3 Therapieoptionen bei balanciertem Chromosomenumbau eines Partners

Eine ursächliche Therapie von Chromosomenaberrationen ist nicht möglich. Wird bei einem der Partner eine balancierte Chromosomenveränderung nachgewiesen, erhöht sich in Abhängigkeit von den beteiligten Chromosomen das Risiko für Aborte oder für die Geburt eines Kindes mit einer unbalancierten Chromosomenstörung. Das Risiko einer kindlichen Entwicklungsstörung aufgrund einer unbalancierten Chromosomenaberration wird insgesamt als sehr gering eingestuft, kann aber je nach Chromosomenbefund zu schwerwiegenden Behinderungen führen und für das betroffene Paar mit erheblichen Belastungen einhergehen [802]. Hieraus ergeben sich Konsequenzen für das Angebot reproduktiver Maßnahmen in weiteren Schwangerschaften, die im Rahmen einer humangenetischen Beratung besprochen werden sollten.

3.12.4 Empfehlungen anderer Fachgesellschaften

Seit Erscheinen der ersten DGGG Leitlinie 2019 haben sich die meisten internationalen Fachgesellschaften zur Begleitung von infertilen Paaren erneut positioniert, während die Empfehlungen des britischen Royal Collage of Obstetrics and Gynecology aus dem Jahr 2013 zuletzt im Jahr 2017 bestätigt wurden [159]. Die genetischen Untersuchungen sind hier vage gehalten und stammen aus dem Jahr 2004. Nur bei Hinweisen auf einen “spezifischen Defekt” als Ursache der männlichen Infertilität sollte demnach eine genetische Untersuchung angeboten werden. Bei einer schweren Einschränkung der Samenqualität oder nicht-obstruktiver Azoospermie sollte vor einer ICSI eine Chromosomenanalyse im Rahmen einer genetischen Beratung erfolgen. Eine routinemäßige Testung auf Mikrodeletionen des Y-Chromosoms wird nicht für notwendig gehalten.

Internationale Leitlinien sind für die Frage der genetischen Tests zur Klärung der weiblichen Infertilität zurückhaltend. Das American College of Obstetrics and

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Gynecology (ACOG) zusammen mit der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) empfiehlt keine Karyotypisierung, sondern lediglich eine *FMR1*-Prämutationsanalyse bei Verdacht auf ovarielle Funktionsstörung (ACOG Committee Opinion No. 781, 2019). Auf mögliche monogene Ursachen von weiblichen Fertilitätsstörungen oder MAR-Versagen wird außerhalb von konkreten Verdachtsdiagnosen nicht eingegangen.

Die American Urological Association (AUA) gemeinsam mit der American Society for Reproductive Medicine (ASRM) nahm zur diagnostischen Evaluation des Mannes mit Fertilitätsstörung Stellung [827]. Eine genetische Diagnostik soll in der Routine eine Chromosomenanalyse (Karyotyp) und Y-Chromosom-Mikrodeletionsanalyse bei Männern mit Verdacht auf nicht-obstruktive Azoospermie (NOA) oder schwerer Oligozoospermie unter 5 Mio/ml einschließen. Eine Analyse der Spermien-DNA Fragmentierung (SDF) wird zur Klärung der männlichen Fertilitätsstörung nicht initial empfohlen. Bei CAVD oder CBAVD oder idiopathischer obstruktiver Azoospermie soll eine vollständige *CFTR*-Testung inklusive 5T-Allel erfolgen. Im Falle eines Mutationsnachweises soll die Partnerin genetisch untersucht werden. In einem Update 2024 hält die AUA eine Y-Chromosom-Mikrodeletionsanalyse erst dann für notwendig, wenn die Spermienkonzentration bis maximal 1 Mio/ml beträgt [589].

Die European Association of Urology (EAU) hat 2021 ein Update zu Empfehlungen bei männlicher Infertilität veröffentlicht [828]. Es soll eine Karyotyp-Analyse bei allen Männern mit Azoospermie und Oligozoospermie unter 10 Mio/ml erfolgen. Eine Testung auf AZF-Mikrodeletionen soll bei Männern mit Spermakonzentrationen ≤1 Mio/ml und kann bei Männern mit Spermienkonzentrationen unter 5 Mio/ml durchgeführt werden. Bei kompletten AZFa- und AZFb-Deletionen wird eine Hodenbiopsie als kontraindiziert angesehen, da keine Aussicht auf eine Spermiengewinnung besteht. Eine *CFTR*-Analyse wird bei Männern mit CAVD und CBAVD ohne Nierenfehlanlage empfohlen.

In Italien hat sich 2020 eine Arbeitsgruppe formiert (InfertilItaly Group), die 2021 praktische Empfehlungen zur diagnostischen Begleitung von unfruchtbaren Paaren in Abhängigkeit von klinischen Befunden und mütterlichem Alter veröffentlicht hat [627]. Demnach sollen bei Männern mit Azoospermie, Kryptozoospermie oder schwerer Oligozoospermie unter 5 Mio/Gesamt die Messung der Hodenvolumina und der Geschlechtshormone den weiteren diagnostischen Algorithmus bestimmen. Männer mit normalen Hodenvolumina und normalen Gonadotropinen sollten bei Verdacht auf eine Obstruktion eine *CFTR*-Analyse erhalten. Im Falle von normalen oder reduzierten Hodenvolumina und erhöhtem FSH-Wert sollten ein Karyotyp und eine AZF-Analyse erfolgen. Bei reduziertem Hodenvolumen und normalen oder reduzierten Gonadotropin- bzw. Testosteronwerten wird bei Normalbefunden für die Hypophyse eine genetische Prüfung von vier CHH-Genen empfohlen. Auch bei Männern mit einer ungeklärten moderaten Oligozoospermie von 5-39 Mio/Gesamt soll eine Chromosomenanalyse (Karyotyp) vorgenommen werden. Im Falle einer ungeklärten Asthenozoospermie sollte auf Mutationen im Dynein-Gen und damit auf eine monogene Ursache geprüft werden.

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

Diagnostik und Therapie vor einer medizinisch assistierten Reproduktionsbehandlung

Im Jahr 2019 hat sich in Italien die Società Italiana di Riproduzione Umana (SIRU) gegründet, um aktuelle Guidelines für den italienischen Bedarf anzupassen. Es wurden keine spezifischen Empfehlungen für genetische Untersuchungen ausgegeben [829].

Eine multidisziplinäre Arbeitsgruppe der ESHRE hat 2023 Empfehlungen zu “Add-on“-Untersuchungen im Rahmen einer MAR Behandlung ausgesprochen [830]. Eine Analyse von SDF wird in der Routine nicht empfohlen, da sich hieraus bisher keine Relevanz für die Erfolgsraten von künftigen Schwangerschaften oder Therapieentscheidungen ergibt.

Nach Einschätzung der Guideline Development Group der ESHRE sind bei Paaren mit ungeklärter Unfruchtbarkeit („unexplained infertility“), d. h. bei Frauen mit normalen Zyklen und bei Männern mit normalen Spermiogrammbefunden, keine zusätzlichen genetischen Tests indiziert [397].

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG

V. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: *Grafische Darstellung der Leitlinienkommission 17*
Abbildung 2: *Diagnostischer und zeitlicher Ablauf einer Abklärung bei Kinderwunsch 57*
Abbildung 3: *Abklärungsalgorithmus bei Endometriose 90*
Abbildung 4: *Differentialdiagnostisches Vorgehen bei Amenorrhoe 103*
Abbildung 5: *Therapeutisches Vorgehen bei Amenorrhoe 114*
Abbildung 6: *Stufenkonzept der Therapie bei PMOS und Kinderwunsch 116*
Abbildung 7: *Vorgehen bei RA und Kinderwunsch 132*
Abbildung 8: *Indikationen für eine andrologische Diagnostik 155*
Abbildung 9: *Diagnostische Aussagekraft der endokrinen Basisuntersuchungen im Zusammenhang mit weiteren diagnostischen Untersuchungen 177*
Abbildung 10: *Differenzialdiagnose und histologische Befunde bei Azoospermie 179*
Abbildung 11: *Algorithmus medikamentöser Therapieoptionen bei männlichen Fertilitätsstörungen 183*
Abbildung 12: *Empfehlungen zur genetischen Diagnostik bei Paaren vor MAR 208*
Abbildung 13: *Genetische Diagnosen in der Münster Kohorte (Datenbasis n=647) von Männern mit Azoospermie oder Kryptozoospermie. 212*

VI. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: *Federführender und/oder koordinierender Leitlinienautor/in:* *11*
Tabelle 2: *Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligung der Anwenderzielgruppe (alphabetisch geordnet)* ... *14*
Tabelle 3: *beteiligte Leitlinienautoren/innen (alphabetisch geordnet)* *15*
Tabelle 4: *Verwendete Abkürzungen* *24*
Tabelle 5: *Graduierung von Empfehlungen (deutschsprachig)* *37*
Tabelle 6: *Graduierung von Empfehlungen (englischsprachig nach Lomotan et al.(2010) [1])* *37*
Tabelle 7: *Einteilung zur Zustimmung der Konsensbildung* *39*
Tabelle 8: *Interessenkonfliktmanagement* *43*
Tabelle 9: *Zusammenfassung zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten* *44*
Tabelle 10: *Basisabklärung bei Kinderwunsch modifiziert nach den Empfehlungen der ASRM [6]* *58*
Tabelle 11: *Diagnosekriterien eines Antiphospholipid-Syndroms [434,437]* *123*
Tabelle 12: *präkonzeptionelle Beratung von SLE/APS Patientinnen [451]* *129*
Tabelle 13: *Risikostratifizierung bei SLE und Kinderwunsch [467]* *130*
Tabelle 14: *Gemäß der Ständigen Impfkommission (STIKO), dem Österreichischen Impfplan und dem Schweizer Impfplans werden folgende Impfungen vor bzw. ggf. in der Schwangerschaft empfohlen.* *138*
Tabelle 15: *Risiko einer ovariellen Metastasierung abhängig von der primären Tumorentität [542]* *145*
Tabelle 16: *Praktisches Vorgehen bei der Ejakulatanalyse gemäß WHO-Laborhandbuch [591]* *167*
Tabelle 17: *Nomenklatur der Ejakulatbefunde [641]* *170*
Tabelle 18: *Referenzwerte und Normwerte des Spermiogramms [591]* *172*
Tabelle 19: *Spermienfunktionstests (modifiziert nach [651,652])* *174*
Tabelle 20: *Ursachen männlicher Fertilitätsstörungen* *181*
Tabelle 21: *Anteil von auffälligen Chromosomenanalysen bei Männern mit unterschiedlichen Spermiogrammbefunden [801].* *210*

VII. Literaturverzeichnis

1. Lomotan EA, Michel G, Lin Z, Shiffman RN. How "should" we write guideline recommendations? Interpretation of deontic terminology in clinical practice guidelines: survey of the health services community. Qual Saf Health Care 2010; 19: 509–513
2. Canadian Fertility and Andrology Society (CFAS). CFAS Consensus Document for the Investigation of Infertility By First Line Physicians. Klick Healthcare Coomunications Inc 2002, DOI:
3. Sonigo C, Robin G, Boitrelle F, Fraison E, Sermondade N, Mathieu d'Argent E, Bouet PE, Dupont C, Creux H, Peigne M, Pirrello O, Trombert S, Lecorche E, Dion L, Rocher L, Arama E, Bernard V, Monnet M, Miquel L, ..., Courbiere B. [First-line management of infertile couple. Guidelines for clinical practice of the French College of Obstetricians and Gynecologists 2022]. Gynecol Obstet Fertil Senol 2024; 52: 305–335
4. Boivin J, Domar AD, Shapiro DB, Wischmann TH, Fauser BCJM, Verhaak C. Tackling burden in ART: an integrated approach for medical staff. Human Reproduction 2012; 27: 941–950
5. Gameiro S, Boivin J, Dancet E, de Klerk C, Emery M, Lewis-Jones C, Thorn P, Van den Broeck U, Venetis C, Verhaak C, Wischmann T, Vermeulen N. ESHRE Guideline: Routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction – A guide for fertility staff. In: ESHRE ed; 2015
6. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Fertility evaluation of infertile women: a committee opinion. Fertil Steril 2021; 116: 1255–1265
7. Practice Committee of American Society for Reproductive M. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril 2013; 99: 63
8. European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Unexplained infertility. European Society of Human Reproduction and Embryology 2023, DOI:
9. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG). Curriculum 2024 Guide for Special Interest Training Module (SITM): Management of Subfertility (MoS). Royal College of Obstetricians & Gynaecologists (RCOG) 2024, DOI:
10. Deroux A, Dumestre-Perard C, Dunand-Faure C, Bouillet L, Hoffmann P. Female Infertility and Serum Auto-antibodies: a Systematic Review. Clin Rev Allergy Immunol 2017; 53: 78–86
11. Leridon H. Studies of fertility and fecundity: comparative approaches from demography and epidemiology. Comptes rendus biologies 2007; 330: 339–346
12. Forti G, Krausz C. Clinical review 100: Evaluation and treatment of the infertile couple. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 4177–4188
13. World Health Organization. Guideline for the prevention, diagnosis and treatment of infertility. In. Geneva; 2025
14. Deutsches IVF-Register e.V. DIR-Jahrbuch 2024 inklusive FertiPROTEKT und Deutsches Register für Insemination (DERI). J Reproduktionsmed Endokrinol 2025; 22: 155–212
15. Mikwar M, MacFarlane AJ, Marchetti F. Mechanisms of oocyte aneuploidy associated with advanced maternal age. Mutat Res Rev Mutat Res 2020; 785: 108320
16. Deatsman S, Vasilopoulos T, Rhoton-Vlasak A. Age and Fertility: A Study on Patient Awareness. JBRA Assist Reprod 2016; 20: 99–106
17. Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. Fertility and Sterility 2004; 81: 384–392
18. Anderson K, Norman RJ, Middleton P. Preconception lifestyle advice for people with subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, DOI: 10.1002/14651858.cd008189.pub2
19. Huang H, Hansen KR, Factor-Litvak P, Carson SA, Guzick DS, Santoro N, Diamond MP, Eisenberg E, Zhang H. Predictors of pregnancy and live birth after insemination in couples with unexplained or male-factor infertility. Fertility and Sterility 2012; 97: 959–967.e955

20. Homan G, Litt J, Norman RJ. The FAST study: Fertility ASsessment and advice Targeting lifestyle choices and behaviours: a pilot study. Human Reproduction 2012; 27: 2396–2404
21. Cramer DW. The Relationship of Tubal Infertility to Barrier Method and Oral Contraceptive Use. JAMA: The Journal of the American Medical Association 1987; 257: 2446
22. Phipps WR, Cramer DW, Schiff I, Belisle S, Stillman R, Albrecht B, Gibson M, Berger MJ, Wilson E. The association between smoking and female infertility as influenced by cause of the infertility**Supported in part by contract N01-HD-02822 with the National Institute of Child Health and Human Development. Fertility and Sterility 1987; 48: 377–382
23. Louis GMB, Cooney MA, Lynch CD, Handal A. Periconception window: advising the pregnancy-planning couple. Fertility and Sterility 2008; 89: e119–e121
24. [Anonym]. Optimizing natural fertility: a committee opinion. Fertility and Sterility 2022; 117
25. Freeman H-J. Reproductive changes associated with celiac disease. World journal of gastroenterology 2010; 16: 5810–5814
26. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Diet and Lifestyle in the Prevention of Ovulatory Disorder Infertility. Obstetrics & Gynecology 2007; 110: 1050–1058
27. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Dietary fatty acid intakes and the risk of ovulatory infertility. The American Journal of Clinical Nutrition 2007; 85: 231–237
28. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Iron Intake and Risk of Ovulatory Infertility. Obstetrics & Gynecology 2006; 108: 1145–1152
29. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner B, Willett WC. A prospective study of dairy foods intake and anovulatory infertility. Human Reproduction 2007; 22: 1340–1347
30. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Protein intake and ovulatory infertility. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2008; 198: 210.e211–210.e217
31. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Use of multivitamins, intake of B vitamins, and risk of ovulatory infertility. Fertility and Sterility 2008; 89: 668–676
32. Toledo E, Lopez-del Burgo C, Ruiz-Zambrana A, Donazar M, Navarro-Blasco Í, Martínez-González MA, de Irala J. Dietary patterns and difficulty conceiving: a nested case–control study. Fertility and Sterility 2011; 96: 1149–1153
33. Vujkovic M, de Vries JH, Lindemans J, Macklon NS, van der Spek PJ, Steegers EAP, Steegers-Theunissen RPM. The preconception Mediterranean dietary pattern in couples undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection treatment increases the chance of pregnancy. Fertility and Sterility 2010; 94: 2096–2101
34. Wise LA, Wesselink AK, Tucker KL, Saklani S, Mikkelsen EM, Cueto H, Riis AH, Trolle E, McKinnon CJ, Hahn KA, Rothman KJ, Sørensen HT, Hatch EE. Dietary Fat Intake and Fecundability in 2 Preconception Cohort Studies. Am J Epidemiol 2018; 187: 60–74
35. Gaskins AJ, Chiu Y-H, Williams PL, Keller MG, Toth TL, Hauser R, Chavarro JE. Maternal whole grain intake and outcomes of in vitro fertilization. Fertility and Sterility 2016; 105: 1503–1510.e1504
36. Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, Ota E. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. PLOS ONE 2018; 13: e0190676
37. Emmett PM, Jones LR, Golding J. Pregnancy diet and associated outcomes in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Nutrition Reviews 2015; 73: 154–174
38. Gonzalez-Nahm S, Mendez M, Robinson W, Murphy SK, Hoyo C, Hogan V, Rowley D. Low maternal adherence to a Mediterranean diet is associated with increase in methylation at the. Environ Epigenet 2017; 3: dvx007
39. Machtinger R, Gaskins AJ, Mansur A, Adir M, Racowsky C, Baccarelli AA, Hauser R, Chavarro JE. Association between preconception maternal beverage intake and in vitro fertilization outcomes. Fertil Steril 2017; 108: 1026–1033
40. Greenlee AR, Arbuckle TE, Chyou PH. Risk factors for female infertility in an agricultural region. Epidemiology (Cambridge, Mass) 2003; 14: 429–436
41. Cramer DW, Xu H, Sahi T. Adult hypolactasia, milk consumption, and age-specific fertility. American journal of epidemiology 1994; 139: 282–289

42. Campagne DM. Should fertilization treatment start with reducing stress? Human Reproduction 2006; 21: 1651–1658
43. Brandes M, van der Steen JOM, Bokdam SB, Hamilton CJCM, de Bruin JP, Nelen WLDM, Kremer JAM. When and why do subfertile couples discontinue their fertility care? A longitudinal cohort study in a secondary care subfertility population. Human Reproduction 2009; 24: 3127–3135
44. Olivius C, Friden B, Borg G, Bergh C. Why do couples discontinue in vitro fertilization treatment? a cohort study. Fertility and Sterility 2004; 81: 258–261
45. Rajkhowa M, McConnell A, Thomas GE. Reasons for discontinuation of IVF treatment: a questionnaire study. Hum Reprod 2006; 21: 358–363
46. Nicoloro-SantaBarbara J, Busso C, Moyer A, Lobel M. Just relax and you`ll get pregnant? Meta-analysis examining women`s emotional distress and the outcome of assisted reproductive technology. Social Science and Medicine 2018; 213: 54–62
47. Frederiksen Y, Farver-Vestergaard I, Skovgard NG, Ingerslev HJ, Zachariae R. Efficacy of psychosocial interventions for psychological and pregnancy outcomes in infertile women and men: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open 2015; 5: e006592–e006592
48. Lynch CD, Sundaram R, Maisog JM, Sweeney AM, Buck Louis GM. Preconception stress increases the risk of infertility: results from a couple-based prospective cohort study—the LIFE study. Human Reproduction 2014; 29: 1067–1075
49. Biringer E, Kessler U, Howard LM, Pasupathy D, Mykletun A. Anxiety, depression and probability of live birth in a cohort of women with self-reported infertility in the HUNT 2 STudy and Medical Birth Registry of Norway. Journal of Psychosomatic Research 2018; 113: 1–7
50. Pasch LA, Holley SR, Bleil ME, Shehab D, Katz PP, Adler NE. Addressing the needs of fertility treatment patients and their partners: are they informed of and do they receive mental health services? Fertility and Sterility 2016; 106: 209–215.e202
51. Dhaliwal LK, Gupta KR, Gopalan S, Kulhara P. Psychological aspects of infertility due to various causes--prospective study. Int J Fertil Womens Med 2004; 49: 44–48
52. Chen T-H, Chang S-P, Tsai C-F, Juang K-D. Prevalence of depressive and anxiety disorders in an assisted reproductive technique clinic. Human Reproduction 2004; 19: 2313–2318
53. Lapane KL, Zierler S, Lasater TM, Stein M, Barbour MM, Hume AL. Is a History of Depressive Symptoms Associated With an Increased Risk of Infertility in Women? Psychosomatic Medicine 1995; 57: 509–513
54. Wischmann T. Effekte psychosozialer Interventionen auf Lebensqualität und Schwangerschaftsraten bei infertilen Frauen und Männern – eine aktuelle Übersicht. J Reproduktionsmed Endokrinol 2017; 14: 8–13
55. Boivin J, Griffiths E, Venetis CA. Emotional distress in infertile women and failure of assisted reproductive technologies: meta-analysis of prospective psychosocial studies. BMJ 2011; 342: d223–d223
56. Louis GM, Lum KJ, Sundaram R, Chen Z, Kim S, Lynch CD, Schisterman EF, Pyper C. Stress reduces conception probabilities across the fertile window: evidence in support of relaxation. Fertil Steril 2011; 95: 2184–2189
57. de Liz TM, Strauss B. Differential efficacy of group and individual/couple psychotherapy with infertile patients. Human Reproduction 2005; 20: 1324–1332
58. Domar AD, Seibel MM, Benson H. The Mind/Body Program for Infertility: a new behavioral treatment approach for women with infertility. Fertility and Sterility 1990; 53: 246–249
59. Abadia L, Chiu Y-H, Williams P, Toth T, Souter I, Hauser R, Chavarro J, Gaskins A, Team ES. The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. Human Reproduction 2017; 32: 1846–1854
60. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Bisanti L, Subfecundity ESGoIa. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. American journal of epidemiology 1997; 145: 324–334
61. Wilcox A, Weinberg C, Baird D. Caffeinated beverages and decreased fertility. The Lancet 1988; 332: 1453–1456

62. Signorello LB, McLaughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: a review of the epidemiologic evidence. Epidemiology 2004; 15: 229–239
63. Povey A, Clyma J-A, McNamee R, Moore H, Baillie H, Pacey A, Cherry N, Chaps-UK PCo. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor semen quality: a case-referent study. Human reproduction 2012; 27: 2799–2806
64. Aldridge A, Bailey J, Neims A. The disposition of caffeine during and after pregnancy. In, Seminars in perinatology; 1981:310–314
65. Tanaka H, Nakazawa K, Arima M, Iwasaki S. Caffeine and its dimethylxanthines and fetal cerebral development in rat. Brain and Development 1984; 6: 355–361
66. Grosso LM, Bracken MB. Caffeine metabolism, genetics, and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. Annals of epidemiology 2005; 15: 460–466
67. Doepker C, Lieberman HR, Smith AP, Peck JD, El-Sohemy A, Welsh BT. Caffeine: friend or foe? Annual review of food science and technology 2016; 7: 117–137
68. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao, Practice Committee of the American Society for Reproductive M. Smoking and infertility: a committee opinion. Fertil Steril 2018; 110: 611–618
69. Howe G, Westhoff C, Vessey M, Yeates D. Effects of age, cigarette smoking, and other factors on fertility: findings in a large prospective study. Br Med J (Clin Res Ed) 1985; 290: 1697–1700
70. Hughes EG, Lamont DA, Beecroft ML, Wilson DM, Brennan BG, Rice SC. Randomized trial of a "stage-of-change" oriented smoking cessation intervention in infertile and pregnant women. Fertility and Sterility 2000; 74: 498–503
71. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. American journal of epidemiology 1997; 146: 32–41
72. Wallach EE, Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? Fertility and sterility 1996; 66: 679–689
73. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction 1998; 13: 1532–1539
74. Bolumar F, Olsen J, Boldsen J. Smoking Reduces Fecundity: A European Multicenter Study on Infertility and Subfecundity. American Journal of Epidemiology 1996; 143: 578–587
75. Bouyer J, Coste J, Fernandez H, Job-Spira N. [Tobacco and ectopic pregnancy. Arguments in favor of a causal relation]. Rev Epidemiol Sante Publique 1998; 46: 93–99
76. Cramer DW, Barbieri RL, Xu H, Reichardt JK. Determinants of basal follicle-stimulating hormone levels in premenopausal women. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 1994; 79: 1105–1109
77. Adena MA, Gallagher HG. Cigarette smoking and the age at menopause. Annals of Human Biology 1982; 9: 121–130
78. Paszkowski T. Smoking induces oxidative stress inside the Graafian follicle. Human Reproduction 2002; 17: 921–925
79. Sinkó I, Mórocz M, Zádori J, Kokavszky K, Raskó I. Effect of cigarette smoking on DNA damage of human cumulus cells analyzed by comet assay. Reproductive Toxicology 2005; 20: 65–71
80. Homan G, Litt J, Norman R. The FAST study: Fertility ASsessment and advice Targeting lifestyle choices and behaviours: a pilot study. Human reproduction 2012; 27: 2396–2404
81. Cramer DW, Goldman MB, Schiff I, Belisle S, Albrecht B, Stadel B, Gibson M, Wilson E, Stillman R, Thompson I. The relationship of tubal infertility to barrier method and oral contraceptive use. Jama 1987; 257: 2446–2450
82. Jensen TK. Association of In Utero Exposure to Maternal Smoking with Reduced Semen Quality and Testis Size in Adulthood: A Cross-Sectional Study of 1,770 Young Men from the General Population in Five European Countries. American Journal of Epidemiology 2004; 159: 49–58
83. Jensen MS, Mabeck LM, Toft G, Thulstrup AM, Bonde JP. Lower sperm counts following prenatal tobacco exposure. Human Reproduction 2005; 20: 2559–2566

84. Storgaard L, Peter Bonde J, Ernst E, Spanô M, Yding Andersen C, Frydenberg M, Olsen J. Does Smoking During Pregnancy Affect Sons' Sperm Counts? Epidemiology 2003; 14: 278–286
85. Stillman R. Seminar in reproductive endocrinology: smoking and reproductive health. In: New York Thieme Medical Publishers; 1989
86. Pasqualotto FF, Umezu FM, Salvador M, Borges Jr E, Sobreiro BP, Pasqualotto EB. Effect of cigarette smoking on antioxidant levels and presence of leukocytospermia in infertile men: a prospective study. Fertility and sterility 2008; 90: 278–283
87. Said TM, Ranga G, Agarwal A. Relationship between semen quality and tobacco chewing in men undergoing infertility evaluation. Fertility and sterility 2005; 84: 649–653
88. Sofikitis N, Miyagawa I, Dimitriadis D, Zavos P, Sikka S, Hellstrom W. Effects of smoking on testicular function, semen quality and sperm fertilizing capacity. The Journal of urology 1995; 154: 1030–1034
89. [Anonym]. Electronic nicotine and non-nicotine delivery systems: A brief Copenhagen, Denmark: World Health Organization. Zugriff: March 17, 2023;
90. López-Botella A, Velasco I, Acién M, Sáez-Espinosa P, Todolí-Torró JL, Sánchez-Romero R, Gómez-Torres MJ. Impact of Heavy Metals on Human Male Fertility-An Overview. Antioxidants (Basel) 2021; 10
91. Taskinen HK, Kyyrönen P, Sallmén M, Virtanen SV, Liukkonen TA, Huida O, Lindbohm ML, Anttila A. Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. Am J Ind Med 1999; 36: 206–212
92. Larcombe AN. Early-life exposure to electronic cigarettes: cause for concern. Lancet Respir Med 2019; 7: 985–992
93. [Anonym]. Outbreak of lung injury associ- ated with the use of e- cigarette, or vaping, products. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, DOI:
94. Jensen TK, Hjollund NHI, Henriksen TB, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, Ernst E, Bonde JP, Skakkebak NE, Olsen J. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. BMJ 1998; 317: 505–510
95. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. Fertility and Sterility 2004; 81: 379–383
96. Rossi BV, Berry KF, Hornstein MD, Cramer DW, Ehrlich S, Missmer SA. Effect of Alcohol Consumption on In Vitro Fertilization. Obstetrics & Gynecology 2011; 117: 136–142
97. Abadia L, Chiu YH, Williams PL, Toth TL, Souter I, Hauser R, Chavarro JE, Gaskins AJ. The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. Human Reproduction 2017; 32: 1846–1854
98. Mueller BA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE. Recreational Drug Use and the Risk of Primary Infertility. Epidemiology 1990; 1: 195–200
99. Polotsky AJ, Hailpern SM, Skurnick JH, Lo JC, Sternfeld B, Santoro N. Association of adolescent obesity and lifetime nulliparity—The Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Fertility and Sterility 2010; 93: 2004–2011
100. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Wesselink AK, Hahn KA, Wise LA. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. Fertility and Sterility 2016; 106: 451–459
101. William Bates G, Bates SR, Whitworth NS. Reproductive failure in women who practice weight control**Presented in part at the Thirty-Seventh Annual Meeting of The American Fertility Society, March 14 to 18, 1981, Atlanta, Georgia. Fertility and Sterility 1982; 37: 373–378
102. van Elburg AA, Eijkemans MJ, Kas MJ, Themmen AP, de Jong FH, van Engeland H, Fauser BC. Predictors of recovery of ovarian function during weight gain in anorexia nervosa. Fertil Steril 2007; 87: 902–908
103. van der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJ, Habbema JD, Hompes PG, Burggraaff JM, Oosterhuis GJ, Bossuyt PM, van der Veen F, Mol BW. Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. Hum Reprod 2008; 23: 324–328

104. Gesink Law DC, Maclehose RF, Longnecker MP. Obesity and time to pregnancy. Hum Reprod 2007; 22: 414–420
105. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Nohr EA, Bonde JP, Sørensen TIA, Olsen J. Subfecundity in overweight and obese couples. Human Reproduction 2007; 22: 1634–1637
106. Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Missmer SA, Rosner B, Chavarro JE. Association of Fecundity With Changes in Adult Female Weight. Obstetrics & Gynecology 2015; 126: 850–858
107. Clark AM, Ledger W, Galletly C, Tomlinson L, Blaney F, Wang X, Norman RJ. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. Human Reproduction 1995; 10: 2705–2712
108. Norman RJ. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. Human Reproduction Update 2004; 10: 267–280
109. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment. Human Reproduction 1998; 13: 1502–1505
110. Nelson SM, Fleming R. Obesity and reproduction: impact and interventions. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2007; 19: 384–389
111. Eid GM, Cottam DR, Velcu LM, Mattar SG, Korytkowski MT, Gosman G, Hindi P, Schauer PR. Effective treatment of polycystic ovarian syndrome with Roux-en-Y gastric bypass. Surgery for Obesity and Related Diseases 2005; 1: 77–80
112. Teitelman M, Grotegut C, Williams N, Lewis J. The Impact of Bariatric Surgery on Menstrual Patterns. Obesity Surgery 2006; 16: 1457–1463
113. Wyatt HR. Update on Treatment Strategies for Obesity. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2013; 98: 1299–1306
114. Wang JX, Davies M, Norman RJ. Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study. BMJ 2000; 321: 1320–1321
115. Zhang D, Zhu Y, Gao H, Zhou B, Zhang R, Wang T, Ding G, Qu F, Huang H, Lu X. Overweight and obesity negatively affect the outcomes of ovarian stimulation andin vitrofertilisation: a cohort study of 2628 Chinese women. Gynecological Endocrinology 2010; 26: 325–332
116. Orvieto R, Meltcer S, Nahum R, Rabinson J, Anteby EY, Ashkenazi J. The influence of body mass index on in vitro fertilization outcome. Int J Gynaecol Obstet 2009; 104: 53–55
117. Fedorcsák P, Dale PO, Storeng R, Ertzeid G, Bjercke S, Oldereid N, Omland AK, Åbyholm T, Tanbo T. Impact of overweight and underweight on assisted reproduction treatment. Human Reproduction 2004; 19: 2523–2528
118. Balen AH, Platteau P, Andersen AN, Devroey P, Sørensen P, Helmgaard L, Arce JC. The influence of body weight on response to ovulation induction with gonadotrophins in 335 women with World Health Organization group II anovulatory infertility. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2006; 113: 1195–1202
119. Souter I, Baltagi LM, Kuleta D, Meeker JD, Petrozza JC. Women, weight, and fertility: The effect of body mass index on the outcome of superovulation/intrauterine insemination cycles. Fertility and Sterility 2011; 95: 1042–1047
120. Jungheim ES, Schon SB, Schulte MB, DeUgarte DA, Fowler SA, Tuuli MG. IVF outcomes in obese donor oocyte recipients: a systematic review and meta-analysis. Human Reproduction 2013; 28: 2720–2727
121. Bellver J. Obesity and poor reproductive outcome: female and male body weight matter. Fertility and Sterility 2013; 99: 1558–1559
122. Moragianni VA, Jones S-ML, Ryley DA. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles. Fertility and Sterility 2012; 98: 102–108
123. Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis AH, Hatch EE. A prospective cohort study of physical activity and time to pregnancy. Fertility and Sterility 2012; 97: 1136–1142.e1134
124. Gudmundsdottir SL, Flanders WD, Augestad LB. Physical activity and fertility in women: the North-Trondelag Health Study. Human Reproduction 2009; 24: 3196–3204
125. Puder JJ, Monaco SE, Sen Gupta S, Wang J, Ferin M, Warren MP. Estrogen and exercise may be related to body fat distribution and leptin in young women. Fertility and Sterility 2006; 86: 694–699

126. Morris SN, Missmer SA, Cramer DW, Powers RD, McShane PM, Hornstein MD. Effects of Lifetime Exercise on the Outcome of In Vitro Fertilization. Obstetrics & Gynecology 2006; 108: 938–945
127. Breuste NJ, Schippert C, von Versen-Hoynck F. Adherence to vitamin and dietary supplement intake in fertility and pregnancy care: insights into knowledge, information satisfaction, and formulation variability. Arch Gynecol Obstet 2026; 313: 17
128. Buhling KJ, Scheuer M, Laakmann E. Recommendation and intake of dietary supplements periconceptional and during pregnancy: results of a nationwide survey of gynaecologists. Arch Gynecol Obstet 2023; 308: 1863–1869
129. Buhling KJ, Grajecki D. The effect of micronutrient supplements on female fertility. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 2013; 25: 173–180
130. Biskind GR, Glick D. VITAMIN C IN AN ESTRIN PRODUCING OVARIAN TUMOR. Science 1936; 84: 186
131. Vural P, Akgül C, Yildirim A, Canbaz M. Antioxidant defence in recurrent abortion. Clinica Chimica Acta 2000; 295: 169–177
132. Henmi H, Endo T, Kitajima Y, Manase K, Hata H, Kudo R. Effects of ascorbic acid supplementation on serum progesterone levels in patients with a luteal phase defect. Fertility and Sterility 2003; 80: 459–461
133. Florou P, Anagnostis P, Theocharis P, Chourdakis M, Goulis DG. Does coenzyme Q(10) supplementation improve fertility outcomes in women undergoing assisted reproductive technology procedures? A systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials. J Assist Reprod Genet 2020; 37: 2377–2387
134. May-Panloup P, Chretien MF, Malthiery Y, Reynier P. Mitochondrial DNA in the Oocyte and the Developing Embryo. In, The Mitochondrion in the Germline and Early Development: Elsevier; 2007:51–83
135. Reynier P, May-Panloup P, Chrétien MF, Morgan CJ, Jean M, Savagner F, Barrière P, Malthièry Y. Mitochondrial DNA content affects the fertilizability of human oocytes. Mol Hum Reprod 2001; 7: 425–429
136. May-Panloup P, Chrétien MF, Jacques C, Vasseur C, Malthièry Y, Reynier P. Low oocyte mitochondrial DNA content in ovarian insufficiency. Human Reproduction 2005; 20: 593–597
137. Xu Y, Nisenblat V, Lu C, Li R, Qiao J, Zhen X, Wang S. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. Reprod Biol Endocrinol 2018; 16: 29
138. Humaidan P, Alviggi C, Fischer R, Esteves SC. The novel POSEIDON stratification of 'Low prognosis patients in Assisted Reproductive Technology' and its proposed marker of successful outcome. F1000Research 2016; 5: 2911
139. Schutz D, Lettorp KH, Olofsson IA, Hoffmann ER. Effect of micronutrients on fertility and aneuploidy rates in human conceptions: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2026; 52: 105261
140. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Vitamin D. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.; 2025
141. Budesinstitut für Risikobewertung. Aktualisierung (2023): Höchstmengenvorschläge für Vitamin D in Lebensmitteln inklusive Nahrungsergänzugsmitteln: Stellungnahme Nr.007/2024 des BfR vom 22. Februar 2024. BfR-Stellungnahmen 2024; 007
142. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: Metabolism, Molecular Mechanism of Action, and Pleiotropic Effects. Physiological Reviews 2016; 96: 365–408
143. Luk J, Torrealday S, Neal Perry G, Pal L. Relevance of vitamin D in reproduction. Human Reproduction 2012; 27: 3015–3027
144. Blomberg Jensen M, Jørgensen A, Nielsen JE, Bjerrum PJ, Skalkam M, Petersen JH, Egeberg DL, Bangsbøll S, Andersen AN, Skakkebaek NE, Juul A, Rajpert-De Meyts E, Dissing S, Leffers H, Jørgensen N. Expression of the vitamin D metabolizing enzyme CYP24A1 at the

annulus of human spermatozoa may serve as a novel marker of semen quality. International Journal of Andrology 2012; 35: 499–510
145. Corbett ST, Hill O, Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm. Urology 2006; 68: 1345–1349
146. Friedrich M, Rafi L, Mitschele T, Tilgen W, Schmidt W, Reichrath J. Analysis of the Vitamin D System in Cervical Carcinomas, Breast Cancer and Ovarian Cancer. In, Recent Results in Cancer Research: Springer Berlin Heidelberg; 2003:239–246
147. Vienonen A, Miettinen S, Bläuer M, Martikainen PM, Tomás E, Heinonen PK, Ylikomi T. Expression of Nuclear Receptors and Cofacotrs in Human Endometrium and Myometrium. Journal of the Society for Gynecologic Investigation 2004; 11: 104–112
148. Pilz S, Hahn A, Schön C, Wilhelm M, Obeid R. Effect of Two Different Multimicronutrient Supplements on Vitamin D Status in Women of Childbearing Age: A Randomized Trial. Nutrients 2017; 9: 30
149. Shang Y, Song N, He R, Wu M. Antioxidants and Fertility in Women with Ovarian Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr 2024; 15: 100273
150. Showell MG, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2020; 8: CD007807
151. Hammiche F, Vujkovic M, Wijburg W, de Vries JHM, Macklon NS, Laven JSE, Steegers-Theunissen RPM. Increased preconception omega-3 polyunsaturated fatty acid intake improves embryo morphology. Fertility and Sterility 2011; 95: 1820–1823
152. Chiu YH, Karmon AE, Gaskins AJ, Arvizu M, Williams PL, Souter I, Rueda BR, Hauser R, Chavarro JE, Team ES. Serum omega-3 fatty acids and treatment outcomes among women undergoing assisted reproduction. Hum Reprod 2018; 33: 156–165
153. Trop-Steinberg S, Gal M, Azar Y, Kilav-Levin R, Heifetz EM. Effect of omega-3 supplements or diets on fertility in women: A meta-analysis. Heliyon 2024; 10: e29324
154. Trop-Steinberg S, Heifetz EM, Azar Y, Kafka I, Weintraub A, Gal M. Omega-3 Intake Improves Clinical Pregnancy Rate in Polycystic Ovary Syndrome Patients: A Double-Blind, Randomized Study. Isr Med Assoc J 2023; 25: 131–136
155. Parisi F, Rousian M, Steegers-Theunissen RPM, Koning AHJ, Willemsen SP, de Vries JHM, Cetin I, Steegers EAP. Early first trimester maternal 'high fish and olive oil and low meat' dietary pattern is associated with accelerated human embryonic development. European Journal of Clinical Nutrition 2018, DOI: 10.1038/s41430-018-0161-7
156. Salas-Huetos A, Arvizu M, Minguez-Alarcon L, Mitsunami M, Ribas-Maynou J, Yeste M, Ford JB, Souter I, Chavarro JE, Team ES. Women's and men's intake of omega-3 fatty acids and their food sources and assisted reproductive technology outcomes. Am J Obstet Gynecol 2022; 227: 246 e241–246 e211
157. Dunson DB, Baird DD, Colombo B. Increased infertility with age in men and women. Obstetrics & Gynecology 2004; 103: 51–56
158. Anna ACWGBSEJHGSNESEVPWKBDTCPpcuiG. Towards a more pragmatic and wiser approach to infertility care. Human Reproduction 2019; 34: 1165–1172
159. for Women's NCC. Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems. 2013, DOI:
160. Wischmann T. Sexualstörungen bei Paaren mit Kinderwunsch. Sexulogie 2009; 16
161. T. W. Sexualstörungen bei Paaren mit Kinderwunsch -ein Update. In. Sexulogie; 2015:233–236
162. Leeners B, Tschudin S, Wischmann T, Kalaitzopoulos DR. Sexual dysfunction and disorders as a consequence of infertility: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update 2023; 29: 95–125
163. Millheiser LS, Helmer AE, Quintero RB, Westphal LM, Milki AA, Lathi RB. Is infertility a risk factor for female sexual dysfunction? A case-control study. Fertility and sterility 2010; 94: 2022–2025
164. Van Niekerk L, Pugh S, Mikocka-Walus A, Ng C, O'Hara R, Armour M, Leonardi M, Evans S. An evaluation of sexual function and health-related quality of life following laparoscopic surgery in individuals living with endometriosis. Hum Reprod 2024; 39: 992–1002

165. Pastoor H, Mousa A, Bolt H, Bramer W, Burgert TS, Dokras A, Tay CT, Teede HJ, Laven J. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update 2024; 30: 323–340
166. Wischmann T, Schilling K, Toth B, Rösner S, Strowitzki T, Wohlfarth K, Kentenich H. Sexuality, self-esteem and partnership quality in infertile women and men. Geburtshilfe und Frauenheilkunde 2014; 74: 759–763
167. Thanscheidt CL, Wischmann T. Systematic Review: Risk Factors of Anxiety, Depressiveness, and (Lack of) Social Support in Women and Men Prior to Assisted Reproduction. Geburtshilfe Frauenheilkd 2023; 83: 1350–1360
168. Almutawa YM, AlGhareeb M, Daraj LR, Karaidi N, Jahrami H. A Systematic Review and Meta-analysis of the Psychiatric Morbidities and Quality of Life Differences Between Men and Women in Infertile Couples. Cureus 2023; 15: e37327
169. Volmer L, Rösner S, Toth B, Strowitzki T, Wischmann T. Infertile Partners' Coping Strategies Are Interrelated – Implications for Targeted Psychological Counseling. Geburtshilfe Frauenheilkd 2017; 77: 52–58
170. Peterson BD, Pirritano M, Christensen U, Schmidt L. The impact of partner coping in couples experiencing infertility. Hum Reprod 2008; 23: 1128–1137
171. Thanscheidt CL, Pätsch P, Rösner S, Germeyer A, Krause M, Kentenich H, Siercks I, Häberlin F, Ehrbar V, Tschudin S, Böttcher B, Toth B, Wischmann T. Psychological Aspects of Infertility – Results from an Actor–Partner Interdependence Analysis. Geburtshilfe Frauenheilkd 2023, DOI: 10.1055/a-2041-2831
172. Verhaak CM, Lintsen AME, Evers AWM, Braat DDM. Who is at risk of emotional problems and how do you know? Screening of women going for IVF treatment. Hum Reprod 2010; 25: 1234–1240
173. Lopes V, Canavarro MC, Verhaak CM, Boivin J, Gameiro S. Are patients at risk for psychological maladjustment during fertility treatment less willing to comply with treatment? Results from the Portuguese validation of the SCREENIVF. Hum Reprod 2014; 29: 293–302
174. Van Dongen A, Huppelschoten AG, Kremer JA, Nelen WL, Verhaak CM. Psychosocial and demographic correlates of the discontinuation of in vitro fertilization. Hum Fertil (Camb) 2015; 18: 100–106
175. Ockhuijsen HDL, van Smeden M, van den Hoogen A, Boivin J. Validation study of the SCREENIVF: an instrument to screen women or men on risk for emotional maladjustment before the start of a fertility treatment. Fertil Steril 2017; 107: 1370–1379.e1375
176. Newton CR, Sherrard W, Glavac I. The fertility problem inventory: measuring perceived infertility-related stress. Fertil Steril 1999; 72: 54–62
177. Boivin J, Takefman J, Braverman A. The Fertility Quality of Life (FertiQoL) tool: development and general psychometric properties. Fertil Steril 2011; 96: 409–415
178. Herrmann D, Scherg H, Verres R, von Hagens C, Strowitzki T, Wischmann T. Resilience in infertile couples acts as a protective factor against infertility-specific distress and impaired quality of life. J Assist Reprod Genet 2011; 28: 1111–1117
179. Sexty R, Hamadneh J, Rosner S, Strowitzki T, Ditzen B, Toth B, Wischmann T. Cross-cultural comparison of fertility specific quality of life in German, Hungarian and Jordanian couples attending a fertility center. Health and Quality of Life Outcomes 2016; 14: 27
180. Wischmann T, Borkenhagen A, Dorn A, Ludwig AK, Schick M, Thorn P, Weblus AJ, Kentenich H. Psychosomatically Oriented Diagnostics and Therapy for Fertility Disorders. Guideline of the DGPFG (S2k-Level, AWMF Registry Number 016/003, December 2019). Geburtshilfe Frauenheilkd 2021; 81: 749–768
181. Kremer F, Ditzen B, Wischmann T. Effectiveness of psychosocial interventions for infertile women: A systematic review and meta-analysis with a focus on a method-critical evaluation. PLOS ONE 2023; 18: e0282065
182. Wischmann T, Schick M, Ditzen B. Psychogene Infertilität – Mythos und Patientenstigmatisierung. Gynäkol Endokrin 2020; 18: 140–147
183. Gnoth C, Godehardt E, Frank-Herrmann P, Friol K, Tigges J, Freundl G. Definition and prevalence of subfertility and infertility. Hum Reprod 2005; 20: 1144–1147

184. Wischmann T, Thorn P, Hrsg. Kinderwunsch? Beratung! Perspektiven der psychosozialen Kinderwunschberatung in Deutschland – Tagungsband der öffentlichen Fachtagung, Hamburg, 12. und 13. Mai 2017Aufl. Mörfelden: FamART; 2018
185. Grimbizis GF, Di Spiezio Sardo A, Saravelos SH, Gordts S, Exacoustos C, Van Schoubroeck D, Bermejo C, Amso NN, Nargund G, Timmerman D, Athanasiadis A, Brucker S, De Angelis C, Gergolet M, Li TC, Tanos V, Tarlatzis B, Farquharson R, Gianaroli L, Campo R. The Thessaloniki ESHRE/ESGE consensus on diagnosis of female genital anomalies. Hum Reprod 2016; 31: 2–7
186. [Anonym]. Fertility problems: assessment and treatment. NICE 2013, DOI:
187. Muhammad ID, Sabo US, Ibrahim SA, Labaran AD, Takai IU. Comparative Study Between Hysterosalpingo-Contrast Sonography and Hysterosalpingography in Evaluating Tubal Patency at Aminu Kano Teaching Hospital, Kano. Niger Med J 2023; 64: 671–679
188. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST. Current methods of tubal patency assessment. Fertil Steril 2011; 95: 2171–2179
189. Devine K, Dolitsky S, Ludwin I, Ludwin A. Modern assessment of the uterine cavity and fallopian tubes in the era of high-efficacy assisted reproductive technology. Fertil Steril 2022; 118: 19–28
190. Ramos J, Pellicer N, Fernández-Sánchez M. Hysterosalpingography is obsolete: hysterosalpingo-contrast foam sonography should be the alternative. Reprod Biomed Online 2022; 45: 839–842
191. Pfeifer SM, Attaran M, Goldstein J, Lindheim SR, Petrozza JC, Rackow BW, Siegelman E, Troiano R, Winter T, Zuckerman A, Ramaiah SD. ASRM mullerian anomalies classification 2021. Fertil Steril 2021; 116: 1238–1252
192. Ludwin A, Pityński K, Ludwin I, Banas T, Knafel A. Two- and three-dimensional ultrasonography and sonohysterography versus hysteroscopy with laparoscopy in the differential diagnosis of septate, bicornuate, and arcuate uteri. J Minim Invasive Gynecol 2013; 20: 90–99
193. Moini A, Mohammadi S, Hosseini R, Eslami B, Ahmadi F. Accuracy of 3-dimensional sonography for diagnosis and classification of congenital uterine anomalies. J Ultrasound Med 2013; 32: 923–927
194. Faivre E, Fernandez H, Deffieux X, Gervaise A, Frydman R, Levaillant JM. Accuracy of three-dimensional ultrasonography in differential diagnosis of septate and bicornuate uterus compared with office hysteroscopy and pelvic magnetic resonance imaging. J Minim Invasive Gynecol 2012; 19: 101–106
195. Alcázar JL, Carriles I, Cajas MB, Costa S, Fabra S, Cabrero M, Castro E, Tomaizeh A, Laza MV, Monroy A, Martinez I, Aguilar MI, Hernani E, Castellet C, Oliva A, Pascual M, Guerriero S. Diagnostic Performance of Two-Dimensional Ultrasound, Two-Dimensional Sonohysterography and Three-Dimensional Ultrasound in the Diagnosis of Septate Uterus-A Systematic Review and Meta-Analysis. Diagnostics (Basel) 2023; 13
196. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evidence-based diagnosis and treatment for uterine septum: a guideline. Fertil Steril 2024; 122: 251–265
197. Ramakrishnan KK, Jerosha S, Subramonian SG, Murugappan M, Natarajan P. Comparing the Diagnostic Efficacy of 3D Ultrasound and MRI in the Classification of Müllerian Anomalies. Cureus 2024; 16: e70632
198. Jayaprakasan K, Ojha K. Diagnosis of Congenital Uterine Abnormalities: Practical Considerations. J Clin Med 2022; 11
199. Rabe T, Sänger N, Albring C, Bohlmann M, Ebert A, Fehr P, König K, Mettler L, Merkle E, Neis K, Rimbach S, Römer T, Strauss A, Strowitzki T, Tinneberg H, Wallwiener M. Myomsprechstunde: Kinderwunsch - Neue diagnostische und therapeutische Optionen bei Patientinnen mit Myomen // Leiomyoma and Infertility - New Diagnostic and Therapeutical Options. J Reproduktionsmed Endokrinol 2017; 14: 158–170
200. Li H, Hu Z, Fan Y, Hao Y. The influence of uterine fibroids on adverse outcomes in pregnant women: a meta-analysis. BMC Pregnancy Childbirth 2024; 24: 345
201. Coutinho LM, Assis WA, Spagnuolo-Souza A, Reis FM. Uterine Fibroids and Pregnancy: How Do They Affect Each Other? Reprod Sci 2022; 29: 2145–2151

202. Donnez J, Dolmans M-M. Uterine fibroid management: from the present to the future. Human Reproduction Update 2016; 22: 665–686
203. Bittencourt CA, dos Santos Simões R, Bernardo WM, Fuchs LFP, Soares Júnior JM, Pastore AR, Baracat EC. Accuracy of saline contrast sonohysterography in detection of endometrial polyps and submucosal leiomyomas in women of reproductive age with abnormal uterine bleeding: systematic review and meta-analysis. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2017; 50: 32–39
204. Smith J, Zawaideh JP, Sahin H, Freeman S, Bolton H, Addley HC. Differentiating uterine sarcoma from leiomyoma: BET. Br J Radiol 2021; 94: 20201332
205. Raffone A, Raimondo D, Neola D, Travaglino A, Giorgi M, Lazzeri L, De Laurentiis F, Carravetta C, Zupi E, Seracchioli R, Casadio P, Guida M. Diagnostic accuracy of MRI in the differential diagnosis between uterine leiomyomas and sarcomas: A systematic review and meta-analysis. Int J Gynaecol Obstet 2024; 165: 22–33
206. Sanin-Ramirez D, Carriles I, Graupera B, Ajossa S, Neri M, Rodriguez I, Pascual M, Guerriero S, Alcázar JL. Two-dimensional transvaginal sonography vs saline contrast sonohysterography for diagnosing endometrial polyps: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2020; 56: 506–515
207. Nieuwenhuis LL, Hermans FJR, Bij de Vaate AJM, Leeflang MMG, Brölmann HAM, Hehenkamp WJK, Mol BWJ, Clark TJ, Huirne JAF. Three-dimensional saline infusion sonography compared to two-dimensional saline infusion sonography for the diagnosis of focal intracavitary lesions. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, DOI: 10.1002/14651858.cd011126.pub2
208. Soares SR, dos Reis MMBB, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. Fertility and Sterility 2000; 73: 406–411
209. Mayrhofer D, Holzer I, Aschauer J, Selzer C, Parry JP, Ott J. Incidence and Causes of Tubal Occlusion in Infertility: A Retrospective Cohort Study. J Clin Med 2024; 13
210. Roest I, van Welie N, Mijatovic V, Dreyer K, Bongers M, Koks C, Mol BW. Complications after hysterosalpingography with oil- or water-based contrast: results of a nationwide survey. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoz045
211. Ludwin I, Ludwin A, Wiechec M, Nocun A, Banas T, Basta P, Pitynski K. Accuracy of hysterosalpingo-foam sonography in comparison to hysterosalpingo-contrast sonography with air/saline and to laparoscopy with dye. Hum Reprod 2017; 32: 758–769
212. Alcázar JL, Martinez A, Duarte M, Welly A, Marín A, Calle A, Garrido R, Pascual MA, Guerriero S. Two-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography compared to three/four-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography for the assessment of tubal occlusion in women with infertility/subfertility: a systematic review with meta-analysis. Hum Fertil (Camb) 2022; 25: 43–55
213. Johnson N, van Voorst S, Sowter MC, Strandell A, Mol BWJ. Surgical treatment for tubal disease in women due to undergo in vitro fertilisation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, DOI: 10.1002/14651858.cd002125.pub3
214. Capmas P, Suarthana E, Tulandi T. Management of Hydrosalpinx in the Era of Assisted Reproductive Technology: A Systematic Review and Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2021; 28: 418–441
215. Raga F, Bauset C, Remohi J, Bonilla-Musoles F, Simón C, Pellicer A. Reproductive impact of congenital Müllerian anomalies. Hum Reprod 1997; 12: 2277–2281
216. Acién P, Acién M, Sánchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification. Human Reproduction 2004; 19: 2377–2384
217. Fedele F, Bulfoni A, Parazzini F, Levi-Setti PE, Busnelli A. Assisted reproductive technology outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. Arch Gynecol Obstet 2024; 310: 2315–2332
218. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: a systematic review. Ultrasound in Obstetrics & Gynecology 2011; 38: 371–382

219. Rikken JFW, Kowalik CR, Emanuel MH, Mol BWJ, Van der Veen F, van Wely M, Goddijn M. Septum resection for women of reproductive age with a septate uterus. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, DOI: 10.1002/14651858.cd008576.pub4
220. Cavalcante MB, Sampaio OGM, Câmara FEA, Barini R. ESHRE guideline update 2022: New perspectives in the management of couples with recurrent pregnancy loss. Am J Reprod Immunol 2023; 90: e13739
221. Michos G, Dagklis T, Papanikolaou E, Tsakiridis I, Oikonomou K, Mamopoulos AM, Kalogiannidis IA, Athanasiadis A. Uterine Leiomyomas and Infertility: A Comparison of National and International Guidelines. Cureus 2023; 15: e50992
222. Rikhraj K, Tan J, Taskin O, Albert AY, Yong P, Bedaiwy MA. DOI:
223. Freytag D, Günther V, Maass N, Alkatout I. Uterine Fibroids and Infertility. Diagnostics (Basel) 2021; 11
224. Lee SJ, Ko HS, Na S, Bae JY, Seong WJ, Kim JW, Shin J, Cho HJ, Choi GY, Kim J, Cho GJ, Park IY. Nationwide population-based cohort study of adverse obstetric outcomes in pregnancies with myoma or following myomectomy: retrospective cohort study. BMC Pregnancy Childbirth 2020; 20: 716
225. Hansen-Lindner L, Schmid-Lossberg J, Toub D. Transcervical Fibroid Ablation (TFA): Update on Pregnancy Outcomes. J Clin Med 2024; 13
226. Hirsch AM, Raphael YR, Siedhoff MT. E. faecalis Sepsis and Asherman's Syndrome as Complications of Sonata System Transcervical Fibroid Ablation. J Minim Invasive Gynecol 2023; 30: 762–767
227. Chen I, Berman JM, Balk EM, Saldanha IJ, Kowalczewski E, Yi J, Zanotti S, Al Hilli M, Kho KA. Radiofrequency Ablation for the Treatment of Uterine Fibroids: A Systematic Review and Meta-Analysis by the AAGL Practice Committee. J Minim Invasive Gynecol 2025; 32: 74–91
228. van der Meulen JF, Cooijmans TH, van Zutven VJ, Leemans JC, Verhoeven CJ, Bongers MY. Long-term results of transcervical, intrauterine ultrasound-guided radiofrequency ablation of uterine fibroids with the Sonata System: a retrospective follow-up study. AJOG Glob Rep 2022; 2: 100087
229. Zhang Q, Liang X, Chen Z. An Updated Review of Thermal Ablation Technology for Uterine Fibroids and Adenomyosis: Focusing on Protecting Fertility. Int J Womens Health 2024; 16: 1551–1563
230. Bohlmann MK, Hoellen F, Hunold P, David M. High-Intensity Focused Ultrasound Ablation of Uterine Fibroids - Potential Impact on Fertility and Pregnancy Outcome. Geburtshilfe Frauenheilkd 2014; 74: 139–145
231. Jiang Z, Li Q, Li W, Zhu X, Jiang J, Chen L, He S, Xue M, Ye M, Li X. A comparative analysis of pregnancy outcomes of patients with uterine fibroids after high intensity focused ultrasound ablation and laparoscopic myomectomy: a retrospective study. Int J Hyperthermia 2021; 38: 79–84
232. Wu G, Li R, He M, Pu Y, Wang J, Chen J, Qi H. A comparison of the pregnancy outcomes between ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation and laparoscopic myomectomy for uterine fibroids: a comparative study. Int J Hyperthermia 2020; 37: 617–623
233. Ali MM, Raphael Mpehle C, Olusola E, Ratshabedi PK, Ragab Shehata A, Ashraf Youssef M, Helal Farag EA. A systematic review of the side effects of high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids. Proc (Bayl Univ Med Cent) 2024; 37: 947–956
234. Rabinovici J, David M, Fukunishi H, Morita Y, Gostout BS, Stewart EA, Group MS. Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids. Fertil Steril 2010; 93: 199–209
235. Hu Y, Song X, Xu L, Zhou Z. High-intensity Focused Ultrasound is a Better Choice for Women with Fertility Desire: A Systematic Review and Meta-analysis of the Comparison between High-intensity Focused Ultrasound and Laparoscopic Treatment of Uterine Fibroids. Gynecol Minim Invasive Ther 2024; 13: 79–89

236. Huang YF, Deng J, Wei XL, Sun X, Xue M, Zhu XG, Deng XL. A comparison of reproductive outcomes of patients with adenomyosis and infertility treated with High-Intensity focused ultrasound and laparoscopic excision. Int J Hyperthermia 2020; 37: 301–307
237. MK B. Diagnostische und therapeutische Optionen bei Patientinnen mit Myomen - Myomembolisation. J Reproduktionsmed Endokrinol 2014; 11
238. Torre A, Fauconnier A, Kahn V, Limot O, Bussierres L, Pelage JP. Fertility after uterine artery embolization for symptomatic multiple fibroids with no other infertility factors. Eur Radiol 2017; 27: 2850–2859
239. Sheikh GT, Najafi A, Cunier M, Hess TH, Binkert CA. Angiographic Detection of Utero-Ovarian Anastomosis and Influence on Ovarian Function After Uterine Artery Embolization. Cardiovasc Intervent Radiol 2020; 43: 231–237
240. Chrisman HB, Saker MB, Ryu RK, Nemcek AA, Jr., Gerbie MV, Milad MP, Smith SJ, Sewall LE, Omary RA, Vogelzang RL. The impact of uterine fibroid embolization on resumption of menses and ovarian function. J Vasc Interv Radiol 2000; 11: 699–703
241. Spies JB. Recovery after uterine artery embolization: understanding and managing short-term outcomes. J Vasc Interv Radiol 2003; 14: 1219–1222
242. Sirkeci F, Moss J, Belli AM, McPherson K, Daniels J, Manyonda I, Middleton L, Cheed V, Wu O, Lumsden MA, Group FTC. Effects on heavy menstrual bleeding and pregnancy of uterine artery embolization (UAE) or myomectomy for women with uterine fibroids wishing to avoid hysterectomy: The FEMME randomized controlled trial. Int J Gynaecol Obstet 2023; 160: 492–501
243. Homer H, Saridogan E. Uterine artery embolization for fibroids is associated with an increased risk of miscarriage. Fertil Steril 2010; 94: 324–330
244. Mara M, Maskova J, Fucikova Z, Kuzel D, Belsan T, Sosna O. Midterm clinical and first reproductive results of a randomized controlled trial comparing uterine fibroid embolization and myomectomy. Cardiovasc Intervent Radiol 2008; 31: 73–85
245. Donnez J, Dolmans MM. Hormone therapy for intramural myoma-related infertility from ulipristal acetate to GnRH antagonist: a review. Reprod Biomed Online 2020; 41: 431–442
246. Lee S, Stewart EA. New treatment options for nonsurgical management of uterine fibroids. Curr Opin Obstet Gynecol 2023; 35: 288–293
247. Zhang H, He X, Tian W, Song X, Zhang H. Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps and Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes Compared with No Treatment: A Systematic Review. J Minim Invasive Gynecol 2019; 26: 618–627
248. Pérez-Medina T, Bajo-Arenas J, Salazar F, Redondo T, Sanfrutos L, Alvarez P, Engels V. Endometrial polyps and their implication in the pregnancy rates of patients undergoing intrauterine insemination: a prospective, randomized study. Human Reproduction 2005; 20: 1632–1635
249. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of Endometrial Polyps – A Systematic Review. Journal of Minimally Invasive Gynecology 2010; 17: S4–S5
250. Karakuş SS, Özdamar Ö, Karakuş R, Gün İ, Sofuoğlu K, Muhcu M, Polat M. Reproductive outcomes following hysteroscopic resection of endometrial polyps of different location, number and size in patients with infertility. Journal of Obstetrics and Gynaecology 2015; 36: 395–398
251. Motan T, Cockwell H, Elliott J, Antaki R. Guideline No. 446: Hysteroscopic Surgery in Fertility Therapy. J Obstet Gynaecol Can 2024; 46: 102400
252. Elias RT, Pereira N, Karipcin FS, Rosenwaks Z, Spandorfer SD. Impact of newly diagnosed endometrial polyps during controlled ovarian hyperstimulation on in vitro fertilization outcomes. J Minim Invasive Gynecol 2015; 22: 590–594
253. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of tubal surgery in the era of assisted reproductive technology: a committee opinion. Fertil Steril 2021; 115: 1143–1150
254. De Silva PM, Chu JJ, Gallos ID, Vidyasagar AT, Robinson L, Coomarasamy A. Fallopian tube catheterization in the treatment of proximal tubal obstruction: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod 2017; 32: 836–852

255. Pinto AB, Hovsepian DM, Wattanakumtornkul S, Pilgram TK. Pregnancy outcomes after fallopian tube recanalization: oil-based versus water-soluble contrast agents. J Vasc Interv Radiol 2003; 14: 69–74
256. [Anonym]. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril 1988; 49: 944–955
257. Audebert A, Pouly JL, Bonifacie B, Yazbeck C. Laparoscopic surgery for distal tubal occlusions: lessons learned from a historical series of 434 cases. Fertil Steril 2014; 102: 1203–1208
258. Loreti S, Darici E, Nekkebroeck J, Drakopoulos P, Van Landuyt L, De Munck N, Tournaye H, De Vos M. A 10-year follow-up of reproductive outcomes in women attempting motherhood after elective oocyte cryopreservation. Hum Reprod 2024; 39: 355–363
259. Hao HJ, Wang ZH, Feng L, Zhao XL, Chen X. Which patients with hydrosalpinx will benefit more from reproductive surgery to improve natural pregnancy outcomes?: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2023; 102: e32806
260. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society of Reproductive S. Salpingectomy for hydrosalpinx prior to in vitro fertilization. Fertil Steril 2008; 90: S66–68
261. Cohen A, Almog B, Tulandi T. Hydrosalpinx Sclerotherapy Before In Vitro Fertilization: Systematic Review and Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2018; 25: 600–607
262. Perez-Milan F, Caballero-Campo M, Carrera-Roig M, Moratalla-Bartolome E, Dominguez-Arroyo JA, Alcazar-Zambrano JL, Alonso-Pacheco L, Carugno JA, Spanish Fertility Society Special Interest Group on Organic Reproductive D. Hydrosalpinx treatment before in-vitro fertilization: systematic review and network meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2025; 65: 414–426
263. Dreyer K, Lier MC, Emanuel MH, Twisk JW, Mol BW, Schats R, Hompes PG, Mijatovic V. Hysteroscopic proximal tubal occlusion versus laparoscopic salpingectomy as a treatment for hydrosalpinges prior to IVF or ICSI: an RCT. Hum Reprod 2016; 31: 2005–2016
264. Boeckxstaens A, Devroey P, Collins J, Tournaye H. Getting pregnant after tubal sterilization: surgical reversal or IVF? Hum Reprod 2007; 22: 2660–2664
265. van Seeters JAH, Chua SJ, Mol BWJ, Koks CAM. Tubal anastomosis after previous sterilization: a systematic review. Hum Reprod Update 2017; 23: 358–370
266. Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Mahmood TA, van der Meulen JH, Templeton A. A population-based cohort study of the effect of Caesarean section on subsequent fertility. Hum Reprod 2014; 29: 1320–1326
267. Wang L, Yao W, Tang X, Yao H, Wei S, Huang J, Mol BWJ, Jin L, Yue J, Wang R. Fertility outcomes of IVF/ICSI after Caesarean section: a cohort study. Reprod Biomed Online 2020; 40: 719–728
268. Vissers J, Sluckin TC, van Driel-Delprat CCR, Schats R, Groot CJM, Lambalk CB, Twisk JWR, Huirne JAF. Reduced pregnancy and live birth rates after in vitro fertilization in women with previous Caesarean section: a retrospective cohort study. Hum Reprod 2020; 35: 595–604
269. van den Tweel MM, van der Struijs S, Le Cessie S, Boers KE. The impact of caesarean scar niche on fertility - a systematic review. J Obstet Gynaecol 2024; 44: 2349714
270. Yao W, Chen Y, Yao H, Yao Q, Wang L, Wang M, Yue J. Uterine niche is associated with adverse in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection outcomes: a retrospective cohort study. Fertil Steril 2023; 119: 433–441
271. Vitagliano A, Cicinelli E, Viganò P, Sorgente G, Nicolì P, Busnelli A, Dellino M, Damiani GR, Gerli S, Favilli A. Isthmocele, not cesarean section per se, reduces in vitro fertilization success: a systematic review and meta-analysis of over 10,000 embryo transfer cycles. Fertil Steril 2024; 121: 299–313
272. Mc Gowan S, Goumalatsou C, Kent A. Fantastic niches and where to find them: the current diagnosis and management of uterine niche. Facts Views Vis Obgyn 2022; 14: 37–47
273. Baldini GM, Lot D, Malvasi A, Di Nanni D, Laganà AS, Angelucci C, Tinelli A, Baldini D, Trojano G. Isthmocele and Infertility. J Clin Med 2024; 13

274. Min N, de Leeuw RA, van der Voet LF, Di Spiezio Sardo A, Barri-Soldevila PN, Dueholm M, Donnez O, Saridogan E, Clark TJ, Brolmann HAM, Thurkow AL, Jurkovic D, van den Bosch T, Bourne T, Hehenkamp WJK, Huirne JAF. Structured hysteroscopic examination of uterine niches: a modified Delphi procedure. Facts Views Vis Obgyn 2024; 16: 253–262
275. Vitale SG, Ludwin A, Vilos GA, Török P, Tesarik J, Vitagliano A, Lasmar RB, Chiofalo B. From hysteroscopy to laparoendoscopic surgery: what is the best surgical approach for symptomatic isthmocele? A systematic review and meta-analysis. Arch Gynecol Obstet 2020; 301: 33–52
276. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Endometriose. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2025; Registernummer 045/015
277. Macer ML, Taylor HS. Endometriosis and infertility: a review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility. Obstet Gynecol Clin North Am 2012; 39: 535–549
278. Johnson NP, Hummelshoj L. Consensus on current management of endometriosis. Hum Reprod 2013; 28: 1552–1568
279. Hughes E, Brown J, Collins JJ, Farquhar C, Fedorkow DM, Vandekerckhove P. Ovulation suppression for endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2007; 2007: Cd000155
280. Chen I, Veth VB, Choudhry AJ, Murji A, Zakhari A, Black AY, Agarpao C, Maas JW. Pre- and postsurgical medical therapy for endometriosis surgery. Cochrane Database Syst Rev 2020; 11: Cd003678
281. Hodgson RM, Lee HL, Wang R, Mol BW, Johnson N. Interventions for endometriosis-related infertility: a systematic review and network meta-analysis. Fertil Steril 2020; 113: 374–382.e372
282. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Nap A, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014; 29: 400–412
283. Bianchi PH, Pereira RM, Zanatta A, Alegretti JR, Motta EL, Serafini PC. Extensive excision of deep infiltrative endometriosis before in vitro fertilization significantly improves pregnancy rates. J Minim Invasive Gynecol 2009; 16: 174–180
284. Casals G, Carrera M, Domínguez JA, Abrão MS, Carmona F. Impact of Surgery for Deep Infiltrative Endometriosis before In Vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-analysis. J Minim Invasive Gynecol 2021; 28: 1303–1312.e1305
285. Cozzolino M, Tartaglia S, Pellegrini L, Troiano G, Rizzo G, Petraglia F. The Effect of Uterine Adenomyosis on IVF Outcomes: a Systematic Review and Meta-analysis. Reprod Sci 2022; 29: 3177–3193
286. Dueholm M. Uterine adenomyosis and infertility, review of reproductive outcome after in vitro fertilization and surgery. Acta Obstet Gynecol Scand 2017; 96: 715–726
287. Dueholm M. Minimally invasive treatment of adenomyosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2018; 51: 119–137
288. Rocha TP, Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Fertility-Sparing Treatment of Adenomyosis in Patients With Infertility: A Systematic Review of Current Options. Reprod Sci 2018; 25: 480–486
289. Younes G, Tulandi T. Conservative Surgery for Adenomyosis and Results: A Systematic Review. J Minim Invasive Gynecol 2018; 25: 265–276
290. Alborzi S, Zahiri Sorouri Z, Askari E, Poordast T, Chamanara K. The success of various endometrioma treatments in infertility: A systematic review and meta-analysis of prospective studies. Reprod Med Biol 2019; 18: 312–322
291. Moreno-Sepulveda J, Romeral C, Niño G, Pérez-Benavente A. The Effect of Laparoscopic Endometrioma Surgery on Anti-Müllerian Hormone: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. JBRA Assist Reprod 2022; 26: 88–104
292. Somigliana E, Viganò P, Benaglia L, Busnelli A, Paffoni A, Vercellini P. Ovarian stimulation and endometriosis progression or recurrence: a systematic review. Reprod Biomed Online 2019; 38: 185–194

293. Leyendecker G, Kunz G, Wildt L, Beil D, Deininger H. Uterine hyperperistalsis and dysperistalsis as dysfunctions of the mechanism of rapid sperm transport in patients with endometriosis and infertility. Hum Reprod 1996; 11: 1542–1551
294. Tummon IS, Asher LJ, Martin JS, Tulandi T. Randomized controlled trial of superovulation and insemination for infertility associated with minimal or mild endometriosis. Fertil Steril 1997; 68: 8–12
295. Nulsen JC, Walsh S, Dumez S, Metzger DA. A randomized and longitudinal study of human menopausal gonadotropin with intrauterine insemination in the treatment of infertility. Obstet Gynecol 1993; 82: 780–786
296. Werbrouck E, Spiessens C, Meuleman C, D'Hooghe T. No difference in cycle pregnancy rate and in cumulative live-birth rate between women with surgically treated minimal to mild endometriosis and women with unexplained infertility after controlled ovarian hyperstimulation and intrauterine insemination. Fertil Steril 2006; 86: 566–571
297. van der Houwen LE, Schreurs AM, Schats R, Heymans MW, Lambalk CB, Hompes PG, Mijatovic V. Efficacy and safety of intrauterine insemination in patients with moderate-to-severe endometriosis. Reprod Biomed Online 2014; 28: 590–598
298. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, King K, Kvaskoff M, Nap A, Petersen K, Saridogan E, Tomassetti C, van Hanegem N, Vulliemoz N, Vermeulen N. ESHRE guideline: endometriosis. Hum Reprod Open 2022; 2022: hoac009
299. Rodríguez-Tárrega E, Monzo AM, Quiroga R, Polo-Sánchez P, Fernández-Colom P, Monterde-Estrada M, Novella-Maestre E, Pellicer A. Effect of GnRH agonist before IVF on outcomes in infertile endometriosis patients: a randomized controlled trial. Reprod Biomed Online 2020; 41: 653–662
300. Kaponis A, Chatzopoulos G, Paschopoulos M, Georgiou I, Paraskevaidis V, Zikopoulos K, Tsiveriotis K, Taniguchi F, Adonakis G, Harada T. Ultralong administration of gonadotropin-releasing hormone agonists before in vitro fertilization improves fertilization rate but not clinical pregnancy rate in women with mild endometriosis: a prospective, randomized, controlled trial. Fertil Steril 2020; 113: 828–835
301. Sallam HN, Garcia-Velasco JA, Dias S, Arici A. Long-term pituitary down-regulation before in vitro fertilization (IVF) for women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2006; 2006: Cd004635
302. Georgiou EX, Melo P, Baker PE, Sallam HN, Arici A, Garcia-Velasco JA, Abou-Setta AM, Becker C, Granne IE. Long-term GnRH agonist therapy before in vitro fertilisation (IVF) for improving fertility outcomes in women with endometriosis. Cochrane Database Syst Rev 2019; 2019
303. Liu Y, Gong H, Gou J, Liu X, Li Z. Dienogest as a Maintenance Treatment for Endometriosis Following Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 652505
304. Li X, Lin J, Zhang L, Liu Y. Pretreatment of Dienogest for Women with Endometriosis in in vitro Fertilization: A Systematic Review and Meta-Analysis. Gynecol Obstet Invest 2023; 88: 135–142
305. Kuan KKW, Omoseni S, Tello JA. Comparing ART outcomes in women with endometriosis after GnRH agonist versus GnRH antagonist ovarian stimulation: a systematic review. Ther Adv Endocrinol Metab 2023; 14: 20420188231173325
306. Chang Y, Shen M, Wang S, Li X, Duan H. Association of embryo transfer type with infertility in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. J Assist Reprod Genet 2022; 39: 1033–1043
307. Dongye H, Ji X, Ma X, Song J, Yan L. The Impact of Endometriosis on Embryo Quality in in-vitro Fertilization/Intracytoplasmic Sperm Injection: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Med (Lausanne) 2021; 8: 669342
308. Sanchez AM, Vanni VS, Bartiromo L, Papaleo E, Zilberberg E, Candiani M, Orvieto R, Vigano P. Is the oocyte quality affected by endometriosis? A review of the literature. J Ovarian Res 2017; 10: 43
309. Barnhart K, Dunsmoor-Su R, Coutifaris C. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril 2002; 77: 1148–1155

310. Senapati S, Sammel MD, Morse C, Barnhart KT. Impact of endometriosis on in vitro fertilization outcomes: an evaluation of the Society for Assisted Reproductive Technologies Database. Fertil Steril 2016; 106: 164–171 e161
311. Wahd SA, Alalaf SK, Al-Shawaf T, Al-Tawil NG. Ovarian reserve markers and assisted reproductive technique (ART) outcomes in women with advanced endometriosis. Reprod Biol Endocrinol 2014; 12: 120
312. Surrey ES. Endometriosis-Related Infertility: The Role of the Assisted Reproductive Technologies. Biomed Res Int 2015; 2015: 482959
313. Diaz I, Navarro J, Blasco L, Simon C, Pellicer A, Remohi J. Impact of stage III-IV endometriosis on recipients of sibling oocytes: matched case-control study. Fertil Steril 2000; 74: 31–34
314. Sanchez AM, Somigliana E, Vercellini P, Pagliardini L, Candiani M, Vigano P. Endometriosis as a detrimental condition for granulosa cell steroidogenesis and development: From molecular alterations to clinical impact. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology 2016; 155: 35–46
315. Harlow CR, Cahill DJ, Maile LA, Talbot WM, Mears J, Wardle PG, Hull MG. Reduced preovulatory granulosa cell steroidogenesis in women with endometriosis. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81: 426–429
316. Barcelos ID, Vieira RC, Ferreira EM, Martins WP, Ferriani RA, Navarro PA. Comparative analysis of the spindle and chromosome configurations of in vitro-matured oocytes from patients with endometriosis and from control subjects: a pilot study. Fertil Steril 2009; 92: 1749–1752
317. Xu B, Guo N, Zhang XM, Shi W, Tong XH, Iqbal F, Liu YS. Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis. Scientific reports 2015; 5: 10779
318. Pellicer A, Oliveira N, Ruiz A, Remohi J, Simon C. Exploring the mechanism(s) of endometriosis-related infertility: an analysis of embryo development and implantation in assisted reproduction. Hum Reprod 1995; 10 Suppl 2: 91–97
319. Van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction 2013; 28: 1809–1815
320. Haahr T, Zacho J, Bräuner M, Shathmigha K, Skov Jensen J, Humaidan P. Reproductive outcome of patients undergoing in vitro fertilisation treatment and diagnosed with bacterial vaginosis or abnormal vaginal microbiota: a systematic PRISMA review and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2019; 126: 200–207
321. Fanchin R, Harmas A, Benaoudia F, Lundkvist U, Olivennes F, Frydman R. Microbial flora of the cervix assessed at the time of embryo transfer adversely affects in vitro fertilization outcome. Fertility and Sterility 1998; 70: 866–870
322. Selman H, Mariani M, Barnocchi N, Mencacci A, Bistoni F, Arena S, Pizzasegale S, Brusco GF, Angelini A. Examination of bacterial contamination at the time of embryo transfer, and its impact on the IVF/pregnancy outcome. Journal of assisted reproduction and genetics 2007; 24: 395–399
323. Egbase PE, Udo EE, Al-Sharhan M, Grudzinskas JG. Prophylactic antibiotics and endocervical microbial inoculation of the endometrium at embryo transfer. The Lancet 1999; 354: 651–652
324. Selim SA, El Alfy SM, Aziz MHA, Mohamed HM, Alasbahi AA. Effective of metronidazole to bacterial flora in vagina and the impact of microbes on live birth rate during intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Archives of Gynecology and Obstetrics 2011; 284: 1449–1453
325. Liversedge NH, Turner A, Horner PJ, Keay SD, Jenkins JM, Hull MGR. The influence of bacterial vaginosis on in-vitro fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment. Human Reproduction 1999; 14: 2411–2415
326. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2009; 116: 1315–1324

327. Wiesenfeld HC. Screening for Chlamydia trachomatis Infections in Women. N Engl J Med 2017; 376: 2198
328. Broeze KA, Opmeer BC, Coppus SF, Van Geloven N, Alves MF, Anestad G, Bhattacharya S, Allan J, Guerra-Infante MF, Den Hartog JE, Land JA, Idahl A, Van der Linden PJ, Mouton JW, Ng EH, Van der Steeg JW, Steures P, Svenstrup HF, Tiitinen A, ..., Mol BW. Chlamydia antibody testing and diagnosing tubal pathology in subfertile women: an individual patient data meta-analysis. Hum Reprod Update 2011; 17: 301–310
329. Chen C, Song X, Wei W, Zhong H, Dai J, Lan Z, Li F, Yu X, Feng Q, Wang Z. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases. Nature communications 2017; 8: 875
330. von Schönfeldt V, Jeschke U. Das veränderte Mikrobiom in Uterus und Plazenta. Die Gynäkologie 2019; 52: 25–29
331. Ravel J, Gajer P, Abdo Z, Schneider GM, Koenig SS, McCulle SL, Karlebach S, Gorle R, Russell J, Tacket CO. Vaginal microbiome of reproductive-age women. Proceedings of the National Academy of Sciences 2011; 108: 4680–4687
332. Petricevic L. The vaginal microbiome. Der Gynäkologe 2019; 52: 10–15
333. Donders G, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van den Bosch T, Riphagen I, Van Lierde S. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2009; 116: 1315–1324
334. Tabatabaei N, Eren AM, Barreiro LB, Yotova V, Dumaine A, Allard C, Fraser W. Vaginal microbiome in early pregnancy and subsequent risk of spontaneous preterm birth: a case-control study. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology 2019; 126: 349–358
335. Haahr T, Jensen J, Thomsen L, Duus L, Rygaard K, Humaidan P. Abnormal vaginal microbiota may be associated with poor reproductive outcomes: a prospective study in IVF patients. Human reproduction 2016; 31: 795–803
336. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohí J, Pellicer A. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. American journal of obstetrics and gynecology 2016; 215: 684–703
337. Fu M, Zhang X, Liang Y, Lin S, Qian W, Fan S. Alterations in vaginal microbiota and associated metabolome in women with recurrent implantation failure. MBio 2020; 11: 10.1128/mbio. 03242–03219
338. Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, Gonzalez-Monfort M, Bahçeci M, Barrionuevo MJ, Taguchi S, Puente E, Dimattina M, Lim MW. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. Microbiome 2022; 10: 1–17
339. Lüll K, Org E. Uterine microbiome: does the sampling technique matter? In, Seminars in Reproductive Medicine: Thieme Medical Publishers, Inc.; 2023:144–150
340. Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, Lepera A, Alfonso R, Indraccolo U, Marrocchella S, Greco P, Resta L. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy. Human reproduction 2015; 30: 323–330
341. Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, Nishiyama R, Takaya Y, Ishikawa T, Yasuo T, Yamada H. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications. American Journal of Reproductive Immunology 2016; 75: 13–22
342. Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, Nulsen JC, Sanders MM, Benadiva CA. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization. Fertility and sterility 2010; 93: 437–441
343. Liu Y, Chen X, Huang J, Wang C-C, Yu M-Y, Laird S, Li T-C. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure. Fertility and sterility 2018; 109: 832–839
344. Strug MR, Hartup LA, Ryan E, Lathi RB. Unveiling the silver lining: A narrative review of clinical evaluation and management of chronic endometritis and its impact on fertility. F&S Reviews 2024, DOI: 100073

345. Pirtea P, Cicinelli E, De Nola R, de Ziegler D, Ayoubi JM. Endometrial causes of recurrent pregnancy losses: endometriosis, adenomyosis, and chronic endometritis. Fertility and sterility 2021; 115: 546-560
346. Toth B, Bohlmann M, Hancke K, Kuon R, Nawroth F, von Otte S, Rogenhofer N, Rudnik-Schoneborn S, Schleussner E, Tempfer C, Vomstein K, Wischmann T, von Wolff M, Wurfel W, Zschocke J. Recurrent Miscarriage: Diagnostic and Therapeutic Procedures. Guideline of the DGGG, OEGGG and SGGG (S2k-Level, AWMF Registry No. 015/050, May 2022). Geburtshilfe Frauenheilkd 2023; 83: 49-78
347. Oduyebo OO, Anorlu RI, Ogunsola FT. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009, DOI: 10.1002/14651858.cd006055.pub2
348. Amaya-Guio J, Viveros-Carreño DA, Sierra-Barrios EM, Martinez-Velasquez MY, Grillo-Ardila CF. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, DOI:
349. Kyono K, Hashimoto T, Kikuchi S, Nagai Y, Sakuraba Y. A pilot study and case reports on endometrial microbiota and pregnancy outcome: An analysis using 16S rRNA gene sequencing among IVF patients, and trial therapeutic intervention for dysbiotic endometrium. Reproductive medicine and biology 2019; 18: 72-82
350. Ameratunga D, Yazdani A, Kroon B. Antibiotics prior to or at the time of embryo transfer in ART. Cochrane Database of Systematic Reviews 2023, DOI:
351. Cheng X, Huang Z, Xiao Z, Bai Y. Does antibiotic therapy for chronic endometritis improve clinical outcomes of patients with recurrent implantation failure in subsequent IVF cycles? A systematic review and meta-analysis. Journal of assisted reproduction and genetics 2022; 39: 1797-1813
352. Duan H, Li X, Hao Y, Shi J, Cai H. Risk of spontaneous abortion after antibiotic therapy for chronic endometritis before in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection stimulation. Fertility and sterility 2022; 118: 337-346
353. Thijssen A, Meier A, Panis K, Ombelet W. 'Fertility Awareness-Based Methods' and subfertility: a systematic review. Facts Views Vis Obgyn 2014; 6: 113-123
354. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, Murad MH, Santoro NF, Warren MP. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017; 102: 1413-1439
355. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address aao. Current evaluation of amenorrhea: a committee opinion. Fertil Steril 2024; 122: 52-61
356. Deutsche Gesellschaft für pädiatrische und adoleszente Endokrinologie und Diabetologie (DGPAED). S1-Leitlinie Pubertas tarda und Hypogonadismus. AWMF-Registernummer 174 -002. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinische Fachgesellschaften (AWMF) 2021, DOI:
357. Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, Gravholt CH, Kalantaridou S, Kallen A, Kim KQ, Misrahi M, Mousa A, Nappi RE, Rocca WA, Ruan X, Teede H, Vermeulen N, Vogt E, Vincent AJ. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency(†)(‡). Climacteric 2024; 27: 510-520
358. Balen AH, Tamblyn J, Skorupskaite K, Munro MG. A comprehensive review of the new FIGO classification of ovulatory disorders. Hum Reprod Update 2024; 30: 355-382
359. Jaursch-Hancke C, Deutschbein T, Knappe UJ, Saeger W, Flitsch J, Fassnacht M. The Interdisciplinary Management of Newly Diagnosed Pituitary Tumors. Dtsch Arztebl Int 2021; 118: 237-243
360. Petersenn S, Fleseriu M, Casanueva FF, Giustina A, Biermasz N, Biller BMK, Bronstein M, Chanson P, Fukuoka H, Gadelha M, Greenman Y, Gurnell M, Ho KKY, Honegger J, Ioachimescu AG, Kaiser UB, Karavitaki N, Katznelson L, Lodish M, ..., Melmed S. Diagnosis and management of prolactin-secreting pituitary adenomas: a Pituitary Society international Consensus Statement. Nat Rev Endocrinol 2023; 19: 722-740
361. Capozzi A, Scambia G, Pontecorvi A, Lello S. Hyperprolactinemia: pathophysiology and therapeutic approach. Gynecol Endocrinol 2015; 31: 506-510

362. Kim SI, Yoon JH, Park DC, Yang SH, Kim YI. What is the optimal prolactin cutoff for predicting the presence of a pituitary adenoma in patients with polycystic ovary syndrome? Int J Med Sci 2023; 20: 463–467
363. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. Fertil Steril 2020; 114: 1151–1157
364. Biniasch M, Laubender RP, Hund M, Buck K, De Geyter C. Intra- and inter-cycle variability of anti-Müllerian hormone (AMH) levels in healthy women during non-consecutive menstrual cycles: the BICYCLE study. Clin Chem Lab Med 2022; 60: 597–605
365. Ali ZE, Massarotti C, Liperis G, Mincheva M, Ammar OF, Uraji J, La Marca A, Mathur R, O'Neill HC, Moura-Ramos M, Fraire-Zamora JJ. Role, benefits, and risks of AMH testing for non-ART related indications. Hum Reprod 2024; 39: 2873–2877
366. La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: from theory to practice. Hum Reprod Update 2014; 20: 124–140
367. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Anti-mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 1673–1680
368. Nelson SM, Shaw M, Ewing BJ, McLean K, Vechery A, Briggs SF. Antimüllerian hormone levels are associated with time to pregnancy in a cohort study of 3,150 women. Fertil Steril 2024; 122: 1114–1123
369. Korsholm AS, Petersen KB, Bentzen JG, Hilsted LM, Andersen AN, Hvidman HW. Investigation of anti-Müllerian hormone concentrations in relation to natural conception rate and time to pregnancy. Reprod Biomed Online 2018; 36: 568–575
370. Salemi F, Jambarsang S, Kheirkhah A, Salehi-Abargouei A, Ahmadnia Z, Hosseini HA, Lotfi M, Amer S. The best ovarian reserve marker to predict ovarian response following controlled ovarian hyperstimulation: a systematic review and meta-analysis. Syst Rev 2024; 13: 303
371. Landersoe SK, Birch Petersen K, Sørensen AL, Larsen EC, Martinussen T, Lunding SA, Kroman MS, Nielsen HS, Nyboe Andersen A. Ovarian reserve markers after discontinuing long-term use of combined oral contraceptives. Reprod Biomed Online 2020; 40: 176–186
372. Bernardi LA, Weiss MS, Waldo A, Harmon Q, Carnethon MR, Baird DD, Wise LA, Marsh EE. Duration, recency, and type of hormonal contraceptive use and antimüllerian hormone levels. Fertil Steril 2021; 116: 208–217
373. Scheinhardt MO, Lerman T, König IR, Griesinger G. Performance of prognostic modelling of high and low ovarian response to ovarian stimulation for IVF. Hum Reprod 2018; 33: 1499–1505
374. Ma JY, Li S, Chen LN, Schatten H, Ou XH, Sun QY. Why is oocyte aneuploidy increased with maternal aging? J Genet Genomics 2020; 47: 659–671
375. Franasiak JM, Forman EJ, Hong KH, Werner MD, Upham KM, Treff NR, Scott RT, Jr. The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophectoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening. Fertil Steril 2014; 101: 656–663.e651
376. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Reproductive Endocrinology and Infertility. Diagnosis and treatment of luteal phase deficiency: a committee opinion. Fertil Steril 2021; 115: 1416–1423
377. Blacker CM, Ginsburg KA, Leach RE, Randolph J, Moghissi KS. Unexplained infertility: evaluation of the luteal phase; results of the National Center for Infertility Research at Michigan. Fertil Steril 1997; 67: 437–442
378. Mesen TB, Young SL. Progesterone and the luteal phase: a requisite to reproduction. Obstet Gynecol Clin North Am 2015; 42: 135–151
379. Olive DL. The prevalence and epidemiology of luteal-phase deficiency in normal and infertile women. Clin Obstet Gynecol 1991; 34: 157–166
380. Elliott-Sale KJ, Tenforde AS, Parziale AL, Holtzman B, Ackerman KE. Endocrine Effects of Relative Energy Deficiency in Sport. Int J Sport Nutr Exerc Metab 2018; 28: 335–349

381. Milano W, Ambrosio P, Carizzone F, De Biasio V, Foia MG, Saetta B, Milano MF, Capasso A. Menstrual Disorders Related to Eating Disorders. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets 2022; 22: 471–480
382. Oyola MG, Handa RJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal and hypothalamic-pituitary-gonadal axes: sex differences in regulation of stress responsivity. Stress 2017; 20: 476–494
383. Leeners B, Geary N, Tobler PN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. Hum Reprod Update 2017; 23: 300–321
384. Pfister A, Crawford NM, Steiner AZ. Association between diminished ovarian reserve and luteal phase deficiency. Fertil Steril 2019; 112: 378–386
385. Teede HJ, Tay CT, Laven JJ, Dokras A, Moran LJ, Piltonen TT, Costello MF, Boivin J, Redman LM, Boyle JA. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. European journal of endocrinology 2023; 189: G43–G64
386. Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, Shaw CS, Teede HJ, Stepto NK. Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies. Hum Reprod 2016; 31: 2619–2631
387. Orphanet. Adrenogenitales Syndrom / Kongenitale Nebennierenhyperplasie. In
388. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2018; 103: 4043–4088
389. Reichman DE, White PC, New MI, Rosenwaks Z. Fertility in patients with congenital adrenal hyperplasia. Fertil Steril 2014; 101: 301–309
390. Bidet M, Bellanné-Chantelot C, Galand-Portier MB, Golmard JL, Tardy V, Morel Y, Clauin S, Coussieu C, Boudou P, Mowzowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttenn F. Fertility in women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 1182–1190
391. (DDG) DDGeV. S2e-Leitlinie Diabetes in der Schwangerschaft. AWMF-Registernummer: 057-023. AWMF 2021, DOI:
392. Institut für Qualitätssicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). Bundesauswertung zum Erfassungsjahr 2020 Geburtshilfe QWualitätsindikatoren und Kennzahlen. IQTIG 2020, DOI:
393. Peng TY, Ehrlich SF, Crites Y, Kitzmiller JL, Kuzniewicz MW, Hedderson MM, Ferrara A. DOI:
394. Holman N, Lewis-Barned N, Bell R, Stephens H, Modder J, Gardosi J, Dornhorst A, Hillson R, Young B, Murphy HR. Development and evaluation of a standardized registry for diabetes in pregnancy using data from the Northern, North West and East Anglia regional audits. Diabet Med 2011; 28: 797–804
395. Zaimi M, Michalopoulou O, Stefanaki K, Kazakou P, Vasileiou V, Psaltopoulou T, Karagiannakis DS, Paschou SA. Gonadal dysfunction in women with diabetes mellitus. Endocrine 2024; 85: 461–472
396. Whitworth KW, Baird DD, Stene LC, Skjaerven R, Longnecker MP. Fecundability among women with type 1 and type 2 diabetes in the Norwegian Mother and Child Cohort Study. Diabetologia 2011; 54: 516–522
397. Romualdi D, Ata B, Bhattacharya S, Bosch E, Costello M, Gersak K, Homburg R, Mincheva M, Norman RJ, Piltonen T, Dos Santos-Ribeiro S, Scicluna D, Somers S, Sunkara SK, Verhoeve HR, Le Clef N. Evidence-based guideline: unexplained infertility†. Hum Reprod 2023; 38: 1881–1890
398. Deutsche Diabetes Gesellschaft DGfGuG. S3-Leitlinie Gestationsdiabetes mellitus (GDM), Diagnostik, Therapie und Nachsorge 2. Auflage. AWMF-Registernummer: 018-032OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2018, DOI:
399. Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie e.V. (DGE). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie des polyzystischen Ovarsyndroms (PCOS). AWMF-Registernummer 089 – 004. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2025, DOI:

400. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, Brown RS, Chen H, Dosiou C, Grobman WA, Laurberg P, Lazarus JH, Mandel SJ, Peeters RP, Sullivan S. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid 2017; 27: 315-389
401. Pregnancy TDi. ACOG practice bulletin, number 223. Obstet Gynecol 2020; 135: e261-e274
402. Poppe K, Bisschop P, Fugazzola L, Minziori G, Unuane D, Weghofer A. 2021 European Thyroid Association Guideline on Thyroid Disorders prior to and during Assisted Reproduction. Eur Thyroid J 2021; 9: 281-295
403. Lazarus J, Brown RS, Daumerie C, Hubalewska-Dydejczyk A, Negro R, Vaidya B. 2014 European thyroid association guidelines for the management of subclinical hypothyroidism in pregnancy and in children. European thyroid journal 2014; 3: 76-94
404. Pearce EN. Management of hypothyroidism and hypothyroxinemia during pregnancy. Endocrine Practice 2022; 28: 711-718
405. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, Cheed V, Baker K, Farrell-Carver S, Bender-Atik R, Agrawal R, Bhatia K, Edi-Osagie E. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. New England Journal of Medicine 2019; 380: 1316-1325
406. van den Boogaard E, Vissenberg R, Land JA, van Wely M, van der Post JA, Goddijn M, Bisschop PH. Significance of (sub)clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update 2011; 17: 605-619
407. Mintziori G, Kita M, Duntas L, Goulis DG. Consequences of hyperthyroidism in male and female fertility: pathophysiology and current management. J Endocrinol Invest 2016; 39: 849-853
408. Andersen SL, Olsen J, Wu CS, Laurberg P. Spontaneous abortion, stillbirth and hyperthyroidism: a danish population-based study. European thyroid journal 2014; 3: 164-172
409. Abdel Rahman AH, Aly Abbassy H, Abbassy AA. Improved in vitro fertilization outcomes after treatment of subclinical hypothyroidism in infertile women. Endocr Pract 2010; 16: 792-797
410. Kim C-H, Ahn J-W, Kang SP, Kim S-H, Chae H-D, Kang B-M. Effect of levothyroxine treatment on in vitro fertilization and pregnancy outcome in infertile women with subclinical hypothyroidism undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection. Fertility and sterility 2011; 95: 1650-1654
411. Quan X, Lan Y, Yang X. Thyroid autoimmunity and future pregnancy outcome in women of recurrent pregnancy loss: a meta-analysis. J Assist Reprod Genet 2023; 40: 2523-2537
412. Akhtar MA, Agrawal R, Brown J, Sajjad Y, Craciunas L. Thyroxine replacement for subfertile women with euthyroid autoimmune thyroid disease or subclinical hypothyroidism. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019, DOI:
413. Medicine PCotASfR. Diagnostic evaluation of the infertile female: a committee opinion. Fertil Steril 2015; 103: e44-50
414. van der Linden M, Buckingham K, Farquhar C, Kremer JA, Metwally M. Luteal phase support for assisted reproduction cycles. Cochrane Database Syst Rev 2015; 2015: Cd009154
415. Salang L, Teixeira DM, Solà I, Sothornwit J, Martins WP, Bofill Rodriguez M, Lumbiganon P. Luteal phase support for women trying to conceive by intrauterine insemination or sexual intercourse. Cochrane Database Syst Rev 2022; 8: Cd012396
416. Lim SS, Hutchison SK, Van Ryswyk E, Norman RJ, Teede HJ, Moran LJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2019; 3: Cd007506
417. Franik S, Le QK, Kremer JA, Kiesel L, Farquhar C. Aromatase inhibitors (letrozole) for ovulation induction in infertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2022; 9: Cd010287
418. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2017; 11: Cd003053

419. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Macedo CR. Metformin treatment before and during IVF or ICSI in women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2020; 12: Cd006105
420. Showell MG, Brown J, Clarke J, Hart RJ. Antioxidants for female subfertility. In Cochrane Database of Systematic Reviews: John Wiley & Sons, Ltd; 2013
421. Amer SA, Shamy TTE, James C, Yosef AH, Mohamed AA. The impact of laparoscopic ovarian drilling on AMH and ovarian reserve: a meta-analysis. Reproduction 2017; 154: R13–r21
422. Codner E, Eyzaguirre FC, Iniguez G, Lopez P, Perez-Bravo F, Torrealba IM, Cassorla F, Chilean Group for the Study of Ovarian Function in Type D. Ovulation rate in adolescents with type 1 diabetes mellitus. Fertil Steril 2011; 95: 197–202, 202 e191
423. Mattsson K, Nilsson-Condori E, Elmerstig E, Vassard D, Schmidt L, Ziebe S, Jöud A. Fertility outcomes in women with pre-existing type 2 diabetes-a prospective cohort study. Fertil Steril 2021; 116: 505–513
424. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, Murphy KE, Amiel SA, Hunt KF, Asztalos E, Barrett JFR, Sanchez JJ, de Leiva A, Hod M, Jovanovic L, Keely E, McManus R, Hutton EK, Meek CL, Stewart ZA, Wysocki T, O'Brien R, ..., Pragnell M. DOI:
425. Sankoda A, Suzuki H, Imaizumi M, Yoshihara A, Kobayashi S, Katai M, Hamada K, Hidaka Y, Yoshihara A, Nakamura H. Effects of levothyroxine treatment on fertility and pregnancy outcomes in subclinical hypothyroidism: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Thyroid 2024; 34: 519–530
426. Merz WM, Fischer-Betz R, Hellwig K, Lamprecht G, Gembruch U. Pregnancy and Autoimmune Disease. Dtsch Arztebl Int 2022; 119: 145–156
427. Biggioggero M, Meroni PL. The geoepidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. Autoimmunity reviews 2010; 9: A299–A304
428. Cervera R, Piette JC, Font J, Khamashta MA, Shoenfeld Y, Camps MT, Jacobsen S, Lakos G, Tincani A, Kontopoulou-Griva I, Galeazzi M, Meroni PL, Derksen RH, de Groot PG, Gromnica-Ihle E, Baleva M, Mosca M, Bombardieri S, Houssiau F, ..., Group E-PP. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis Rheum 2002; 46: 1019–1027
429. Negrini S, Pappalardo F, Murdaca G, Indiveri F, Puppo F. The antiphospholipid syndrome: from pathophysiology to treatment. Clin Exp Med 2017; 17: 257–267
430. Duarte-García A, Pham MM, Crowson CS, Amin S, Moder KG, Pruthi RK, Warrington KJ, Matteson EL. The Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome: A Population-Based Study. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1545–1552
431. Dabit JY, Valenzuela-Almada MO, Vallejo-Ramos S, Duarte-García A. Epidemiology of Antiphospholipid Syndrome in the General Population. Curr Rheumatol Rep 2022; 23: 85
432. Hornstein MD, Davis OK, Massey JB, Paulson RJ, Collins JA. Antiphospholipid antibodies and in vitro fertilization success: a meta-analysis. Fertility and Sterility 2000; 73: 330–333
433. Wilson WA. Estimates of the US prevalence of systemic lupus erythematosus: Comment on the article by Lawrence et al. Arthritis & Rheumatism 1999; 42: 396–396
434. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHWM, De Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006; 4: 295–306
435. Barbhaiya M, Zuily S, Naden R, Hendry A, Manneville F, Amigo MC, Amoura Z, Andrade D, Andreoli L, Artim-Esen B, Atsumi T, Avcin T, Belmont HM, Bertolaccini ML, Branch DW, Carvalheiras G, Casini A, Cervera R, Cohen H, ..., Erkan D. The 2023 ACR/EULAR Antiphospholipid Syndrome Classification Criteria. Arthritis Rheumatol 2023; 75: 1687–1702
436. Song AB, Leaf RK. New definitions for antiphospholipid syndrome: ready for clinical use? Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2024; 2024: 222–226
437. Devreese KMJ, Bertolaccini ML, Branch DW, de Laat B, Erkan D, Favaloro EJ, Pengo V, Ortel TL, Wahl D, Cohen H. An update on laboratory detection and interpretation of

antiphospholipid antibodies for diagnosis of antiphospholipid syndrome: guidance from the ISTH-SSC Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibodies. J Thromb Haemost 2025; 23: 731–744

438. Kaneko K, Ozawa N, Murashima A. Obstetric anti-phospholipid syndrome: from pathogenesis to treatment. Immunol Med 2022; 45: 79–93
439. Pengo V, Ruffatti A, Legnani C, Gresele P, Barcellona D, Erba N, Testa S, Marongiu F, Bison E, Denas G, Banzato A, Padayattil Jose S, Iliceto S. Clinical course of high-risk patients diagnosed with antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 2010; 8: 237–242
440. Latino JO, Udry S, Aranda FM, Perés Wingeyer SDA, Fernández Romero DS, de Larrañaga GF. Pregnancy failure in patients with obstetric antiphospholipid syndrome with conventional treatment: the influence of a triple positive antibody profile. Lupus 2017; 26: 983–988
441. Beça S, Borrell M, Cervera R, Figueras F, Nadal A, Espinosa G, Baños N. Non-Criteria Obstetric Antiphospholipid Syndrome: Myth or Reality? J Clin Med 2025; 14
442. Jarne-Borràs M, Miró-Mur F, Anunciación-Llunell A, Alijotas-Reig J. Antiphospholipid antibodies in women with recurrent embryo implantation failure: A systematic review and meta-analysis. Autoimmun Rev 2022; 21: 103101
443. Alijotas-Reig J, Esteve-Valverde E, Ferrer-Oliveras R, Sáez-Comet L, Lefkou E, Mekinian A, Belizna C, Ruffatti A, Hoxha A, Tincani A, Nalli C, Marozio L, Maina A, Espinosa G, Ríos-Garcés R, Cervera R, Carolis S, Monteleone G, Latino O, ..., Farran-Codina I. Comparative study of obstetric antiphospholipid syndrome (OAPS) and non-criteria obstetric APS (NC-OAPS): report of 1640 cases from the EUROAPS registry. Rheumatology (Oxford) 2020; 59: 1306–1314
444. Papadimitriou E, Boutzios G, Mathioudakis AG, Vlahos NF, Vlachoyiannopoulos P, Mastorakos G. Presence of antiphospholipid antibodies is associated with increased implantation failure following in vitro fertilization technique and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2022; 17: e0260759
445. Tan XF, Xu L, Li TT, Wu YT, Ma WW, Ding JY, Dong HL. Serum antiphospholipid antibody status may not be associated with the pregnancy outcomes of patients undergoing in vitro fertilization. Medicine (Baltimore) 2022; 101: e29146
446. Chighizola CB, de Jesus GR, Branch DW. The hidden world of anti-phospholipid antibodies and female infertility: A literature appraisal. Autoimmun Rev 2016; 15: 493–500
447. Hamulyák EN, Scheres LJ, Marijnen MC, Goddijn M, Middeldorp S. Aspirin or heparin or both for improving pregnancy outcomes in women with persistent antiphospholipid antibodies and recurrent pregnancy loss. Cochrane Database Syst Rev 2020; 5: Cd012852
448. Yang Z, Shen X, Zhou C, Wang M, Liu Y, Zhou L. Prevention of recurrent miscarriage in women with antiphospholipid syndrome: A systematic review and network meta-analysis. Lupus 2021; 30: 70–79
449. Mak A, Cheung MW, Cheak AA, Ho RC. Combination of heparin and aspirin is superior to aspirin alone in enhancing live births in patients with recurrent pregnancy loss and positive anti-phospholipid antibodies: a meta-analysis of randomized controlled trials and meta-regression. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 281–288
450. Arachchillage DJ, Platton S, Hickey K, Chu J, Pickering M, Sommerville P, MacCallum P, Breen K. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol 2024; 205: 855–880
451. Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Doria A, Fischer-Betz R, Forger F, Moraes-Fontes MF, Khamashta M, King J, Lojacono A, Marchiori F, Meroni PL, Mosca M, Motta M, Ostensen M, Pamfil C, ..., Tincani A. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. Ann Rheum Dis 2017; 76: 476–485
452. Arachchillage DJ, Laffan M, Pericleous C. Hydroxychloroquine as an Immunomodulatory and Antithrombotic Treatment in Antiphospholipid Syndrome. Int J Mol Sci 2023; 24
453. Sciascia S, Branch DW, Levy RA, Middeldorp S, Pavord S, Roccatello D, Ruiz-Irastorza G, Tincani A, Khamashta M, Schreiber K, Hunt BJ. The efficacy of hydroxychloroquine in

altering pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. Evidence and clinical judgment. Thromb Haemost 2016; 115: 285–290

454. Gerde M, Ibarra E, Mac Kenzie R, Fernandez Suarez C, Heer C, Alvarez R, Iglesias M, Balparda J, Beruti E, Rubinstein F. The impact of hydroxychloroquine on obstetric outcomes in refractory obstetric antiphospholipid syndrome. Thromb Res 2021; 206: 104–110
455. Belizna C, Pregnolato F, Abad S, Alijotas-Reig J, Amital H, Amoura Z, Andreoli L, Andres E, Aouba A, Apras Bilgen S, Arnaud L, Bienvenu B, Bitsadze V, Blanco P, Blank M, Borghi MO, Caligaro A, Candrea E, Canti V, ..., Meroni PL. HIBISCUS: Hydroxychloroquine for the secondary prevention of thrombotic and obstetrical events in primary antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev 2018; 17: 1153–1168
456. Schreiber K, Breen K, Cohen H, Jacobsen S, Middeldorp S, Pavord S, Regan L, Roccatello D, Robinson SE, Sciascia S, Seed PT, Watkins L, Hunt BJ. HYdroxychloroquine to Improve Pregnancy Outcome in Women with AnTIphospholipid Antibodies (HYPATIA) Protocol: A Multinational Randomized Controlled Trial of Hydroxychloroquine versus Placebo in Addition to Standard Treatment in Pregnant Women with Antiphospholipid Syndrome or Antibodies. Semin Thromb Hemost 2017; 43: 562–571
457. Riancho-Zarrabeitia L, Lopez-Marin L, Cacho PM, López-Hoyos M, Barrio RD, Haya A, Martínez-Taboada VM. Treatment with low-dose prednisone in refractory obstetric antiphospholipid syndrome: A retrospective cohort study and meta-analysis. Lupus 2022; 31: 808–819
458. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt BJ. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. Blood 2011; 117: 6948–6951
459. Tenti S, Cheleschi S, Guidelli GM, Galeazzi M, Fioravanti A. Intravenous immunoglobulins and antiphospholipid syndrome: How, when and why? A review of the literature. Autoimmun Rev 2016; 15: 226–235
460. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, Brinks R, Mosca M, Ramsey-Goldman R, Smolen JS, Wofsy D, Boumpas DT, Kamen DL, Jayne D, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N, Diamond B, Gladman DD, Hahn B, Hiepe F, Jacobsen S, Khanna D, ..., Johnson SR. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 1400–1412
461. Boumpas DT. Risk for Sustained Amenorrhea in Patients with Systemic Lupus Erythematosus Receiving Intermittent Pulse Cyclophosphamide Therapy. Annals of Internal Medicine 1993; 119: 366
462. Ioannidis JP, Katsifis GE, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2002; 29: 2129–2135
463. Clowse MEB, Magder LS, Witter F, Petri M. The impact of increased lupus activity on obstetric outcomes. Arthritis & Rheumatism 2005; 52: 514–521
464. Yang H, Liu H, Xu D, Zhao L, Wang Q, Leng X, Zheng W, Zhang F, Tang F, Zhang X. Pregnancy-Related Systemic Lupus Erythematosus: Clinical Features, Outcome and Risk Factors of Disease Flares — A Case Control Study. PLoS ONE 2014; 9: e104375
465. Salmon JE. PROMISSE: progress in understanding pregnancy complications in patients with SLE. Arthritis Res Ther 2012; 14
466. [Anonym]. Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. Obstet Gynecol 2012; 120: 1514–1521
467. Fischer-Betz R, Specker C. Pregnancy in systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Best Practice & Research Clinical Rheumatology 2017; 31: 397–414
468. Ragab A, Barakat R, Ragheb M, State O, Badawy A. Subfertility treatment in women with systemic lupus erythematosus. J Obstet Gynaecol 2012; 32: 569–571
469. Lao M, Dai P, Luo G, Yang X, Peng M, Chen Y, Zhan Y, Zhan Z, Chen D. Pregnancy outcomes in patients receiving assisted reproductive therapy with systemic lupus erythematosus: a multi-center retrospective study. Arthritis Res Ther 2023; 25: 13

470. Bellver J, Pellicer A. Ovarian stimulation for ovulation induction and in vitro fertilization in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. Fertility and Sterility 2009; 92: 1803-1810
471. Tan Y, Yang S, Liu Q, Li Z, Mu R, Qiao J, Cui L. Pregnancy-related complications in systemic lupus erythematosus. J Autoimmun 2022; 132: 102864
472. Russell MD, Dey M, Flint J, Davie P, Allen A, Crossley A, Frishman M, Gayed M, Hodson K, Khamashta M, Moore L, Panchal S, Piper M, Reid C, Saxby K, Schreiber K, Senvar N, Tosounidou S, van de Venne M, ..., Giles I. British Society for Rheumatology guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding: immunomodulatory anti-rheumatic drugs and corticosteroids. Rheumatology (Oxford) 2023; 62: e48-e88
473. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, 3rd, Birnbaum NS, Burmester GR, Bykerk VP, Cohen MD, Combe B, Costenbader KH, Dougados M, Emery P, Ferraccioli G, Hazes JM, Hobbs K, Huizinga TW, Kavanaugh A, ..., Hawker G. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010; 62: 2569-2581
474. Brouwer J, Laven JS, Hazes JM, Schipper I, Dolhain RJ. Levels of serum anti-Müllerian hormone, a marker for ovarian reserve, in women with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65: 1534-1538
475. Henes M, Froeschlin J, Taran FA, Brucker S, Rall KK, Xenitidis T, Igney-Oertel A, Lawrenz B, Henes JC. Ovarian reserve alterations in premenopausal women with chronic inflammatory rheumatic diseases: impact of rheumatoid arthritis, Behçet's disease and spondyloarthritis on anti-Müllerian hormone levels: Fig. 1. Rheumatology 2015; 54: 1709-1712
476. European Society for Human R, Embryology Guideline Group on POI, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, Cartwright B, Cifkova R, de Muinck Keizer-Schrama S, Hogervorst E, Janse F, Liao L, Vlaisavljevic V, Zillikens C, Vermeulen N. ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. Hum Reprod 2016; 31: 926-937
477. Nørgård BM, Larsen MD, Friedman S, Knudsen T, Fedder J. Decreased chance of a live born child in women with rheumatoid arthritis after assisted reproduction treatment: a nationwide cohort study. Ann Rheum Dis 2019; 78: 328-334
478. Williams M, Chakravarty EF. Rheumatoid arthritis and pregnancy: impediments to optimal management of both biologic use before, during and after pregnancy. Curr Opin Rheumatol 2014; 26: 341-346
479. Förger F, Villiger PM. Treatment of rheumatoid arthritis during pregnancy: present and future. Expert Rev Clin Immunol 2016; 12: 937-944
480. Yao Y, Cai X, Fei W, Ren F, Wang F, Luan X, Chen F, Zheng C. Regulating Gut Microbiome: Therapeutic Strategy for Rheumatoid Arthritis During Pregnancy and Lactation. Front Pharmacol 2020; 11: 594042
481. Murray KE, Moore L, O'Brien C, Clohessy A, Brophy C, Minnock P, FitzGerald O, Molloy ES, Mongey AB, Higgins S, Higgins MF, Mc Auliffe FM, Veale DJ. Updated pharmacological management of rheumatoid arthritis for women before, during, and after pregnancy, reflecting recent guidelines. Ir J Med Sci 2019; 188: 169-172
482. Sammaritano LR, Bermas BL, Chakravarty EE, Chambers C, Clowse MEB, Lockshin MD, Marder W, Guyatt G, Branch DW, Buyon J, Christopher-Stine L, Crow-Hercher R, Cush J, Druzin M, Kavanaugh A, Laskin CA, Plante L, Salmon J, Simard J, ..., D'Anci KE. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Reproductive Health in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Arthritis Care Res (Hoboken) 2020; 72: 461-488
483. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uSeVD. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie des Morbus Crohn - Living Guideline. AWMF-Registernummer 021 - 004. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2021, DOI:

484. Tersigni C, Castellani R, de Waure C, Fattorossi A, De Spirito M, Gasbarrini A, Scambia G, Di Simone N. Celiac disease and reproductive disorders: meta-analysis of epidemiologic associations and potential pathogenic mechanisms. Hum Reprod Update 2014; 20: 582–593
485. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA. Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. Int J Gynaecol Obstet 1997; 58: 229–237
486. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF, Gower-Rousseau C. Systematic review: fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 847–853
487. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, Guslandi M, Oldenburg B, Dotan I, Marteau P, Ardizzone A, Baumgart DC, D'Haens G, Gionchetti P, Portela F, Vucelic B, Söderholm J, Escher J, Koletzko S, ..., (ECCO) ECsaCO. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. J Crohns Colitis 2010; 4: 63–101
488. Waljee A, Waljee J, Morris AM, Higgins PD. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. Gut 2006; 55: 1575–1580
489. Laube R, Tran Y, Paramsothy S, Leong RW. Assisted Reproductive Technology in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Gastroenterol 2021; 116: 2334–2344
490. Nørgård BM, Larsen PV, Fedder J, de Silva PS, Larsen MD, Friedman S. Live birth and adverse birth outcomes in women with ulcerative colitis and Crohn's disease receiving assisted reproduction: a 20-year nationwide cohort study. Gut 2016; 65: 767–776
491. Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Commentary: impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease--authors' reply. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 843
492. Rottenstreich A, Shifman Z, Grisaru-Granovksy S, Mishael T, Koslowsky B, Bar-Gil Shitrit A. Factors Associated with Inflammatory Bowel Disease Flare During Pregnancy Among Women with Preconception Remission. Dig Dis Sci 2021; 66: 1189–1194
493. Abhyankar A, Ham M, Moss AC. Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2013; 38: 460–466
494. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, O'Gorman N, Syngelaki A, de Paco Matallana C, Akolekar R, Cicero S, Janga D, Singh M, Molina FS, Persico N, Jani JC, Plasencia W, Papaioannou G, Tenenbaum-Gavish K, Meiri H, Gizurarson S, Maclagan K, Nicolaides KH. Aspirin versus Placebo in Pregnancies at High Risk for Preterm Preeclampsia. N Engl J Med 2017; 377: 613–622
495. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, ..., Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17: 162–173
496. Ferrero S, Pretta S, Ragni N. Multiple sclerosis: management issues during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2004; 115: 3–9
497. Laplaud DA, Leray E, Barrière P, Wiertlewski S, Moreau T. Increase in multiple sclerosis relapse rate following in vitro fertilization. Neurology 2006; 66: 1280–1281
498. Hellwig K, Schimrigk S, Beste C, Muller T, Gold R. Increase in relapse rate during assisted reproduction technique in patients with multiple sclerosis. Eur Neurol 2009; 61: 65–68
499. Hellwig K, Beste C, Brune N, Haghikia A, Müller T, Schimrigk S, Gold R. Increased MS relapse rate during assisted reproduction technique. J Neurol 2008; 255: 592–593
500. Chen X, Mo ML, Huang CY, Diao LH, Li GG, Li YY, Lerner A, Shoenfeld Y, Zeng Y. Association of serum autoantibodies with pregnancy outcome of patients undergoing first IVF/ICSI treatment: A prospective cohort study. J Reprod Immunol 2017; 122: 14–20
501. Ticconi C, Inversetti A, Logruosso E, Ghio M, Casadei L, Selmi C, Di Simone N. Antinuclear antibodies positivity in women in reproductive age: From infertility to adverse obstetrical outcomes - A meta-analysis. J Reprod Immunol 2023; 155: 103794

502. R Monif G, Baker D. Infectious diseases in obstetrics and gynecology. 5. Aufl. United Kingdom: Taylor and Francis; 2004
503. Munoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. Infect Dis Clin North Am 2001; 15: 253–271
504. Gonik B, Fasano N, Foster S. The obstetrician-gynecologist's role in adult immunization. Am J Obstet Gynecol 2002; 187: 984–988
505. Keller-Stanislawski B, Englund JA, Kang G, Mangtani P, Neuzil K, Nohynek H, Pless R, Lambach P, Zuber P. Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. Vaccine 2014; 32: 7057–7064
506. Prevention CfDCa. Recommended adult immunization schedule--United States, 2012. J Midwifery Womens Health 2012; 57: 188–195
507. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch. Gemeinsamer Bundesauschuss 2019, DOI:
508. Robert Koch Institut (RKI). Epidemiologisches Bulletin - Empfehlungen der ständigen Impfkomission (STIKO) am Robert Koch Institut. 2017/2018, DOI:
509. AWMF. Labordiagnostik schwangerschaftsrelevanter Virusinfektionen. AWMF-Registernummer 093 – 001. 2014, DOI:
510. Neuzil KM, Reed GW, Mitchel EF, Simonsen L, Griffin MR. Impact of influenza on acute cardiopulmonary hospitalizations in pregnant women. Am J Epidemiol 1998; 148: 1094–1102
511. Yuen CY, Tarrant M. A comprehensive review of influenza and influenza vaccination during pregnancy. J Perinat Neonatal Nurs 2014; 28: 261–270
512. Datta J, Palmer MJ, Tanton C, Gibson LJ, Jones KG, Macdowall W, Glasier A, Sonnenberg P, Field N, Mercer CH, Johnson AM, Wellings K. Prevalence of infertility and help seeking among 15 000 women and men. Human Reproduction 2016; 31: 2108–2118
513. Medicine PCoASfR. Vaccination guidelines for female infertility patients: a committee opinion. Fertil Steril 2013; 99: 337–339
514. Kentenich H, Brähler E, Kowalcek I, Strauß B, Thorn P, Weblus AJ, Wischmann T, Stöbel-Richter Y, Hrsg. Leitlinie psychosomatisch orientierte Diagnostik und Therapie bei FertilitätsstörungenAufl. Gießen: Psychosozial-Verlag; 2014
515. Lipshultz ER, Holt GE, Ramasamy R, Yechieli R, Lipshultz SE. Fertility, Cardiac, and Orthopedic Challenges in Survivors of Adult and Childhood Sarcoma. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2017; 37: 799–806
516. Hoellen F, Reibke R, Hornemann K, Thill M, Luedders DW, Kelling K, Hornemann A, Bohlmann MK. Cancer in pregnancy. Part I: basic diagnostic and therapeutic principles and treatment of gynecological malignancies. Archives of Gynecology and Obstetrics 2011; 285: 195–205
517. van der Kooi AL, van den Heuvel-Eibrink MM, van Noortwijk A, Neggers SJ, Pluijm SM, van Dulmen-den Broeder E, van Dorp W, Laven JS. Longitudinal follow-up in female Childhood Cancer Survivors: no signs of accelerated ovarian function loss. Hum Reprod 2017; 32: 193–200
518. Holmer P, Henry B, Duong J, Lawal OA, Fidler-Benaoudia MM, Reynolds K, Michel G, Lehmann V, Schulte FS. Fertility-Related Concerns in Long-Term Survivors of Childhood Cancer: A Canadian Cohort Study. Current Oncology 2024; 31: 7603–7612
519. Hudson MM. Reproductive Outcomes for Survivors of Childhood Cancer. Obstetrics & Gynecology 2010; 116: 1171–1183
520. Brignardello E, Felicetti F, Castiglione A, Chiabotto P, Corrias A, Fagioli F, Ciccone G, Boccuzzi G. Endocrine health conditions in adult survivors of childhood cancer: the need for specialized adult-focused follow-up clinics. European journal of endocrinology 2013; 168: 465–472
521. Lambertini M, Del Mastro L, Pescio MC, Andersen CY, Azim HA, Peccatori FA, Costa M, Revelli A, Salvagno F, Gennari A, Ubaldi FM, La Sala GB, De Stefano C, Wallace WH, Partridge AH, Anserini P. Cancer and fertility preservation: international recommendations from an expert meeting. BMC Medicine 2016; 14

522. Sänger N, Jarisch A, Ochsendorf F, Klingebiel T, Liebenthron J, Kliesch S, von Wolff M. Fertilitätserhalt bei präpubertären und pubertären Kindern und Jugendlichen. Klinische Pädiatrie 2018, DOI: 10.1055/s-0044-100396
523. Benedict C, Thom B, Friedman DN, Pottenger E, Raghunathan N, Kelvin JF. Fertility information needs and concerns post-treatment contribute to lowered quality of life among young adult female cancer survivors. Supportive Care in Cancer 2018, DOI: 10.1007/s00520-017-4006-z
524. Newton K, Howard AF, Thorne S, Kelly MT, Goddard K. Facing the unknown: uncertain fertility in young adult survivors of childhood cancer. Journal of cancer survivorship 2021; 15: 54–65
525. Su HI, Connell MW, Bazhenova LA. Ovarian stimulation in young adult cancer survivors on targeted cancer therapies. Fertil Steril 2016; 106: 1475–1478
526. Hoellen F, Reibke R, Hornemann K, Thill M, Luedders DW, Kelling K, Hornemann A, Bohlmann MK. Cancer in pregnancy. Part II: treatment options of breast and other non-gynecological malignancies. Archives of Gynecology and Obstetrics 2011; 284: 1481–1494
527. Tosoni A, Balestrini D, Brandes AA. Fertility preservation in women with CNS tumors. Expert Review of Anticancer Therapy 2017; 17: 439–445
528. Ng S, Duffau H. Factors Associated With Long-term Survival in Women Who Get Pregnant After Surgery for WHO Grade II Glioma. Neurology 2022; 99: e89–e97
529. Renner M, Goeppert B, Siraj MA, Radu A, Penzel R, Wardelmann E, Lehner B, Ulrich A, Stenzinger A, Warth A, Vogel MN, Weichert W, Schirmacher P, Mechtersheimer G, Ghinea N. Follicle-stimulating hormone receptor expression in soft tissue sarcomas. Histopathology 2013; 63: 29–35
530. Todd SP, Driscoll MS. Prognosis for women diagnosed with melanoma during, before, or after pregnancy: Weighing the evidence. International Journal of Women's Dermatology 2017; 3: 26–29
531. Lôbo AdOM, Morbach V, Kelly FA, de Moraes FCA. Association between ovarian tumors and exposure to assisted reproductive technologies and ovarian stimulation: a systematic review and meta-analysis. Archives of Gynecology and Obstetrics 2024, DOI: 1–13
532. Medicine PCotASfR. Fertility drugs and cancer: a guideline. Fertility and Sterility 2024; 122: 406–420
533. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge maligner Ovarialtumoren. AWMF-Registernummer 032 – 035OL. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2024, DOI:
534. Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C, Chabbert-Buffet N, Daraï E, Pautier P, Trémollières F, Guyon F, Rouzier R, Laurence V, Chopin N, Faure-Conter C, Bentivegna E, Vacher-Lavenu MC, Lhomme C, Floquet A, ..., Ray-Coquard I. [Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumors: Guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancer]. Bull Cancer 2018; 105: 299–314
535. Rousset-Jablonski C, Selle F, Adda-Herzog E, Planchamp F, Selleret L, Pomel C, Daraï E, Chabbert-Buffet N, Pautier P, Trémollières F. Fertility preservation, contraception and menopause hormone therapy in women treated for rare ovarian tumours: guidelines from the French national network dedicated to rare gynaecological cancers. European Journal of Cancer 2019; 116: 35–44
536. Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, Minaguchi T, Kawana K, Yano T, Kozuma S. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. Int J Gynecol Cancer 2013; 23: 288–293
537. Rodolakis A, Biliatis I, Morice P, Reed N, Mangler M, Kesic V, Denschlag D. European Society of Gynecological Oncology Task Force for Fertility Preservation: Clinical Recommendations for Fertility-Sparing Management in Young Endometrial Cancer Patients. Int J Gynecol Cancer 2015; 25: 1258–1265

538. Park JY, Seong SJ, Kim TJ, Kim JW, Kim SM, Bae DS, Nam JH. Pregnancy outcomes after fertility-sparing management in young women with early endometrial cancer. Obstet Gynecol 2013; 121: 136–142
539. Xu Q, Lu H, Wang X, Li M, Zou W. Surgical treatment can provide the opportunity for in-vitro fertilization (IVF) in a shorter period of time for patients with early-stage endometrial cancer. Discov Oncol 2025; 16: 24
540. Meirow D, Ra'anani H, Shapira M, Brenghausen M, Derech Chaim S, Aviel-Ronen S, Amariglio N, Schiff E, Orvieto R, Dor J. Transplantations of frozen-thawed ovarian tissue demonstrate high reproductive performance and the need to revise restrictive criteria. Fertility and Sterility 2016; 106: 467–474
541. Grubliauskaite M, van der Perk MM, Bos AM, Meijer AJ, Gudleviciene Z, van den Heuvel-Eibrink MM, Rascon J. Minimal infiltrative disease identification in cryopreserved ovarian tissue of girls with cancer for future use: a systematic review. Cancers 2023; 15: 4199
542. Leitlinien-Programm A. Fertilitätserhalt bei onkologischen Erkrankungen, AWMF-Registernummer: 015/082, Leitlinienklasse S2k;. 2017, DOI:
543. (D·I·R) DI-ReV. DIR-Jahrbuch 2022. Journal für Reproduktionsmedizin und Endorkinologie 2023, DOI:
544. Beckmann MW, Lotz L, Toth B, Baston-Bust DM, Fehm T, Frambach T, Germeyer A, Goeckenjan M, Haberlin F, Henes M, Hirchenhain J, Hubner S, Korell M, Krussel JS, Muller A, Reinsberg J, Schwab R, Seitz S, Sutterlin M, ..., Dittrich R. Concept Paper on the Technique of Cryopreservation, Removal and Transplantation of Ovarian Tissue for Fertility Preservation. Geburtshilfe Frauenheilkd 2019; 79: 53–62
545. Oktem O, Kim SS, Selek U, Schatmann G, Urman B. Ovarian and Uterine Functions in Female Survivors of Childhood Cancers. Oncologist 2018; 23: 214–224
546. Casco S, Soto-Vega E. Development of Metabolic Syndrome Associated to Cancer Therapy: Review. Hormones and Cancer 2016; 7: 289–295
547. Jacob L, Kalder M, Arabin B, Kostev K. Impact of prior breast cancer on mode of delivery and pregnancy-associated disorders: a retrospective analysis of subsequent pregnancy outcomes. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2017; 143: 1069–1074
548. Balcerek M, Schilling R, Schlack R, Borgmann-Staudt A. Nationwide Survey on the Health of Offspring from Former Childhood Cancer Patients in Germany. Klinische Pädiatrie 2015; 227: 350–354
549. Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Increased incidence of inguinal hernia in offspring of female survivors of childhood central nervous system tumors. Int J Cancer 2018; 143: 591–596
550. Somigliana E, Costantini MP, Filippi F, Terenziani M, Riccaboni A, Nicotra V, Rago R, Paffoni A, Mencaglia L, Magnolfi S. Fertility counseling in women with hereditary cancer syndromes. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2022; 171: 103604
551. Tarín JJ, García-Pérez MA, Cano A. Obstetric and offspring risks of women's morbid conditions linked to prior anticancer treatments. Reproductive Biology and Endocrinology 2016; 14
552. Melin J, Madanat-Harjuoja L, Heinävaara S, Malila N, Gissler M, Tiitinen A. Fertility treatments among female cancer survivors giving birth - a Finnish register-based study. Acta Oncol 2017; 56: 1089–1093
553. Furlanetto J TC, Huober J,, Denkert C BM, Hanusch C, Jackisch C, Kümmel S, Schneeweiss A, Untch M,, Fasching PA KT, Marmé F, van Mackelenbergh M, Müller V, Schem C, von, Minckwitz G SD, Nekljudova V, Loibl S. Changes in hormone levels (E2, FSH, AMH) and fertility of young women treated with neoadjuvant chemotherapy (CT) for early breast cancer (EBC). In: SABCS; 2017
554. Othman M, Pradhan A. Laboratory testing of hemostasis in pregnancy: A brief overview. Hemostasis and Thrombosis: Methods and Protocols 2023, DOI: 111–125
555. Cohen Y, Tulandi T, Almog B, Zohav E, Deutsch V, Many A, Amit A, Cohen A. Prolonged activation of the coagulation system during in vitro fertilization cycles. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2017; 216: 111–115

556. Filipovic-Pierucci A, Gabet A, Deneux-Tharaux C, Plu-Bureau G, Olié V. Arterial and venous complications after fertility treatment: a French nationwide cohort study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 2019; 237: 57–63
557. Chan W, Dixon M. The "ART" of thromboembolism: a review of assisted reproductive technology and thromboembolic complications. Thrombosis research 2008; 121: 713–726
558. Villani M, Favuzzi G, Totaro P, Chinni E, Vecchione G, Vergura P, Fischetti L, Margaglione M, Grandone E. Venous thromboembolism in assisted reproductive technologies: comparison between unsuccessful versus successful cycles in an Italian cohort. Journal of thrombosis and thrombolysis 2018; 45: 234–239
559. Olausson N, Discacciati A, Nyman AI, Lundberg F, Hovatta O, Westerlund E, Wallén HN, Mobarrez F, Bottai M, Ekbom A. Incidence of pulmonary and venous thromboembolism in pregnancies after in vitro fertilization with fresh respectively frozen-thawed embryo transfer: Nationwide cohort study. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2020; 18: 1965–1973
560. Rova K, Passmark H, Lindqvist PG. Venous thromboembolism in relation to in vitro fertilization: an approach to determining the incidence and increase in risk in successful cycles. Fertility and sterility 2012; 97: 95–100
561. Hansen AT, Kesmodel US, Juul S, Hvas A-M. No evidence that assisted reproduction increases the risk of thrombosis: a Danish national cohort study. Human reproduction 2012; 27: 1499–1503
562. Sennström M, Rova K, Hellgren M, Hjertberg R, Nord E, Thurn L, Lindqvist PG. Thromboembolism and in vitro fertilization–a systematic review. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica 2017; 96: 1045–1052
563. Chan W-S, Ginsberg J. A review of upper extremity deep vein thrombosis in pregnancy: unmasking the 'ART'behind the clot. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2006; 4: 1673–1677
564. Mor YS, Schenker JG. Ovarian hyperstimulation syndrome and thrombotic events. American journal of reproductive immunology 2014; 72: 541–548
565. Li S, Qian Y, Pei Y, Wu K, Lu S. Coagulation and Fibrinolysis Biomarkers as Potential Indicators for the Diagnosis and Classification of Ovarian Hyperstimulation Syndrome. Frontiers in Medicine 2021; 8: 720342
566. Mara M, Koryntova D, Rezabek K, Kapral A, Drbohlav P, Jirsova S, Zivný J. Thromboembolic complications in patients undergoing in vitro fertilization: retrospective clinical study. Ceska gynekologie 2004; 69: 312–316
567. Abramov Y, Elchalal U, Schenker JG. Obstetric outcome of in vitro fertilized pregnancies complicated by severe ovarian hyperstimulation syndrome: a multicenter study. Fertility and sterility 1998; 70: 1070–1076
568. Linnemann B, Blank W, Doenst T, Erbel C, Isfort P, Janssens U, Kalka C, Klamroth R, Kotzerke J, Ley S. Diagnostics and Therapy of venous thrombosis and pulmonary embolism. The revised AWMF S2k Guideline. VASA Zeitschrift fur Gefasskrankheiten 2023; 52: 1–146
569. Hart C, Bauersachs R, Scholz U, Zotz R, Bergmann F, Rott H, Linnemann B. Prevention of Venous Thromboembolism during Pregnancy and the Puerperium with a Special Focus on Women with Hereditary Thrombophilia or Prior VTE—Position Paper of the Working Group in Women's Health of the Society of Thrombosis and Haemostasis (GTH). Hämostaseologie 2020; 40: 572–590
570. [Anonym]. Richtlinie der Gendiagnostik-Kommission (GEKO) für die Anforderungen an die Qualifikation zur und Inhalte der genetischen Beratung gemäß §23 Abs. 2 Nr. 3 GenDG. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz 67 (2) 2023, DOI:
571. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2015, DOI:
572. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V. (DGGG). S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie von Frauen mit wiederholten Spontanaborten.

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2022, DOI:

573. Grandone E, Colaizzo D, Bue AL, Checola MG, Cittadini E, Margaglione M. Inherited thrombophilia and in vitro fertilization implantation failure. Fertility and sterility 2001; 76: 201–202
574. Azem F, Many A, Yovel I, Amit A, Lessing JB, Kupferminc MJ. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures. Human Reproduction 2004; 19: 368–370
575. Coulam CB, Jeyendran R, Fishel LA, Roussev R. Multiple thrombophilic gene mutations are risk factors for implantation failure. Reproductive biomedicine online 2006; 12: 322–327
576. Qublan HS, Eid SS, Ababneh HA, Amarin ZO, Smadi AZ, Al-Khafaji FF, Khader YS. Acquired and inherited thrombophilia: implication in recurrent IVF and embryo transfer failure. Human Reproduction 2006; 21: 2694–2698
577. Simur A, Özdemir S, Acar H, Çolakoğlu MC, Görkemli H, Balcı O, Nergis S. Repeated in vitro fertilization failure and its relation with thrombophilia. Gynecologic and obstetric investigation 2009; 67: 109–112
578. Steinvil A, Raz R, Berliner S, Steinberg DM, Zeltser D, Levran D, Shimron O, Sella T, Chodick G, Shalev V. Association of common thrombophilias and antiphospholipid antibodies with success rate of in vitro fertilisation. Thrombosis and Haemostasis 2012; 108: 1192–1197
579. Martinelli I, Battaglioli T, Mannucci PM. Screening of thrombophilia in women with failure of embryo implantation: far from being recommended. Haematologica 2003; 88: Elt36
580. Patounakis G, Bergh E, Forman EJ, Tao X, Lonczak A, Franasiak JM, Treff N, Scott RT. Multiple thrombophilic single nucleotide polymorphisms lack a significant effect on outcomes in fresh IVF cycles: an analysis of 1717 patients. Journal of assisted reproduction and genetics 2016; 33: 67–73
581. Fábregues F, Tàssies D, Reverter JC, Carmona F, Ordinas A, Balasch J. Prevalence of thrombophilia in women with severe ovarian hyperstimulation syndrome and cost-effectiveness of screening. Fertility and sterility 2004; 81: 989–995
582. Chen J, Bie J, Jiang F, Wu Y, Pan Z, Meng Y, Song J, Liu Y. Low-molecular-weight heparin in thrombophilic women receiving in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: A meta-analysis. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2023; 102: 1431–1439
583. Akhtar MA, Sur SD, Raine-Fenning N, Jayaprakasan K, Thornton JG, Quenby S. Heparin for assisted reproduction. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, DOI:
584. Yang XL, Chen F, Yang XY, Du GH, Xu Y. Efficacy of low-molecular-weight heparin on the outcomes of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection pregnancy in non-thrombophilic women: a meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand 2018; 97: 1061–1072
585. Bohlmann MK. Effects and effectiveness of heparin in assisted reproduction. J Reprod Immunol 2011; 90: 82–90
586. Siristatidis CS, Basios G, Pergialiotis V, Vogiatzi P. Aspirin for in vitro fertilisation. Cochrane Database Syst Rev 2016; 11: CD004832
587. Kuroda K, Moriyama A, Tsutsumi R, Hobo R, Motoyama H, Kuribayashi Y, Nojiri S, Maruyama T, Sugiyama R. Impact of low-dose aspirin therapy initiation timing on pregnancy outcomes after frozen-thawed blastocyst transfer. Journal of Reproductive Immunology 2025; 168: 104430
588. Wang L, Huang X, Li X, Lv F, He X, Pan Y, Wang L, Zhang X. Efficacy evaluation of low-dose aspirin in IVF/ICSI patients evidence from 13 RCTs: A systematic review and meta-analysis. Medicine 2017; 96: e7720
589. Brannigan RE, Hermanson L, Kaczmarek J, Kim SK, Kirkby E, Tanrikut C. Updates to Male Infertility: AUA/ASRM Guideline (2024). J Urol 2024; 212: 789–799
590. Rowe P, Comhaire F, Hargreave T, Mahmoud A. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge: Cambridge University Press; 2000
591. World Health Organization, Human Reproduction Programme. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, 6th ed. World Heath Organization (WHO) 2021, DOI:

592. Colpi GM, Francavilla S, Haidl G, Link K, Behre HM, Goulis DG, Krausz C, Giwercman A. European Academy of Andrology guideline Management of oligo-astheno-teratozoospermia. Andrology 2018; 6: 513–524
593. Zitzmann M, Aksglaede L, Corona G, Isidori AM, Juul A, T'Sjoen G, Kliesch S, D'Hauwers K, Toppari J, Słowikowska-Hilczer J, Tüttelmann F, Ferlin A. European academy of andrology guidelines on Klinefelter Syndrome Endorsing Organization: European Society of Endocrinology. Andrology 2021; 9: 145–167
594. Salonia A, Capogrosso P, Boeri L, Cocci A, Corona G, Dinkelman-Smit M, Falcone M, Jensen C, Gül M, Kalkanli A, Kadioğlu A, Martinez-Salamanca J, Morgado L, Russo G, Serefoğlu E, Verze P, Minhas S. EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health. European Association of Urology 2025, DOI:
595. Bundesärztekammer. Richtlinie zur Entnahme und Übertragung von menschlichen Keimzellen oder Keimzellgewebe im Rahmen der assistierten Reproduktion, umschriebene Fortschreibung 2022. Deutsches Ärzteblatt 2022, DOI: 10.3238/arztebl.2022.Rili_assReproduktion_2022
596. Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“). Gemeinsamer Bundesausschuss 2022, DOI:
597. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Deutsches Ärzteblatt 2023, DOI:
598. Nieschlag E, Pock T, Hellenkemper B. Externe Qualitätskontrolle der Deutschen Gesellschaft für Andrologie (QuaDeGA): Die ersten 20 Jahre // Extern quality control of the German Society for Andrology (QuaDeGA): The first 20 years. J Reproduktionsmed Endokrinol 2022; 19: 190–193
599. Schuppe H-C, Köhn F-M, Steger K. Andrologie in der interdisziplinären Reproduktionsmedizin. DOI:
600. Radmayr C, Bogaert G, Bujons A, Burgu B, Castagnetti M, t' Hoen L, O'Kelly F, Pakkasjäryi N, Quaedackers J, Rawashdeh Y, Silay M. EAU Guidelines on Pediatric Urology. European Association of Urology 2025, DOI:
601. Hildorf S, Clasen-Linde E, Cortes D, Fossum M, Thorup J. Fertility Potential is Compromised in 20% to 25% of Boys with Nonsyndromic Cryptorchidism despite Orchiopexy within the First Year of Life. J Urol 2020; 203: 832–840
602. Service CA, Puri D, Al Azzawi S, Hsieh TC, Patel DP. The impact of obesity and metabolic health on male fertility: a systematic review. Fertil Steril 2023; 120: 1098–1111
603. Campbell JM, Lane M, Owens JA, Bakos HW. Paternal obesity negatively affects male fertility and assisted reproduction outcomes: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2015; 31: 593–604
604. Leisegang K, Sengupta P, Agarwal A, Henkel R. Obesity and male infertility: Mechanisms and management. Andrologia 2021; 53: e13617
605. Santi D, Greco C, Barbonetti A, Simoni M, Maggi M, Corona G. Weight Loss as Therapeutic Option to Restore Fertility in Obese Men: A Meta-Analytic Study. World J Mens Health 2025; 43: 333–343
606. Barratt CLR, Björndahl L, De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, Oates RD, van der Poel S, St John B, Sigman M, Sokol R, Tournaye H. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. Hum Reprod Update 2017; 23: 660–680
607. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Tobacco or marijuana use and infertility: a committee opinion. Fertil Steril 2024; 121: 589–603
608. Holmboe SA, Priskorn L, Jensen TK, Skakkebaek NE, Andersson AM, Jørgensen N. Use of e-cigarettes associated with lower sperm counts in a cross-sectional study of young men from the general population. Hum Reprod 2020; 35: 1693–1701
609. Kimblad A, Ollvik G, Lindh CH, Axelsson J. Decreased sperm counts in Swedish users of oral tobacco. Andrology 2022; 10: 1181–1188
610. Amor H, Hammadeh ME, Mohd I, Jankowski PM. Impact of heavy alcohol consumption and cigarette smoking on sperm DNA integrity. Andrologia 2022; 54: e14434

611. Zitzmann M, Nieschlag E. Rauchende Männer - ein Fertilitätsrisiko. J Reproduktionsmed Endokrinol 2004; 1: 9–12
612. Zini A, Boman JM, Belzile E, Ciampi A. Sperm DNA damage is associated with an increased risk of pregnancy loss after IVF and ICSI: systematic review and meta-analysis. Human reproduction 2008; 23: 2663–2668
613. Genchi VA, Cignarelli A, Sansone A, Yannas D, Dalla Valentina L, Renda Livraghi D, Spaggiari G, Santi D. Understanding the Role of Alcohol in Metabolic Dysfunction and Male Infertility. Metabolites 2024; 14
614. Ricci E, Al Beitawi S, Cipriani S, Candiani M, Chiaffarino F, Vigano P, Noli S, Parazzini F. Semen quality and alcohol intake: a systematic review and meta-analysis. Reprod Biomed Online 2017; 34: 38–47
615. Karavani G, Bobrowski A, Lajkosz K, Lau S, Lo KC, Grober ED, Krakowsky Y, Jarvi K. Temporal Trends in Semen Quality, Hormone Levels, and Substance Use Among Infertile Men in Pre- and Post-Cannabis Legalization Eras in Canada. Cannabis Cannabinoid Res 2024; 9: e1588–e1596
616. Zufferey F, et al. Gonadotropin axis and semen quality in young Swiss men after cannabis consumption: Effect of chronicity and modulation by cannabidiol. . Andrology 2024; 12(1): 56–67
617. Pacey AA, Povey AC, Clyma JA, McNamee R, Moore HD, Baillie H, Cherry NM. Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. Human Reproduction 2014; 29: 1629–1636
618. Gundersen TD, Jørgensen N, Andersson A-M, Bang AK, Nordkap L, Skakkebæk NE, Priskorn L, Juul A, Jensen TK. Association Between Use of Marijuana and Male Reproductive Hormones and Semen Quality: A Study Among 1,215 Healthy Young Men. American Journal of Epidemiology 2015; 182: 473–481
619. Corona G, Rastrelli G, Marchiani S, Filippi S, Morelli A, Sarchielli E, Sforza A, Vignozzi L, Maggi M. Consequences of Anabolic-Androgenic Steroid Abuse in Males; Sexual and Reproductive Perspective. World J Mens Health 2022; 40: 165–178
620. Mulawkar PM, Maheshwari PN, Gauhar V, Agrawal SG, Mohammed TO, Singh AG, Tak GR, Shah US, Shukla DP, Mamankar D. Use of Anabolic-Androgenic Steroids and Male Fertility: A Systematic Review and Meta-analysis. J Hum Reprod Sci 2023; 16: 268–285
621. Al Hashimi M, Pinggera GM, Shah R, Agarwal A. Clinician's guide to the management of azoospermia induced by exogenous testosterone or anabolic-androgenic steroids. Asian J Androl 2025, DOI: 10.4103/aja2024104
622. Krause W. Drugs compromising male sexual health. 1. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer Verlag; 2008
623. Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, Perrin J. The impact of drugs on male fertility: a review. Andrology 2017; 5: 640–663
624. Jung A, Schuppe HC. Influence of genital heat stress on semen quality in humans. Andrologia 2007; 39: 203–215
625. McKinnon CJ, Joglekar DJ, Hatch EE, Rothman KJ, Wesselink AK, Willis MD, Wang TR, Mikkelsen EM, Eisenberg ML, Wise LA. Male personal heat exposures and fecundability: A preconception cohort study. Andrology 2022; 10: 1511–1521
626. Rao M, Zhao XL, Yang J, Hu SF, Lei H, Xia W, Zhu CH. Effect of transient scrotal hyperthermia on sperm parameters, seminal plasma biochemical markers, and oxidative stress in men. Asian J Androl 2015; 17: 668–675
627. Garolla A, Torino M, Sartini B, Cosci I, Patassini C, Carraro U, Foresta C. Seminal and molecular evidence that sauna exposure affects human spermatogenesis. Human Reproduction 2013; 28: 877–885
628. Kenny R, Evelynne Johnson E, Adesanya AM, Richmond C, Beyer F, Calderon C, Rankin J, Pearce MS, Toledano M, Craig D, Pearson F. The effects of radiofrequency exposure on male fertility: A systematic review of human observational studies with dose-response meta-analysis. Environ Int 2024; 190: 108817
629. Köhn FM, Schuppe HC. [Life style and male fertility]. MMW Fortschr Med 2017; 159: 50–54

630. Salas-Huetos A, Bulló M, Salas-Salvadó J. Dietary patterns, foods and nutrients in male fertility parameters and fecundability: a systematic review of observational studies. Human Reproduction Update 2017; 23: 371–389
631. Samimisedeh P, Afshar EJ, Ejtahed HS, Qorbani M. The impact of vegetarian diet on sperm quality, sex hormone levels and fertility: a systematic review and meta-analysis. J Hum Nutr Diet 2024; 37: 57–78
632. Cao LL, Chang JJ, Wang SJ, Li YH, Yuan MY, Wang GF, Su PY. The effect of healthy dietary patterns on male semen quality: a systematic review and meta-analysis. Asian J Androl 2022; 24: 549–557
633. Zitzmann M, Schubert M, Sansone A, Kliesch S. Spontaneous alterations in semen parameters are associated with age, accessory gland function and the FSHB c.-211G>T variant. Andrology 2023; 11: 1386–1397
634. Bier S, Wolff A, Zitzmann M, Kliesch S. Normozoospermic men in infertile couples: Potential benefit of early medical diagnostic procedures. Andrology 2025, DOI: 10.1111/andr.70035
635. Lotti F, Maggi M. Ultrasound of the male genital tract in relation to male reproductive health. Hum Reprod Update 2015; 21: 56–83
636. Bieth E, Hamdi SM, Mieusset R. Genetics of the congenital absence of the vas deferens. Hum Genet 2021; 140: 59–76
637. Pilatz A, Altinkilic B, Köhler E, Marconi M, Weidner W. Color Doppler ultrasound imaging in varicoceles: is the venous diameter sufficient for predicting clinical and subclinical varicocele? World Journal of Urology 2011; 29: 645–650
638. Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU). S3-Leitlinie Diagnostik, Therapie und Nachsorge der Keimzelltumoren des Hodens (043-049OL). Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2019, DOI:
639. Lotti F, Frizza F, Balercia G, Barbonetti A, Behre HM, Calogero AE, Cremers JF, Francavilla F, Isidori AM, Kliesch S, La Vignera S, Lenzi A, Marcou M, Pilatz A, Poolamets O, Punab M, Godoy MFP, Quintian C, Rajmil O, ..., Maggi M. The European Academy of Andrology (EAA) ultrasound study on healthy, fertile men: An overview on male genital tract ultrasound reference ranges. Andrology 2022; 10 Suppl 2: 118–132
640. Schuppe H, Behre H, Köhn F. Das neue WHO-Laborhandbuch zur Ejakulatdiagnostik: Ändern sich Befundinterpretation und Beratung der Patienten? J Reproduktionsmed Endokrinol 2022; 19: 194–199
641. World Health Organisation. WHO-Laborhandbuch zur Untersuchung und Aufarbeitung des menschlichen Ejakulates. 5. Auflage. Deutsche Übersetzung des englischen Originals der World Health Organization von 2010 durch Nieschlag E, Schlatt S, Behre HM, Kliesch S. . Aufl. Heidelberg: Springer Verlag; 2012
642. World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen, Sixth Edition. World Heath Organization (WHO) 2021; Sixth Edition
643. Silva A, Schubert M, Kliesch S, Schlatt S, Ramalho-Santos J, Amaral S. Prevalence and impact of antisperm antibodies on semen quality and male reproductive health aspects: A 10-years retrospective study. Andrology 2025, DOI: 10.1111/andr.70020
644. Kazazi E, Reffelt H, Dieterle S, Trapphoff T. Antispermienantikörper beim Mann in der Kinderwunschbehandlung // Antisperm antibodies in male assisted reproductive treatment. J Reproduktionsmed Endokrinol 2025; 22: 6–15
645. Steger K, Cavalcanti M, Schuppe H. Prognostic markers for competent human spermatozoa: fertilizing capacity and contribution to the embryo. Int J Androl 2011; 34: 513–527
646. Ni K, Spiess AN, Schuppe HC, Steger K. The impact of sperm protamine deficiency and sperm DNA damage on human male fertility: a systematic review and meta-analysis. Andrology 2016; 4: 789–799
647. Vallet-Buisan M, Mecca R, Jones C, Coward K, Yeste M. Contribution of semen to early embryo development: fertilization and beyond. Hum Reprod Update 2023; 29: 395–433

648. Aitken RJ, Lewis SEM. DNA damage in testicular germ cells and spermatozoa. When and how is it induced? How should we measure it? What does it mean? Andrology 2023; 11: 1545–1557
649. Tharakan T, Bettocchi C, Carvalho J, Corona G, Jones TH, Kadioglu A, Salamanca JIM, Serefoglu EC, Verze P, Salonia A, Minhas S, Health EAUWPoMSR. European Association of Urology Guidelines Panel on Male Sexual and Reproductive Health: A Clinical Consultation Guide on the Indications for Performing Sperm DNA Fragmentation Testing in Men with Infertility and Testicular Sperm Extraction in Nonazoospermic Men. Eur Urol Focus 2022; 8: 339–350
650. Young S, Schiffer C, Wagner A, Patz J, Potapenko A, Herrmann L, Nordhoff V, Pock T, Krallmann C, Stallmeyer B, Röpke A, Kierzek M, Biagioni C, Wang T, Haalck L, Deuster D, Hansen JN, Wachten D, Risse B, ..., Strünker T. Human fertilization in vivo and in vitro requires the CatSper channel to initiate sperm hyperactivation. J Clin Invest 2024; 134
651. Nordhoff V, Kliesch S. Das eine unter vielen - Spermienqualität und Möglichkeiten der Selektion. Gynäkologische Endokrinologie 2019; 4: 250–256
652. Schuppe H, Köhn F. Das eingeschränkte Spermiogramm: Ursachen, Diagnostik und Therapieoptionen bei Fertilitätsstörungen des Mannes. Berlin, Heidelberg: Springer; 2025
653. Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, Diemer T, Wagenlehner F, Weidner W. Urogenital Infection as a Risk Factor for Male Infertility. Dtsch Arztebl Int 2017; 114: 339–346
654. Cottell E, Harrison RF, McCaffrey M, Walsh T, Mallon E, Barry-Kinsella C. Are seminal fluid microorganisms of significance or merely contaminants? Fertil Steril 2000; 74: 465–470
655. Virecoulon F, Wallet F, Fruchart-Flamenbaum A, Rigot JM, Peers MC, Mitchell V, Courcol RJ. Bacterial flora of the low male genital tract in patients consulting for infertility. Andrologia 2005; 37: 160–165
656. Boeri L, Pederzoli F, Capogrosso P, Abbate C, Alfano M, Mancini N, Clementi M, Montanari E, Montorsi F, Salonia A. Semen infections in men with primary infertility in the real-life setting. Fertil Steril 2020; 113: 1174–1182
657. Ventimiglia E, Capogrosso P, Boeri L, Cazzaniga W, Matloob R, Pozzi E, Chierigo F, Abbate C, Viganò P, Montorsi F, Salonia A. Leukocytospermia is not an informative predictor of positive semen culture in infertile men: results from a validation study of available guidelines. Hum Reprod Open 2020; 2020: hoaa039
658. Mehta A, Sigman M. Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. Fertility and Sterility 2015; 104: 1074–1081
659. Schubert M, Pérez Lanuza L, Wöste M, Dugas M, Carmona FD, Palomino-Morales RJ, Rassam Y, Heilmann-Heimbach S, Tüttelmann F, Kliesch S, Gromoll J. A GWAS in Idiopathic/Unexplained Infertile Men Detects a Genomic Region Determining Follicle-Stimulating Hormone Levels. J Clin Endocrinol Metab 2022; 107: 2350–2361
660. Simoni M, Nieschlag E. Endokrine Labordiagnostik: Springer; 2022
661. Wang T, Li H, Chen L-P, Yang J, Li M-C, Chen R-B, Lan R-Z, Wang S-G, Liu J-H. Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. Asian Journal of Andrology 2018; 20: 30
662. Caroppo E, Niederberger CS. Follicle-stimulating hormone treatment for male factor infertility. Fertil Steril 2023; 119: 173–179
663. Fietz D, Kliesch S. Andrologie - Biopsie und Histologie des Hodens. Springer Medizin 2022, DOI:
664. McLachlan RI, Rajpert-De Meyts E, Hoei-Hansen CE, de Kretser DM, Skakkebaek NE. Histological evaluation of the human testis--approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. Hum Reprod 2007; 22: 2–16
665. Wyrwoll MJ, van der Heijden GW, Krausz C, Aston KI, Kliesch S, McLachlan R, Ramos L, Conrad DF, O'Bryan MK, Veltman JA, Tüttelmann F. Improved phenotypic classification of male infertility to promote discovery of genetic causes. Nat Rev Urol 2024; 21: 91–101
666. van Casteren NJ, Looijenga LHJ, Dohle GR. Testicular microlithiasis and carcinomain situoverview and proposed clinical guideline. International Journal of Andrology 2009; 32: 279–287

667. Kliesch S, Thomaidis T, Schutte B, Puhse G, Kater B, Roth S, Bergmann M. Update on the diagnostic safety for detection of testicular intraepithelial neoplasia (TIN). APMIS 2003; 111: 70-75
668. Dieckmann KP. Contralateral biopsies in patients with testicular germ-cell tumour--nuisance or new sense? Annals of Oncology 2015; 26: 620-621
669. Kliesch S, Schmidt S, Wilborn D, Aigner C, Albrecht W, Bedke J, Beintker M, Beyersdorff D, Bokemeyer C, Busch J, Classen J, de Wit M, Dieckmann KP, Diemer T, Dieing A, Gockel M, Göckel-Beining B, Hakenberg OW, Heidenreich A, ..., Albers P. Management of Germ Cell Tumours of the Testis in Adult Patients. German Clinical Practice Guideline Part I: Epidemiology, Classification, Diagnosis, Prognosis, Fertility Preservation, and Treatment Recommendations for Localized Stages. Urol Int 2021; 105: 169-180
670. Nieschlag E, Tüttelmann F, Kliesch S, Behre H. Nosologie andrologischer Krankheitsbilder: Springer Reference Medizin; 2023
671. Kliesch S. Rationelle Diagnostik und Therapie des kinderlosen Mannes. Der Urologe 2017; 56: 1116-1128
672. Olesen IA, Andersson AM, Aksglaede L, Skakkebaek NE, Rajpert-de Meyts E, Joergensen N, Juul A. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. Fertil Steril 2017; 107: 74-82 e77
673. Punab M, Poolamets O, Paju P, Vihljajev V, Pomm K, Ladva R, Korrovits P, Laan M. Causes of male infertility: a 9-year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. Hum Reprod 2017; 32: 18-31
674. Tuttelmann F, Ruckert C, Ropke A. Disorders of spermatogenesis: Perspectives for novel genetic diagnostics after 20 years of unchanged routine. Med Genet 2018; 30: 12-20
675. de Ligny W, Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Jordan V, Fleischer K, de Bruin JP, Showell MG. Antioxidants for male subfertility. Cochrane Database Syst Rev 2022; 5: CD007411
676. Muir CA, Zhang T, Jayadev V, Conway AJ, Handelsman DJ. Efficacy of Gonadotropin Treatment for Induction of Spermatogenesis in Men With Pathologic Gonadotropin Deficiency: A Meta-Analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 2025; 102: 167-177
677. Rohayem J, Sinthofen N, Nieschlag E, Kliesch S, Zitzmann M. Causes of hypogonadotropic hypogonadism predict response to gonadotropin substitution in adults. Andrology 2016; 4: 87-94
678. Ramasamy R, Ricci JA, Palermo GD, Gosden LV, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful fertility treatment for Klinefelter's syndrome. J Urol 2009; 182: 1108-1113
679. Tournaye H, Krausz C, Oates RD. Concepts in diagnosis and therapy for male reproductive impairment. Lancet Diabetes Endocrinol 2017; 5: 554-564
680. Haidl G, Haidl F, Allam JP, Schuppe HC. Therapeutic options in male genital tract inflammation. Andrologia 2019; 51: e13207
681. Hadziselimovic F. On the descent of the epididymo-testicular unit, cryptorchidism, and prevention of infertility. Basic and Clinical Andrology 2017; 27
682. Stallmeyer B, Dicke AK, Tüttelmann F. How exome sequencing improves the diagnostics and management of men with non-syndromic infertility. Andrology 2024, DOI: 10.1111/andr.13728
683. Coutton C, Escoffier J, Martinez G, Arnoult C, Ray PF. Teratozoospermia: spotlight on the main genetic actors in the human. Hum Reprod Update 2015; 21: 455-485
684. Haidl G, Schuppe H. Cytomorphological features in semen analysis: Springer; 2025
685. Chansel-Debordeaux L, Dandieu S, Bechoua S, Jimenez C. Reproductive outcome in globozoospermic men: update and prospects. Andrology 2015; 3: 1022-1034
686. Sironen A, Shoemark A, Patel M, Loebinger MR, Mitchison HM. Sperm defects in primary ciliary dyskinesia and related causes of male infertility. Cell Mol Life Sci 2020; 77: 2029-2048
687. Soave A, Kliesch S, Cremer J. Kinderwunsch nach Vasektomie: Refertilisierung oder medizinisch assistierte Reproduktionstechniken? [Desire to have children after vasectomy : Vasectomy reversal or assisted reproductive technology?]. Urologie 2024; 63: 1111-1121

688. Seth I, Gibson D, Bulloch G, Joseph K, Cevik J, Qin KR, Shahbaz S, Rozen WM. Vasovasostomy: A systematic review and meta-analysis comparing macroscopic, microsurgical, and robot-assisted microsurgical techniques. Andrology 2024; 12: 740–767
689. Uvin V, De Brucker S, De Brucker M, Vloeberghs V, Drakopoulos P, Santos-Ribeiro S, Tournaye H. Pregnancy after vasectomy: surgical reversal or assisted reproduction? Hum Reprod 2018; 33: 1218–1227
690. Netto NR, Jr., Esteves SC, Neves PA. Transurethral resection of partially obstructed ejaculatory ducts: seminal parameters and pregnancy outcomes according to the etiology of obstruction. J Urol 1998; 159: 2048–2053
691. Avellino GJ, Lipshultz LI, Sigman M, Hwang K. Transurethral resection of the ejaculatory ducts: etiology of obstruction and surgical treatment options. Fertil Steril 2019; 111: 427–443
692. McBride JA, Kohn TP, Mazur DJ, Lipshultz LI, Coward RM. Sperm retrieval and intracytoplasmic sperm injection outcomes in men with cystic fibrosis disease versus congenital bilateral absence of the vas deferens. Asian J Androl 2021; 23: 140–145
693. Hsiao W, Stahl PJ, Osterberg EC, Nejat E, Palermo GD, Rosenwaks Z, Schlegel PN. Successful Treatment of Postchemotherapy Azoospermia With Microsurgical Testicular Sperm Extraction: The Weill Cornell Experience. Journal of Clinical Oncology 2011; 29: 1607–1611
694. Kliesch S, Neuhaus N, Schlatt S. Cryopreservation of human sperm and testicular germ cell tissue for fertility reserve: Springer Reference Medizin; 2023
695. Rives N, Perdrix A, Hennebicq S, Saias-Magnan J, Melin MC, Berthaut I, Barthelemy C, Daudin M, Szerman E, Bresson JL, Brugnon F, Bujan L. The Semen Quality of 1158 Men With Testicular Cancer at the Time of Cryopreservation: Results of the French National CECOS Network. Journal of Andrology 2012; 33: 1394–1401
696. Rohayem J, Nieschlag E, Zitzmann M, Kliesch S. Testicular function during puberty and young adulthood in patients with Klinefelter's syndrome with and without spermatozoa in seminal fluid. Andrology 2016; 4: 1178–1186
697. Rohayem J, Luberto A, Nieschlag E, Zitzmann M, Kliesch S. Delayed treatment of undescended testes may promote hypogonadism and infertility. Endocrine 2017; 55: 914–924
698. Corona G, Minhas S, Giwercman A, Bettocchi C, Dinkelman-Smit M, Dohle G, Fusco F, Kadioglou A, Kliesch S, Kopa Z, Krausz C, Pelliccione F, Pizzocaro A, Rassweiler J, Verze P, Vignozzi L, Weidner W, Maggi M, Sofikitis N. Sperm recovery and ICSI outcomes in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2019; 25: 733–757
699. Esteves SC, Ramasamy R, Colpi GM, Carvalho JF, Schlegel PN. Sperm retrieval rates by micro-TESE versus conventional TESE in men with non-obstructive azoospermia-the assumption of independence in effect sizes might lead to misleading conclusions. Hum Reprod Update 2020; 26: 603–605
700. Zitzmann M, Behre H, Kliesch S. Gonadotropin treatment in male infertility. Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology 2013; 10: 23–28
701. Tüttelmann F, Werny F, Cooper TG, Kliesch S, Simoni M, Nieschlag E. Clinical experience with azoospermia: aetiology and chances for spermatozoa detection upon biopsy. International Journal of Andrology 2010; 34: 291–298
702. Colpi GM, Colpi EM, Piediferro G, Giacchetta D, Gazzano G, Castiglioni FM, Magli MC, Gianaroli L. Microsurgical TESE versus conventional TESE for ICSI in non-obstructive azoospermia: a randomized controlled study. Reproductive BioMedicine Online 2009; 18: 315–319
703. Zitzmann M, Nordhoff V, von Schönfeld V, Nordsiek-Mengede A, Kliesch S, Schüring AN, Luetjens CM, Kamischke A, Cooper T, Simoni M, Nieschlag E. Elevated follicle-stimulating hormone levels and the chances for azoospermic men to become fathers after retrieval of elongated spermatids from cryopreserved testicular tissue. Fertility and Sterility 2006; 86: 339–347

704. Zhang F, Dai M, Yang X, Cheng Y, Ye L, Huang W, Chen X, Yin T, Sha Y. Predictors of successful salvage microdissection testicular sperm extraction (mTESE) after failed initial TESE in patients with non-obstructive azoospermia: A systematic review and meta-analysis. Andrology 2024; 12: 30–44
705. Amer M, Ateyah A, Hany R, Zohdy W. Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. Hum Reprod 2000; 15: 653–656
706. Ramasamy R, Yagan N, Schlegel PN. Structural and functional changes to the testis after conventional versus microdissection testicular sperm extraction. Urology 2005; 65: 1190–1194
707. Zohdy W, Shah R, Ho CCK, Calik G, Malhotra V, Erkan BK, Duran MB, Tsampoukas G, Radion G, Saleh R, Harraz AM, Kavoussi P, Chung E, Ko E, Boeri L, Kumar N, Cayan S, Rambhatla A, Rajmil O, ..., Agarwal A. Changes in Testosterone Levels Following Surgical Sperm Retrieval in Men with Non-Obstructive Azoospermia: Systematic Review and Meta-Analysis. World J Mens Health 2025; 43: 523–538
708. Behre HM, Kliesch S, Schadel F, Nieschlag E. Clinical relevance of scrotal and transrectal ultrasonography in andrological patients. Int J Androl 1995; 18 Suppl 2: 27–31
709. Agarwal A, Cannarella R, Saleh R, Boitrelle F, Gul M, Toprak T, Salvio G, Arafa M, Russo GI, Harraz AM, Singh R, Garrido N, Hamoda TAA, Rambhatla A, Kavoussi P, Kuroda S, Calik G, Saini P, Ceyhan E, ..., Shah R. Impact of Varicocele Repair on Semen Parameters in Infertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. World J Mens Health 2023; 41: 289–310
710. Kroese ACJ, de Lange NM, Collins J, Evers JLH. Surgery or embolization for varicoceles in subfertile men. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, DOI: 10.1002/14651858.cd000479.pub5
711. Palani A, Cannarella R, Saleh R, Salvio G, Harraz AM, Crafa A, Bahar F, Bocu K, Kumar N, Kothari P, Pinggera GM, Cayan S, Colpi GM, Atmoko W, Shah R, Agarwal A. Impact of Varicocele Repair on Assisted Reproductive Technique Outcomes in Infertile Men: A Systematic Review and Meta-Analysis. World J Mens Health 2025; 43: 344–358
712. Cayan S, Shavakhabov S, Kadioğlu A. Treatment of palpable varicocele in infertile men: a meta-analysis to define the best technique. J Androl 2009; 30: 33–40
713. Esteves S, Miyaoka R, Roque M, Agarwal A. Outcome of varicocele repair in men with nonobstructive azoospermia: systematic review and meta-analysis. Asian Journal of Andrology 2016; 18: 246
714. Jensen S, Ko EY. Varicocele treatment in non-obstructive azoospermia: a systematic review. Arab J Urol 2021; 19: 221–226
715. Rusz A, Pilatz A, Wagenlehner F, Linn T, Diemer T, Schuppe HC, Lohmeyer J, Hossain H, Weidner W. Influence of urogenital infections and inflammation on semen quality and male fertility. World J Urol 2012; 30: 23–30
716. Huang C, Zhu HL, Xu KR, Wang SY, Fan LQ, Zhu WB. Mycoplasma and ureaplasma infection and male infertility: a systematic review and meta-analysis. Andrology 2015; 3: 809–816
717. Calogero AE, Duca Y, Condorelli RA, La Vignera S. Male accessory gland inflammation, infertility, and sexual dysfunctions: a practical approach to diagnosis and therapy. Andrology 2017; 5: 1064–1072
718. Schuppe HC, Meinhardt A, Allam JP, Bergmann M, Weidner W, Haidl G. Chronic orchitis: a neglected cause of male infertility? Andrologia 2008; 40: 84–91
719. Bonkat G, Kranz J, Cai T, Geerlings S, Köves B, Pilatz A, Medina-Polo J, Schneidewind L, Schubert S, Veeratterapillay R, Wagenlehner F. EAU Guidelines on urological infections. European Association of Urology 2025, DOI:
720. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S2k-Leitlinie Sexuell übertragbare Infektionen (STI) - Beratung, Diagnostik, Therapie. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2018, DOI:

721. Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, Johnston CM, Muzny CA, Park I, Reno H, Zenilman JM, Bolan GA. Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. MMWR Recomm Rep 2021; 70: 1–187
722. De Geyter C, De Geyter M, Behre HM, Schneider HP, Nieschlag E. Peroxidase-positive round cells and microorganisms in human semen together with antibiotic treatment adversely influence the outcome of in-vitro fertilization and embryo transfer. Int J Androl 1994; 17: 127–134
723. Samplaski MK, Nangia AK. Adverse effects of common medications on male fertility. Nat Rev Urol 2015; 12: 401–413
724. Gambera L, Serafini F, Morgante G, Focarelli R, De Leo V, Piomboni P. Sperm quality and pregnancy rate after COX-2 inhibitor therapy of infertile males with abacterial leukocytospermia. Hum Reprod 2007; 22: 1047–1051
725. Lackner JE, Herwig R, Schmidbauer J, Schatzl G, Kratzik C, Marberger M. Correlation of leukocytospermia with clinical infection and the positive effect of antiinflammatory treatment on semen quality. Fertil Steril 2006; 86: 601–605
726. Velez D, Ohlander S, Niederberger C. Pyospermia: background and controversies. F S Rep 2021; 2: 2–6
727. Le Tortorec A, Matusali G, Mahe D, Aubry F, Mazaud-Guittot S, Houzet L, Dejucq-Rainsford N. From Ancient to Emerging Infections: The Odyssey of Viruses in the Male Genital Tract. Physiol Rev 2020; 100: 1349–1414
728. Teixeira TA, Oliveira YC, Bernardes FS, Kallas EG, Duarte-Neto AN, Esteves SC, Drevet JR, Hallak J. Viral infections and implications for male reproductive health. Asian J Androl 2021; 23: 335–347
729. Moreno-Sepulveda J, Rajmil O. Seminal human papillomavirus infection and reproduction: a systematic review and meta-analysis. Andrology 2021; 9: 478–502
730. Stigliani S, Coppo E, Bonaffini M, Maccarini E, Bovis F, Casciano I, Massarotti C, Sozzi F, Marchese A, Scaruffi P, Anserini P. Effect of human papillomavirus infection on semen quality and assisted reproductive technology outcomes: a prospective observational cohort study. BMC Med 2025; 23: 310
731. Weberschock T, Schmidt-Chanasit J, Ochsendorf F, Allam J, Köhn F. Das Zikavirus in der andrologischen Beratung. J Reproduktionsmed Endokrinol_Online 2018; 15: 1–5
732. ESHRE Guideline Group on Viral infection/disease, Mocanu E, Drakeley A, Kupka MS, Lara-Molina EE, Le Clef N, Ombelet W, Patrat C, Pennings G, Semprini AE, Tilleman K, Tognon M, Tonch N, Woodward B. ESHRE guideline: medically assisted reproduction in patients with a viral infection/disease. Hum Reprod Open 2021; 2021: hoab037
733. Marconi M, Pilatz A, Wagenlehner F, Diemer T, Weidner W. Are Antisperm Antibodies Really Associated with Proven Chronic Inflammatory and Infectious Diseases of the Male Reproductive Tract? European Urology 2009; 56: 708–715
734. Krause W. S1 Leitlinie Immunologische Infertilität 013/40. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) 2012, DOI:
735. Taiyeb AM, Ridha-Albarzanchi MT, Taiyeb SM, Kanan ZA, Alatrakchi SK, Kjelland ME, Muhsen-Alanssari SA. Improvement in pregnancy outcomes in couples with immunologically male infertility undergoing prednisolone treatment and conventional in vitro fertilization preceded by sperm penetration assay: a randomized controlled trial. Endocrine 2017; 58: 448–457
736. Soave A, Kliesch S. Störung der Erektion, Kohabitation und Ejakulation. Berlin, Heidelberg: Springer; 2023
737. Ibrahim E, Lynne CM, Brackett NL. Male fertility following spinal cord injury: an update. Andrology 2016; 4: 13–26
738. Lu S, Zhao Y, Hu J, Li X, Zhang H, You L, Chen Z-j. Combined use of phosphodiesterase-5 inhibitors and selective serotonin reuptake inhibitors for temporary ejaculation failure in couple undergoing assisted reproductive technologies. Fertility and Sterility 2009; 91: 1806–1808
739. Medicine PCotASfR. The clinical utility of sperm DNA integrity testing: a guideline. Fertil Steril 2013; 99: 673–677

740. A Z-C, Yang Y, Zhang S-Z, Zhang W, Lin L. Chromosomal Abnormality and Y Chromosome Microdeletion in Chinese Patients with Azoospermia or Severe Oligozoo-spermia. Acta Genetica Sinica 2006; 33: 111–116
741. Giwercman A, Lindstedt L, Larsson M, Bungum M, Spano M, Levine RJ, Rylander L. Sperm chromatin structure assay as an independent predictor of fertility in vivo: a case-control study. Int J Androl 2010; 33: e221–227
742. Simon L, Lutton D, McManus J, Lewis SEM. Sperm DNA damage measured by the alkaline Comet assay as an independent predictor of male infertility and in vitro fertilization success. Fertility and Sterility 2011; 95: 652–657
743. De Sutter P, Stadhouders R, Dutré M, Gerris J, Dhont M. Prevalence of chromosomal abnormalities and timing of karyotype analysis in patients with recurrent implantation failure (RIF) following assisted reproduction. Facts Views Vis Obgyn 2012; 4: 59–65
744. Simon L, Aston KI, Emery BR, Hotaling J, Carrell DT. Sperm DNA damage output parameters measured by the alkaline Comet assay and their importance. Andrologia 2017; 49
745. Oleszczuk K, Augustinsson L, Bayat N, Giwercman A, Bungum M. Prevalence of high DNA fragmentation index in male partners of unexplained infertile couples. Andrology 2013; 1: 357–360
746. Agarwal A, Majzoub A, Esteves SC, Ko E, Ramasamy R, Zini A. Clinical utility of sperm DNA fragmentation testing: practice recommendations based on clinical scenarios. Translational Andrology and Urology 2016; 5: 935–950
747. Gorczyca W, Gong J, Darzynkiewicz Z. Detection of DNA strand breaks in individual apoptotic cells by the in situ terminal deoxynucleotidyl transferase and nick translation assays. Cancer Res 1993; 53: 1945–1951
748. Singh NP, McCoy MT, Tice RR, Schneider EL. A simple technique for quantitation of low levels of DNA damage in individual cells. Experimental Cell Research 1988; 175: 184–191
749. Fernández JL, Muriel L, Rivero MT, Goyanes V, Vazquez R, Alvarez JG. The sperm chromatin dispersion test: a simple method for the determination of sperm DNA fragmentation. J Androl 2003; 24: 59–66
750. Manicardi GC, Bianchi PG, Pantano S, Azzoni P, Bizzaro D, Bianchi U, Sakkas D. Presence of Endogenous Nicks in DNA of Ejaculated Human Spermatozoa and its Relationship to Chromomycin A3 Accessibility1. Biology of Reproduction 1995; 52: 864–867
751. Shamsi MB, Imam SN, Dada R. Sperm DNA integrity assays: diagnostic and prognostic challenges and implications in management of infertility. Journal of assisted reproduction and genetics 2011; 28: 1073–1085
752. Chohan KR. Comparison of Chromatin Assays for DNA Fragmentation Evaluation in Human Sperm. Journal of Andrology 2006; 27: 53–59
753. Lewis SEM, John Aitken R, Conner SJ, Iuliis GD, Evenson DP, Henkel R, Giwercman A, Gharagozloo P. The impact of sperm DNA damage in assisted conception and beyond: recent advances in diagnosis and treatment. Reproductive BioMedicine Online 2013; 27: 325–337
754. Simon L, Zini A, Dyachenko A, Ciampi A, Carrell DT. A systematic review and meta-analysis to determine the effect of sperm DNA damage on. Asian J Androl 2017; 19: 80–90
755. Zhao J, Zhang Q, Wang Y, Li Y. Whether sperm deoxyribonucleic acid fragmentation has an effect on pregnancy and miscarriage after in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. Fertility and Sterility 2014; 102: 998–1005.e1008
756. Björndahl L, Kvist U. Sequence of ejaculation affects the spermatozoon as a carrier and its message. Reproductive BioMedicine Online 2003; 7: 440–448
757. Overstreet JW, Coats C, Katz DF, Hanson FW. The Importance of Seminal Plasma for Sperm Penetration of Human Cervical Mucus**Supported in part by National Institutes of Health Grant HD12971. Fertility and Sterility 1980; 34: 569–572
758. Henkel R. Sperm preparation: state-of-the-art--physiological aspects and application of advanced sperm preparation methods. Asian J Androl 2012; 14: 260–269
759. WHO. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. UK: Cambridge University Press 2010, DOI:

760. van der Westerlaken L, Naaktgeboren N, Verburg H, Dieben S, Helmerhorst FM. Conventional in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in patients with borderline semen: a randomized study using sibling oocytes. Fertility and Sterility 2006; 85: 395–400
761. Wiser A, Ghetler Y, Gonen O, Piura E, Berkovits A, Itskovich A, Rom T, Shulman A. Re-evaluation of post-wash sperm is a helpful tool in the decision to perform in vitro fertilisation or intracytoplasmic sperm injection. Andrologia 2012; 44: 73–77
762. Inaba K, Mizuno K. Sperm dysfunction and ciliopathy. Reproductive Medicine and Biology 2015; 15: 77–94
763. Ortega C, Verheyen G, Raick D, Camus M, Devroey P, Tournaye H. Absolute asthenozoospermia and ICSI: what are the options? Human Reproduction Update 2011; 17: 684–692
764. Nijs M, Vanderzwalmen P, Vandamme B, Segal-Bertin G, Lejeune B, Segal L, van Roosendaal E, Schoysman R. Fertilizing ability of immotile spermatozoa after intracytoplasmic sperm injection. Hum Reprod 1996; 11: 2180–2185
765. Shulman A. In-vitro fertilization treatment for severe male factor: the fertilization potential of immotile spermatozoa obtained by testicular extraction. Human Reproduction 1999; 14: 749–752
766. Nordhoff V, Schüring AN, Krallmann C, Zitzmann M, Schlatt S, Kiesel L, Kliesch S. Optimizing TESE-ICSI by laser-assisted selection of immotile spermatozoa and polarization microscopy for selection of oocytes. Andrology 2013; 1: 67–74
767. Stalf T, Mehnert C, Hajimohammad A, Manolopoulos K, Shen Y, Schuppe HC, Diemer T, Schill WB, Weidner W, Tinneberg HR. Influence of motility and vitality in intracytoplasmic sperm injection with ejaculated and testicular sperm. Andrologia 2005; 37: 125–130
768. Nordhoff V. How to select immotile but viable spermatozoa on the day of intracytoplasmic sperm injection? An embryologist's view. Andrology 2015; 3: 156–162
769. Esteves S, Varghese A. Laboratory handling of epididymal and testicular spermatozoa: What can be done to improve sperm injections outcome. Journal of Human Reproductive Sciences 2012; 5: 233
770. Ved S, Montag M, Schmutzler A, Prietl G, Haidl G, van der Ven H. Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection of immotile spermatozoa selected by the hypo-osmotic swelling-test: a case report. Andrologia 1997; 29: 241–242
771. Liu J, Tsai Y-L, Katz E, Compton G, Garcia JE, Baramki TA. High fertilization rate obtained after intracytoplasmic sperm injection with 100% nonmotile spermatozoa selected by using a simple modified hypo-osmotic swelling test. Fertility and Sterility 1997; 68: 373–375
772. Sallam HN, Farrag A, Agameya A-F, El-Garem Y, Ezzeldin F. The use of the modified hypo-osmotic swelling test for the selection of immotile testicular spermatozoa in patients treated with ICSI: a randomized controlled study. Human Reproduction 2005; 20: 3435–3440
773. Westlander G. Different fertilization rates between immotile testicular spermatozoa and immotile ejaculated spermatozoa for ICSI in men with Kartagener's syndrome: case reports. Human Reproduction 2003; 18: 1286–1288
774. Ebner T, Maurer M, Oppelt P, Mayer RB, Duba HC, Costamoling W, Shebl O. Healthy twin live-birth after ionophore treatment in a case of theophylline-resistant Kartagener syndrome. Journal of assisted reproduction and genetics 2015; 32: 873–877
775. Nassar A. Modulation of sperm tail protein tyrosine phosphorylation by pentoxifylline and its correlation with hyperactivated motility. Fertility and Sterility 1999; 71: 919–923
776. Kovacic B. Clinical Use of Pentoxifylline for Activation of Immotile Testicular Sperm Before ICSI in Patients With Azoospermia. Journal of Andrology 2006; 27: 45–52
777. Yildirim G, Ficicioglu C, Akcin O, Attar R, Tecellioglu N, Yencilek F. Can pentoxifylline improve the sperm motion and ICSI success in the primary ciliary dyskinesia? Arch Gynecol Obstet 2009; 279: 213–215
778. Soares JB, Glina S, Antunes Jr N, Wonchockier R, Galuppo AG, Mizrahi FE. Sperm tail flexibility test: a simple test for selecting viable spermatozoa for intracytoplasmic sperm

injection from semen samples without motile spermatozoa. Revista do Hospital das Clínicas 2003; 58: 250–253

779. de Oliveira NM. Pregnancy with frozen-thawed and fresh testicular biopsy after motile and immotile sperm microinjection, using the mechanical touch technique to assess viability. Human Reproduction 2004; 19: 262–265
780. Aktan TM, Montag M, Duman S, Gorkemli H, Rink K, Yurdakul T. Use of a laser to detect viable but immotile spermatozoa. Andrologia 2004; 36: 366–369
781. Gerber PA, Kruse R, Hirchenhain J, Krüssel J-S, Neumann NJ. Pregnancy after laser-assisted selection of viable spermatozoa before intracytoplasmatic sperm injection in a couple with male primary cilia dyskinesia. Fertility and Sterility 2008; 89: 1826.e1829–1826.e1812
782. Ren D, Navarro B, Perez G, Jackson AC, Hsu S, Shi Q, Tilly JL, Clapham DE. A sperm ion channel required for sperm motility and male fertility. Nature 2001; 413: 603–609
783. Qi H, Moran MM, Navarro B, Chong JA, Krapivinsky G, Krapivinsky L, Kirichok Y, Ramsey IS, Quill TA, Clapham DE. All four CatSper ion channel proteins are required for male fertility and sperm cell hyperactivated motility. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 1219–1223
784. Wang H, McGoldrick LL, Chung JJ. Sperm ion channels and transporters in male fertility and infertility. Nat Rev Urol 2021; 18: 46–66
785. Lishko PV, Botchkina IL, Kirichok Y. Progesterone activates the principal Ca2+ channel of human sperm. Nature 2011; 471: 387–391
786. Strunker T, Goodwin N, Brenker C, Kashikar ND, Weyand I, Seifert R, Kaupp UB. The CatSper channel mediates progesterone-induced Ca2+ influx in human sperm. Nature 2011; 471: 382–386
787. Avenarius MR, Hildebrand MS, Zhang Y, Meyer NC, Smith LL, Kahrizi K, Najmabadi H, Smith RJ. Human male infertility caused by mutations in the CATSPER1 channel protein. Am J Hum Genet 2009; 84: 505–510
788. Avidan N, Tamary H, Dgany O, Cattan D, Pariente A, Thulliez M, Borot N, Moati L, Barthelme A, Shalmon L, Krasnov T, Ben-Asher E, Olender T, Khen M, Yaniv I, Zaizov R, Shalev H, Delaunay J, Fellous M, ..., Beckmann JS. CATSPER2, a human autosomal nonsyndromic male infertility gene. Eur J Hum Genet 2003; 11: 497–502
789. Zhang Y, Malekpour M, Al-Madani N, Kahrizi K, Zanganeh M, Lohr NJ, Mohseni M, Mojahedi F, Daneshi A, Najmabadi H, Smith RJ. Sensorineural deafness and male infertility: a contiguous gene deletion syndrome. J Med Genet 2007; 44: 233–240
790. Smith JF, Syritsyna O, Fellous M, Serres C, Mannowetz N, Kirichok Y, Lishko PV. Disruption of the principal, progesterone-activated sperm Ca2+ channel in a CatSper2-deficient infertile patient. Proc Natl Acad Sci U S A 2013; 110: 6823–6828
791. Williams HL, Mansell S, Alasmari W, Brown SG, Wilson SM, Sutton KA, Miller MR, Lishko PV, Barratt CL, Publicover SJ, Martins da Silva S. Specific loss of CatSper function is sufficient to compromise fertilizing capacity of human spermatozoa. Hum Reprod 2015; 30: 2737–2746
792. Luo T, Chen HY, Zou QX, Wang T, Cheng YM, Wang HF, Wang F, Jin ZL, Chen Y, Weng SQ, Zeng XH. A novel copy number variation in CATSPER2 causes idiopathic male infertility with normal semen parameters. Hum Reprod 2019; 34: 414–423
793. Brown SG, Miller MR, Lishko PV, Lester DH, Publicover SJ, Barratt CLR, Martins Da Silva S. Homozygous in-frame deletion in CATSPERE in a man producing spermatozoa with loss of CatSper function and compromised fertilizing capacity. Hum Reprod 2018; 33: 1812–1816
794. Wang J, Tang H, Zou Q, Zheng A, Li H, Yang S, Xiang J. Patient with CATSPER3 mutations-related failure of sperm acrosome reaction with successful pregnancy outcome from intracytoplasmic sperm injection (ICSI). Mol Genet Genomic Med 2021; 9: e1579
795. Guignard S, Guillaume C, Tornero L, Moreau J, Carles M, Isus F, Huyghe E, Ravel C, Vergnolle N, Deraison C, Bonnart C, Gatimel N. Involvement of CATSPER 2 mutation in a familial context of unexplained infertility and fertilization failure associated with hearing loss: a case report. F S Rep 2024; 5: 114–122

796. Hildebrand MS, Avenarius MR, Fellous M, Zhang Y, Meyer NC, Auer J, Serres C, Kahrizi K, Najmabadi H, Beckmann JS, Smith RJ. Genetic male infertility and mutation of CATSPER ion channels. Eur J Hum Genet 2010; 18: 1178–1184
797. Krausz C, Navarro-Costa P, Wilke M, Tüttelmann F. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: State of the art 2023. Andrology 2024; 12: 487–504
798. Stouffs K, Vloeberghs V, Gheldof A, Tournaye H, Seneca S. Are AZFb deletions always incompatible with sperm production? Andrology 2017; 5: 691–694
799. Tüttelmann F, Gromoll J, Kliesch S. Genetik der männlichen Infertilität. Urologe 2008; 47: 1561–1567
800. Gekas J, Thepot F, Turleau C, Siffroi JP, Dadoune JP, Briault S, Rio M, Bourouillou G, Carré-Pigeon F, Wasels R, Benzacken B. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men. Hum Reprod 2001; 16: 82–90
801. Dul EC, van Ravenswaaij-Arts CM, Groen H, van Echten-Arends J, Land JA. Who should be screened for chromosomal abnormalities before ICSI treatment? Hum Reprod 2010; 25: 2673–2677
802. Donker RB, Vloeberghs V, Groen H, Tournaye H, van Ravenswaaij-Arts CMA, Land JA. Chromosomal abnormalities in 1663 infertile men with azoospermia: the clinical consequences. Hum Reprod 2017; 32: 2574–2580
803. Harper JC, Aittomäki K, Borry P, Cornel MC, de Wert G, Dondorp W, Geraedts J, Gianaroli L, Ketterson K, Liebaers I, Lundin K, Mertes H, Morris M, Pennings G, Sermon K, Spits C, Soini S, van Montfoort APA, Veiga A, ..., Macek M, Jr. Recent developments in genetics and medically assisted reproduction: from research to clinical applications. Eur J Hum Genet 2018; 26: 12–33
804. Houston BJ, Riera-Escamilla A, Wyrwoll MJ, Salas-Huetos A, Xavier MJ, Nagirnaja L, Friedrich C, Conrad DF, Aston KI, Krausz C, Tüttelmann F, O'Bryan MK, Veltman JA, Oud MS. A systematic review of the validated monogenic causes of human male infertility: 2020 update and a discussion of emerging gene-disease relationships. Hum Reprod Update 2021; 28: 15–29
805. Stallmeyer B, Bühlmann C, Stakaitis R, Dicke AK, Ghieh F, Meier L, Zoch A, MacKenzie MacLeod D, Steingröver J, Okutman Ö, Fietz D, Pilatz A, Riera-Escamilla A, Xavier MJ, Ruckert C, Di Persio S, Neuhaus N, Gurbuz AS, Şalvarci A, ..., Tüttelmann F. Inherited defects of piRNA biogenesis cause transposon de-repression, impaired spermatogenesis, and human male infertility. Nat Commun 2024; 15: 6637
806. Wyrwoll MJ, Köckerling N, Vockel M, Dicke AK, Rotte N, Pohl E, Emich J, Wöste M, Ruckert C, Wabschke R, Seggewiss J, Ledig S, Tewes AC, Stratis Y, Cremers JF, Wistuba J, Krallmann C, Kliesch S, Röpke A, ..., Tüttelmann F. Genetic Architecture of Azoospermia-Time to Advance the Standard of Care. Eur Urol 2023; 83: 452–462
807. Rudnik-Schoneborn S, Messner M, Vockel M, Wirleitner B, Pinggera GM, Witsch-Baumgartner M, Murtinger M, Kliesch S, Swoboda M, Sanger N, Zschocke J, Tuttelmann F. Andrological findings in infertile men with two (biallelic) CFTR mutations: results of a multicentre study in Germany and Austria comprising 71 patients. Hum Reprod 2021; 36: 551–559
808. Patat O, Pagin A, Siegfried A, Mitchell V, Chassaing N, Faguer S, Monteil L, Gaston V, Bujan L, Courtade-Saïdi M, Marcelli F, Lalau G, Rigot JM, Mieusset R, Bieth E. Truncating Mutations in the Adhesion G Protein-Coupled Receptor G2 Gene ADGRG2 Cause an X-Linked Congenital Bilateral Absence of Vas Deferens. Am J Hum Genet 2016; 99: 437–442
809. Tüttelmann F, Gromoll J. Novel genetic aspects of Klinefelter's syndrome. Mol Hum Reprod 2010; 16: 386–395
810. Nieschlag E. Klinefelter syndrome: the commonest form of hypogonadism, but often overlooked or untreated. Dtsch Arztebl Int 2013; 110: 347–353
811. Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, Garolla A, Pelliccione F, Vignozzi L, Ferlin A, Foresta C, Jannini EA, Maggi M, Lenzi A, Pasquali D, Francavilla S. Sperm recovery and ICSI

outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update 2017; 23: 265–275

812. Bonomi M, Vezzoli V, Krausz C, Guizzardi F, Vezzani S, Simoni M, Bassi I, Duminuco P, Di Iorgi N, Giavoli C, Pizzocaro A, Russo G, Moro M, Fatti L, Ferlin A, Mazzanti L, Zatelli MC, Cannavo S, Isidori AM, ..., Italian Network on Central H. Characteristics of a nationwide cohort of patients presenting with isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH). Eur J Endocrinol 2018; 178: 23–32
813. Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, de Roux N, Dodé C, Dunkel L, Dwyer AA, Giacobini P, Hardelin JP, Juul A, Maghnie M, Pitteloud N, Prevot V, Raivio T, Tena-Sempere M, Quinton R, Young J. Expert consensus document: European Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism--pathogenesis, diagnosis and treatment. Nat Rev Endocrinol 2015; 11: 547–564
814. Qin Y, Jiao X, Simpson JL, Chen ZJ. Genetics of primary ovarian insufficiency: new developments and opportunities. Hum Reprod Update 2015; 21: 787–808
815. Calanchini M, Aye CYL, Orchard E, Baker K, Child T, Fabbri A, Mackillop L, Turner HE. Fertility issues and pregnancy outcomes in Turner syndrome. Fertil Steril 2020; 114: 144–154
816. Gravholt CH, Andersen NH, Christin-Maitre S, Davis SM, Duijnhouwer A, Gawlik A, Maciel-Guerra AT, Gutmark-Little I, Fleischer K, Hong D, Klein KO, Prakash SK, Shankar RK, Sandberg DE, Sas TCJ, Skakkebæk A, Stochholm K, van der Velden JA, Backeljauw PF. Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome. Eur J Endocrinol 2024; 190: G53–g151
817. Pasquino AM, Passeri F, Pucarelli I, Segni M, Municchi G. Spontaneous pubertal development in Turner's syndrome. Italian Study Group for Turner's Syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1810–1813
818. Homer L, Le Martelot MT, Morel F, Amice V, Kerlan V, Collet M, De Braekeleer M. 45,X/46,XX mosaicism below 30% of aneuploidy: clinical implications in adult women from a reproductive medicine unit. Eur J Endocrinol 2010; 162: 617–623
819. Alvaro Mercadal B, Imbert R, Demeestere I, Englert Y, Delbaere A. Pregnancy outcome after oocyte donation in patients with Turner's syndrome and partial X monosomy. Hum Reprod 2011; 26: 2061–2068
820. Tartaglia NR, Howell S, Sutherland A, Wilson R, Wilson L. A review of trisomy X (47,XXX). Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 8
821. Bagni C, Tassone F, Neri G, Hagerman R. Fragile X syndrome: causes, diagnosis, mechanisms, and therapeutics. J Clin Invest 2012; 122: 4314–4322
822. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med 2009; 360: 606–614
823. Van Der Kelen A, Okutman Ö, Javey E, Serdarogullari M, Janssens C, Ghosh MS, Dequeker BJH, Perold F, Kastner C, Kieffer E, Segers I, Gheldof A, Hes FJ, Sermon K, Verpoest W, Viville S. A systematic review and evidence assessment of monogenic gene-disease relationships in human female infertility and differences in sex development. Hum Reprod Update 2023; 29: 218–232
824. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. Hum Genet 2021; 140: 77–111
825. Dörr HG, Binder G, Reisch N, Gembruch U, Oppelt PG, Wieacker P, Kratzsch J. Experts' Opinion on the Prenatal Therapy of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency - Guideline of DGKED in cooperation with DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 174/013, July 2015). Geburtshilfe Frauenheilkd 2015; 75: 1232–1238
826. Riccaboni A, Lalatta F, Caliari I, Bonetti S, Somigliana E, Ragni G. Genetic screening in 2,710 infertile candidate couples for assisted reproductive techniques: results of application of Italian guidelines for the appropriate use of genetic tests. Fertil Steril 2008; 89: 800–808
827. Schlegel PN, Sigman M, Collura B, De Jonge CJ, Eisenberg ML, Lamb DJ, Mulhall JP, Niederberger C, Sandlow JI, Sokol RZ, Spandorfer SD, Tanrikut C, Treadwell JR, Oristaglio

JT, Zini A. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part I. Fertil Steril 2021; 115: 54-61

828. Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, Capogrosso P, Carvalho J, Cilesiz NC, Cocci A, Corona G, Dimitropoulos K, Gül M. European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility. European urology 2021; 80: 603-620

829. Palomba S, Viganò P, Chamayou S, Donarelli Z, Costantini MP, Marci R, Piomboni P, Fino E, Montano L, Guglielmino A, Somigliana E. Diagnosis and management of infertility: NICE-adapted guidelines from the Italian Society of Human Reproduction. Reprod Biol Endocrinol 2024; 22: 9

830. Lundin K, Bentzen JG, Bozdag G, Ebner T, Harper J, Le Clef N, Moffett A, Norcross S, Polyzos NP, Rautakallio-Hokkanen S, Sfontouris I, Sermon K, Vermeulen N, Pinborg A. Good practice recommendations on add-ons in reproductive medicine†. Hum Reprod 2023; 38: 2062-2104

Versionsnummer: **2.0**

Erstveröffentlichung: **02-2019**

Letzte inhaltliche Überarbeitung: **01.04.2026**

Nächste Überprüfung geplant: **31.03.2031**

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!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

© Leitlinienprogramm der DGGG, OEGGG und SGGG