

JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

WEIGEL M

Assistierte Reproduktion bei chronischer Hepatitis B-, Hepatitis C- und HIV-Infektion

Journal für Fertilität und Reproduktion 2004; 14 (3) (Ausgabe für Österreich), 13-22

Journal für Fertilität und Reproduktion 2004; 14 (3) (Ausgabe für Schweiz), 12-18

Homepage:

www.kup.at/fertilitaet

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR IN-VITRO-FERTILISIERUNG, ASSISTIERTE REPRODUKTION UND KONTRAZEPTION

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Assistierte Reproduktion bei chronischer Hepatitis B-, Hepatitis C- und HIV-Infektion

M. Weigel

In Deutschland und Österreich sind etwa 1 Million Menschen chronisch mit Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV infiziert, die Mehrzahl davon im reproduktiven Alter. Sind zur Realisierung eines Kinderwunsches Verfahren der assistierten Reproduktion geplant, muß differenziert werden, welcher Partner infiziert ist: Bei einer Infektion der (Ehe-)Frau ist vor allem das kindliche Infektionsrisiko relevant, da der gesunde Partner durch die Behandlung nicht infektionsgefährdet ist. Ist der (Ehe-)Mann infiziert, muß vor allem das Infektionsrisiko für die gesunde Partnerin abgewogen werden. Bei Hepatitis B kann der gesunde Partner durch eine erfolgreiche Impfung geschützt werden. Die Simultanimpfung aller Neugeborenen HBs-Ag-positiver Mütter reduziert das Risiko einer materno-fetalen Übertragung auf weniger als 5%. Die mittelfristige Prognose konnatal infizierter Kinder ist günstig. Eine paterno-fetale Virustransmission durch infizierte Spermien ist nach dem derzeitigen Wissensstand aber nicht völlig auszuschließen. Bei Hepatitis C ist das sexuelle Transmissionsrisiko gering, seine zuverlässige Prävention erfordert aber den Gebrauch von Kondomen. Das materno-fetale Übertragungsrisiko beträgt 3–5%, die Prognose konnatal infizierter Kinder ist jahrzehntelang günstig. Bei infizierten Männern ist eine zweistufige Spermienaufbereitung zur Viruselmination erforderlich. Bei HIV erfordert der zuverlässige Schutz des gesunden Partners strikten Kondomgebrauch. Durch die Kombination von antiretroviraler Therapie in der Schwangerschaft, primärem Kaiserschnitt, neonataler antiretroviraler Prophylaxe und Stillverzicht kann die perinatale Infektionsrate auf unter 2% gesenkt werden. Ohne Therapie ist die Prognose infizierter Kinder jedoch ungünstig, was potentiell haftungsrechtliche Probleme aufwerfen mag. Bei infizierten Männern können durch spezielle Aufbereitungstechniken motile Spermien gewonnen und nach hochsensitiver Testung für Verfahren der assistierten Reproduktion verwendet werden. Bei Beachtung der üblichen Standards besteht bei reproduktionsmedizinischer Behandlung chronisch Hepatitis B-, C- oder HIV-Infizierter weder ein nennenswertes Risiko für das Laborpersonal noch für Mitpatientinnen. Unter definierten Voraussetzungen gilt dies auch für Kryokonservierung und Lagerung.

*In Germany and Austria about 1 million people are chronically infected with hepatitis B or C virus or HIV and most of them are in reproductive age. If a pregnancy is planned by means of assisted reproductive techniques (ART) it must be differentiated between the following two scenarios: If the female partner is infected, one is mainly concerned with the risk of infection of the child. If the male partner is infected, one has to deal with preventing infection of the healthy female partner. In hepatitis B the healthy partner can be protected by active vaccination. The risk of mother-to child-transmission can be reduced to less than 5% by simultaneous vaccination of all newborns of HBs-Ag positive mothers. Perinatally acquired chronic hepatitis B has typically a good short term prognosis. Virus transmission to the embryo via sperms of chronically infected men cannot be dismissed completely. In hepatitis C the risk of sexual transmission is low, safe protection, however, requires condom use. The risk of materno-fetal transmission is about 3 to 5% and perinatally acquired chronic hepatitis C has for several decades a good prognosis. In chronically infected men a two-step procedure is necessary to eliminate the virus from the sperms. In HIV safe protection of the healthy partner requires strict condom use. By means of antiretroviral therapy during pregnancy, primary caesarean section, neonatal antiretroviral prophylaxis and abstention from breast feeding the risk of perinatal infection can be reduced to less than 2%. The short-term prognosis of infected children, however, is poor without treatment. In infected men motile sperms can be separated by special preparation methods and tested for contamination by highly sensitive techniques. Respecting basic safety standards reproductive treatment in chronic hepatitis B or C or HIV does neither contain a risk for the laboratory staff nor for other patients. Under defined conditions this is also true for cryopreservation procedures. **J Fertil Reprod 2004; 14 (3): 13–22.***

Die standesrechtlichen Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion legen den behandelnden Reproduktionsmediziner(inne)n wegen ihrer aktiven Rolle bei der Herbeiführung einer Schwangerschaft eine „besondere Verantwortung für das ... Wohl des erhofften Kindes“ auf. Deshalb hat „jeder Anwendung dieser Methoden ... eine sorgfältige Diagnostik bei den Ehepartnern vorauszugehen, die alle Faktoren berücksichtigt, die sowohl für den unmittelbaren Therapieerfolg als auch für die Gesundheit des Kindes von Bedeutung sind“. Durch „Anwendung der Methode entstehende, im Einzelfall besonders hohe medizinische Risiken für die Gesundheit der Frau oder die Entwicklung des Kindes“ gelten als relative Kontraindikationen für eine Behandlung [1].

Um diese relativen Kontraindikationen abwägen zu können, müssen bestehende Risiken durch Screeninguntersuchungen erkannt werden. Unter infektiologischen Aspekten sollen dabei nach den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe neben bestehenden bakteriellen Kolonisationen und Infektionen (Chlamydien, Treponemen, bakterielle Vaginose) und mangelnder Immunität gegen akute Virusinfektionen (Röteln, Varizellen) auch chronische Virusinfektionen (Hepatitis B, Hepatitis C, HIV) erfaßt werden [2]. Den letztgenannten ist gemeinsam, daß sie – wenn auch mit äußerst unterschied-

licher Kontagiosität – sexuell übertragbar sind, und nach chronischem Verlauf mit unterschiedlicher Wahrscheinlichkeit und Latenzzeit zu den tödlich verlaufenden Krankheitsbildern AIDS bzw. Leberzirrhose führen können.

Welche reproduktionsmedizinischen Konsequenzen ergeben sich aber aus der Diagnose einer chronischen Hepatitis B-, Hepatitis C- oder HIV-Infektion? Hier ist zunächst zu differenzieren, welcher Partner infiziert ist: Besteht die Infektion bei der (Ehe-) Frau, ist vor allem das Risiko einer kindlichen Infektion relevant, da der gesunde Partner bei Verfahren der assistierten Reproduktion nicht infektionsgefährdet ist. Ist dagegen der männliche Partner infiziert, muß vor allem das Infektionsrisiko für die gesunde Partnerin abgewogen werden. Nicht zuletzt ist die Frage zu klären, ob von einer Behandlung chronisch Infizierter eine Gefährdung für Mitpatientinnen ausgehen kann.

Epidemiologischer Überblick

Hepatitis B

Mit etwa 350 Millionen chronisch Infizierten ist die Hepatitis B weltweit eine der häufigsten Infektionskrankheiten. In Nordeuropa beträgt ihre Prävalenz weniger als 1%. In Deutschland und Österreich haben mehr als 5 Millionen Menschen im Laufe ihres Lebens eine Infektion mit dem Hepatitis B-Virus (HBV) durchgemacht, etwa 700.000 bleiben chronisch Träger des HBs-Antigens.

Eine aktive Immunisierung ist seit fast 20 Jahren verfügbar. Dennoch werden jährlich etwa 2.500 Neuinfektionen

Aus der Universitätsfrauenklinik Mannheim

Korrespondenzadresse: Priv.-Doz. Dr. med. Michael Weigel, Universitätsfrauenklinik Mannheim, Universitätsklinikum, D-68135 Mannheim, E-Mail: michael.weigel@gyn.ma.uni-heidelberg.de

gemeldet, wobei deren Zahl seit 1997 rückläufig ist. Außerhalb von Risikokollektiven wie i.v.-Drogenabhängigen und Homosexuellen wird das Virus insbesondere sexuell und vertikal mit hoher Kontagiosität übertragen. Bei Bluttransfusionen wird das Infektionsrisiko auf weniger als 1:250.000 geschätzt. Männer sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen [3, 4].

Bei Erwachsenen chronifiziert bzw. persistiert die Infektion bei etwa 5 % der Erkrankten. Von diesen entwickeln 25–40 % binnen weniger Jahre eine Leberzirrhose, aus der sich mit einer jährlichen Frequenz von 2–5 % ein Leberzellkarzinom entwickeln kann [5, 6]. Bei chronischer Infektion ist durch die Behandlung mit (pegyliertem) α -Interferon in 30–50 % der Fälle eine Serokonversion von HBeAg zu Anti-HBeAg mit Sistieren einer quantitativ nachweisbaren Virusreplikation und der Übergang in einen asymptomatischen HBs-Ag-Trägerstatus zu erwarten, in 10–15 % sogar eine vollständige Ausheilung mit Serokonversion von HBs-Ag zu Anti-HBs-Ag. Die Immuntherapie ist aber mit mindestens 24 Wochen Dauer langwierig und nicht arm an Nebenwirkungen [7]. Der Stellenwert einer antiviralen Therapie mit Lamivudin und Adefovir ist derzeit noch nicht sicher einzuschätzen [8].

Hepatitis C

Weltweit sind etwa 200 Millionen Menschen chronisch mit dem Hepatitis C-Virus (HCV) infiziert. Die Prävalenz zeigt deutliche regionale Unterschiede und reicht von etwa 0,5 % in Nordeuropa bis zu 15 % in einigen Regionen Asiens und Afrikas [4]. In Deutschland und Österreich gibt es etwa 500.000 Virusträger [3]. Die hohe Mutationsdichte der diversen HCV-Genotypen, -Subtypen und -Quasispezies lässt in absehbarer Zeit die Entwicklung einer effektiven Vakzinierung nicht erwarten.

In Deutschland ist bei fallender Tendenz von etwa 8.000 Neuinfektionen jährlich auszugehen. 70–80 % der Infizierten werden aber chronische Virusträger [3]. Bei etwa 20 % dieser chronisch HCV-Infizierten entwickelt sich mit einer Latenz von 20–30 Jahren eine Leberzirrhose, aus der mit einer Wahrscheinlichkeit von 2–6 % pro Jahr ein hepatozelluläres Karzinom entstehen kann [5, 6]. Die Infektion wird ganz überwiegend parenteral übertragen, bei gut der Hälfte aller Infizierten ist ein intravenöser Drogenkonsum eruierbar. Das Infektionsrisiko durch Bluttransfusionen wird auf weniger als 1:1.000.000 geschätzt [3]. Das Risiko einer sexuellen Transmission ist für Frauen höher als für Männer, im Vergleich zu anderen Virusinfektionen aber insgesamt gering. Bei HCV-diskordanten, monogamen Paaren beträgt die Serokonversionsrate nach 10 Jahren nur etwa 2,5 % [9, 10]. Die Gefahr gravierender Spätfolgen einer Infektion lässt dennoch zum Schutz des

gesunden Partners bzw. der gesunden Partnerin in der Regel Kondomgebrauch angeraten erscheinen.

Für die chronische Hepatitis C wurden in den letzten Jahren Therapiekonzepte entwickelt, die die Heilungschancen deutlich erhöht haben. Abhängig von verschiedenen Prognosefaktoren wie Geschlecht, Genotyp des Virus, Virämie und Ausmaß der Leberschädigung dauert die Kombinationstherapie aus (pegyliertem) α -Interferon und Ribavirin 24–48 Wochen, Nebenwirkungen sind häufig. Bei mehr als 50 % der Infizierten ist dadurch eine dauerhafte Elimination des Virus zu erreichen [11]. Auch bei akuter Hepatitis C lässt sich durch eine Interferontherapie die Virusclearance verbessern [12].

HIV-Infektion

Weltweit sind derzeit mehr als 40 Millionen Menschen mit dem humanen Immunodefizienz-Virus infiziert. Die Prävalenz zeigt deutliche regionale Unterschiede und reicht von 0,1 % in Australien über 0,3 % in Westeuropa bis hin zu 8,5 % im subsaharischen Afrika, wo in einigen Ländern mehr als 30 % der Erwachsenen infiziert sind. Der globalen Epidemie fallen jährlich mehr als 3 Millionen Menschen zum Opfer, mehr als 5 Millionen infizieren sich jährlich neu mit dem Virus [13].

In Deutschland sind derzeit mehr als 43.000 Menschen mit dem HI-Virus infiziert. 75 % der Betroffenen sind zwischen 20 und 40 Jahren alt, also im reproduktiven Alter. Die Zahl der Neuinfektionen bleibt bei etwa 2.000 pro Jahr konstant. Etwa 50 % davon entfallen auf homosexuelle Kontakte unter Männern, etwa ein Sechstel auf heterosexuelle Kontakte. Das Infektionsrisiko von Blutprodukten liegt unter 1:1.000.000. Dank der verbesserten antiretroviralen Therapiemöglichkeiten hat sich in den letzten 10 Jahren die Zahl der Neudiagnosen AIDS halbiert und die der HIV/AIDS-bedingten Todesfälle in etwa gedrittelt. Es erscheint jedoch fraglich, ob sich dieser günstige Trend fortsetzt, da eine Zunahme von Transmissionen resistenter HIV-Stämme auf derzeit rund 12 % zu beobachten ist [14].

Die Infektion ist bis heute nicht heilbar und schreitet mit unterschiedlicher Latenz bis zum Vollbild AIDS fort. Ergebnisse prospektiver Kohortenstudien zeigen, daß ohne Behandlung nach 10 Jahren etwa 50 % der Infizierten an schweren Immundefekten erkrankt sind. Häufigste Todesursachen sind nicht mehr beherrschbare Komplikationen von Infektionen oder Endstadien AIDS-definierender Erkrankungen wie z. B. dem Zervixkarzinom. Eine zuverlässige Vakzination ist wegen der hohen Mutationsdichte noch nicht in Sicht und vor Ende des Jahrzehnts nicht zu erwarten.

Assistierte Reproduktion bei chronischer Infektion der (Ehe-) Frau

Ist die (Ehe-) Frau chronisch mit einem der genannten Viren infiziert, kann sich der Partner durch Kondomgebrauch oder eine erfolgreiche Impfung schützen. Reproduktionsmedizinisch ist ganz vorwiegend die Frage relevant, ob das kindliche Infektionsrisiko bzw. die sich daraus ergebenden Konsequenzen als relative Kontraindikation gegen eine Behandlung gelten müssen. Tabelle 1 gibt hierzu einen Überblick über die wichtigsten Eckdaten.

Hepatitis B

Für den gesunden (Ehe-) Partner besteht nach einer erfolgreichen Impfung zuverlässiger Schutz vor einer Infektion.

Tabelle 1: Materno-fetale Transmission bei chronischer Hepatitis B, Hepatitis C und HIV

	HBV	HCV	HIV
<u>Vertikale Transmission</u>			
– ohne Intervention	> 90 %	3–5 %	20–25 %
– mit Intervention	< 5 %	fraglich	< 2 %
Etablierte Strategie zur Risikoreduktion	neonatale Simultanimpfung	keine (prim. Sektio???)	antiretrovirale Therapie prim. Sektio + Stillverzicht + neonatale Prophylaxe
<u>Neonatale Infektion</u>			
Krankheitswert im Kindesalter	sehr selten	sehr selten	meistens
Persistenz	> 90 %	50–60 %	100 %

Um auch das Kind einer chronisch infizierten Mutter schützen zu können, ist seit 1994 in den Mutterschafts-Richtlinien ein HBV-Screening jenseits der 32. Schwangerschaftswoche festgeschrieben. Neugeborene HBs-Ag-positiver Mütter sollten möglichst unmittelbar post partum, in jedem Falle aber in den ersten 12 Lebensstunden, simultan eine HBV-Immunprophylaxe erhalten und mit HBV-Vakzine geimpft werden. Diese Grundimmunisierung wird jeweils nach einem sowie nach 6 Monaten durch weitere Impfungen vervollständigt. Dadurch kann das Risiko einer vertikalen Transmission, das bei Virämie der Mutter oder nachweisbarem HBeAg über 90 % beträgt, auf deutlich unter 5 % gesenkt werden. Geimpfte Neugeborene sollen und dürfen gestillt werden [15, 16].

Ist der Säugling trotz einer lege artis durchgeführten Simultanimpfung infiziert, muß man als Ursache entweder eine bereits intrauterin erworbene Infektion oder eine „Escape-HBV-Mutante“ diskutieren, vor welcher der Impfstoff nicht schützt [17]. Im Gegensatz zu einer im Erwachsenenalter erworbenen Infektion ist der klinische Verlauf perinatal infizierter Kinder jedoch in aller Regel asymptomatisch. Das Virus persistiert aber in über 90 % der Fälle, was das Risiko einer späteren Chronifizierung und nach Jahrzehnten die Entwicklung einer Leberzirrhose nach sich ziehen kann [16].

Da perinatale Infektionen in der Regel allenfalls im Erwachsenenalter Krankheitswert erlangen, sind nach Geburt eines HBV-infizierten Kindes somit mediko-legale Komplikationen unter der Voraussetzung nicht zu erwarten, daß das (Ehe-) Paar vor der reproduktionsmedizinischen Behandlung in geeigneter Form über diese Risikokonstellation aufgeklärt wurde. Zudem haben viele chronisch HBV-infizierte Frauen selbst die Infektion konnatal erworben und spüren keine Einschränkung der Lebensqualität. Insofern dürfte es für sie auch schwer nachvollziehbar sein, wenn man ihnen wegen „besonderer kindlicher Risiken“ eine Behandlung vorenthalten wollte. Insbesondere bei Patientinnen mit chronisch-aggressiven Verlaufsformen bzw. persistierender Infektion mit hoher Viruslast sollte jedoch mit den betreuenden Hepatologen der Versuch einer Viruseliminationsbehandlung vor einer reproduktionsmedizinischen Intervention diskutiert werden.

Hepatitis C

Wenn auch das sexuelle Transmissionsrisiko nur gering ist [9, 10], gewährleistet alleine Kondomgebrauch einen sicheren Schutz des gesunden Partners. Bei Kinderwunsch kann dem (Ehe-) Paar dann zunächst eine Selbstinsemination empfohlen werden. Hierbei wird entweder nach geschütztem Verkehr zum optimalen Zeitpunkt das invertierte Kondom in die Scheide eingeführt oder nach Masturbation das Ejakulat anderweitig vaginal appliziert [18]. Alternativ oder als nächster Schritt können durchaus Verfahren der assistierten Reproduktion zur Infektionsprophylaxe erwogen werden, wenn das (Ehe-) Paar dies wünscht und hepatologisch keine Bedenken gegen eine Schwangerschaft bestehen.

Die materno-fetale Transmissionsrate beträgt durchschnittlich etwa 5 % und korreliert hoch mit der Viruslast der Mutter: Bei eben nachweisbarer HCV-RNA infizieren sich etwa 1 %, bei 10^6 Genomkopien je ml 5 bis 10 % der Kinder. Bei Co-Infektion mit HIV beträgt die Infektionsrate bis zu 25 % [16]. Lediglich für die letztgenannte Situation ist der protektive Benefit einer primären Schnittentbindung erwiesen. Bei alleiniger HCV-Infektion konnte die groß-

angelegte Multicenter-Studie des Europäischen Pädiatrischen HCV-Netzwerkes keinen Vorteil eines primären Kaiserschnitts erkennen, der ohnehin theoretisch erst ab einer Viruslast von 1 Million Genomkopien je ml zu erwarten wäre [19–21]. Solange hierzu keine evidenzbasierten Daten vorliegen, sollte man sich bei hoher Viruslast in der Indikationsstellung einer primären Schnittentbindung zur Senkung des kindlichen Infektionsrisikos nach dem Sicherheitsbedürfnis der Eltern richten.

Obwohl HCV auch in der Muttermilch nachweisbar sein kann, ist ein Infektionsrisiko durch Stillen nicht belegt. Daher sollte man lediglich bei blutiger Mamillensekretion – und selbstverständlich bei HIV-Co-Infektion – zu Milchersatzprodukten raten [19, 22]. Kommt es dennoch zu einer kindlichen HCV-Infektion, verläuft diese in aller Regel lange Zeit asymptomatisch und unterscheidet sich in ihrer Langzeitprognose offenbar wesentlich von einer Infektion im Erwachsenenalter: Nach neueren Untersuchungen sind Spontanheilungen nicht selten und das Virus persistiert in lediglich 50–60 % der Fälle bis in das Erwachsenenalter. Bei chronischer Infektion kommt es meist nur zu geringer Leberschädigung mit langsamer Progredienz [23–25].

Selbstverständlich ist das (Ehe-) Paar vor der reproduktionsmedizinischen Behandlung über die kindliche Risikokonstellation eingehend aufzuklären. Da eine neonatale Infektion aber meist erst im Erwachsenenalter Krankheitswert erlangen wird, sind haftungsrechtliche Auseinandersetzungen dann nicht zu erwarten. Zudem wird man es den in aller Regel gesundheitlich nicht eingeschränkten, chronisch HCV-infizierten Frauen nicht gut vermitteln können, daß man eine Behandlung wegen „besonderer kindlicher Risiken“ nicht vornehmen könne. Bei chronisch-aggressivem Verlauf oder hoher Virusreplikation sollte aber mit den betreuenden Hepatologen die Möglichkeit einer Viruseliminationsbehandlung mit (pegyliertem) α -Interferon und Ribavirin vor einer reproduktionsmedizinischen Therapie erwogen werden, auch wenn sich dadurch die Kinderwunschbehandlung um bis zu 12 Monate verschiebt.

HIV-Infektion der (Ehe-) Frau

Zum Schutz des gesunden (Ehe-) Partners ist Kondomgebrauch obligat. Sofern bei der Patientin keine Fertilitätshindernisse bestehen, sollte bei Kinderwunsch der erste Schritt des Paares in einer sogenannten Selbstinsemination bestehen. Dabei wird entweder nach geschütztem Verkehr zum optimalen Zeitpunkt das Kondom invertiert in die Scheide eingeführt oder das durch Masturbation gewonnene Ejakulat vaginal appliziert [18]. Grundsätzlich sollten HIV-Infizierte mit Kinderwunsch präkonzeptionell interdisziplinär beraten und HIV-positive Schwangere intensiv in Zentren betreut werden, in denen Infektiologie, Geburtshilfe, Neonatologie und psycho-soziale Dienste eng kooperieren.

HIV ist nicht teratogen, Schwangerschaft und Geburt nehmen keinen Einfluß auf den Verlauf einer nicht fortgeschrittenen HIV-Infektion. Die Wahrscheinlichkeit von Schwangerschaftskomplikationen bei HIV-positiven Frauen ist allerdings etwas erhöht, wobei die Ergebnisse internationaler Meta-Analysen nicht unbedingt auf die westeuropäischen Verhältnisse übertragbar sind [26]. Im deutschen Sprachraum werden insbesondere unerwünschten Wirkungen antiretroviraler Medikamente und infektiöse Komplikationen wie genitale Kandidosen, Herpeseffloreszenzen,

HPV-assoziierte Dys- und Neoplasien und Harnwegsinfekte berichtet, die das Risiko für vorzeitigen Blasenprung, Amnionitis und Frühgeburtlichkeit nur gering erhöhen [27].

Ohne Intervention beträgt das Risiko einer materno-fetalen Virustransmission etwa 20–25 %. Da mehr als 95 % aller kindlichen Infektionen peripartal erfolgen, gilt heute nach den deutsch-österreichischen Richtlinien, neben einer risikoadaptierten antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft, eine primäre Sektio caesarea am wehenlosen Uterus, eine neonatale antiretrovirale Prophylaxe und ein Stillverzicht als Standard zur optimalen Senkung des materno-fetalen Transmissionsrisikos. Durch die Summe der genannten Maßnahmen gelingt es, das kindliche Infektionsrisiko auf 1–2 % zu senken [28]. Unklar sind jedoch mögliche Spätfolgen einer intrauterinen Exposition gegen antiretrovirale Medikamente. Dies gilt insbesondere für Kombinationstherapien, da zu den meisten Substanzen nur Einzelfallbeobachtungen vorliegen und nur wenige Kinder über einen Zeitraum von mehr als 8 Jahren nachbeobachtet wurden [29]. Zwar gibt es individuell günstige Konstellationen, bei denen noch eine deutlich geringere vertikale Transmissionsrate zu erwarten ist, wie z. B. eine geringe oder nicht meßbare Viruslast im Blut, stabiler Infektionsverlauf ohne mütterliche Indikation zur antiretroviralen Therapie und Fehlen geburtshilflicher Risikofaktoren. Es ist aber nicht möglich, a priori eine kindliche Infektion auszuschließen.

HIV-infizierte Kinder weisen eine wesentlich höhere Viruslast auf und zeigen unbehandelt eine oft deutlich schnellere Krankheitsprogression als Erwachsene. Im Spektrum der klinischen Manifestationen stehen neben rezidivierenden bakteriellen Infektionen Gedeihstörungen im Vordergrund. Meist ist frühzeitig die Einleitung einer antiretroviralen Therapie erforderlich [30, 31]. Unter Juristen ist zwar umstritten, ob sich aus der oben zitierten „besonderen Verantwortung“ angesichts der zu erwartenden hohen Behandlungskosten aus der Verwirklichung eines statistischen Risikos von 1–2 % tatsächlich haftungsrechtliche Ansprüche gegen die behandelnden Reproduktionsmediziner(innen) wegen Nichtberücksichtigung „besonders großer Risiken für ... die Entwicklung des Kindes“ ergeben könnten [32, 33]. Dennoch wird man gut beraten sein, sich vor der Behandlung einer HIV-positiven Frau mit Verfahren der assistierten Reproduktion der Rückendeckung seines Haftpflichtversicherers zu vergewissern.

Grundsätzlich sollte man bei jeglicher reproduktionsmedizinischer Behandlung HIV-positiver Frauen die in interdisziplinären Empfehlungen festgelegten Rahmenbedingungen beachten [34]. Hierzu zählt u. a., daß Mehrlingsgraviditäten unbedingt vermieden werden sollten, da diese mit den typischen geburtshilflichen Risikofaktoren, wie vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit assoziiert sind, die das kindliche HIV-Infektionsrisiko erhöhen [35]. Vor intrauteriner Insemination ist somit eine strikte sonographische Kontrolle zur Vermeidung von Polyovulationen obligat. Nach IVF sollte lediglich ein Embryo transferiert werden. Unter den Bestimmungen des deutschen Embryonenschutzgesetzes bzw. deren nach überwiegender Rechtsauffassung praktizierter Auslegung, die lediglich die Weiterkultur von maximal 3 befruchteten Eizellen erlaubt und eine Selektion von Embryonen verbietet, ist dann allerdings nur eine Schwangerschaftsrate von 12–15 % erwarten. Deshalb wird man hinsichtlich Verfahren der extrakorporalen Befruchtung deutschen

HIV-positiven Frauen eher eine Behandlung im Ausland anraten müssen, zumal der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen eine Leistungsübernahme für Verfahren der assistierten Reproduktion durch die gesetzliche Krankenversicherung noch immer unter den Vorbehalt stellt, „daß beide Ehepartner ... HIV-negativ sind“ [36].

Assistierte Reproduktion bei chronischer Infektion des (Ehe-) Mannes

Ist der männliche Partner chronisch infiziert, kann die Partnerin grundsätzlich durch Kondomgebrauch geschützt werden. Da dieser aber auch eine Schwangerschaft verhindert, bedarf zumindest bei HCV und HIV die Realisierung eines Kinderwunsches der Verfahren der assistierten Reproduktion. Hier ist insbesondere die Frage wichtig, ob durch Spermienaufbereitung infektiöse Partikel so weit eliminierbar sind, daß eine gefahrlose Behandlung der gesunden Partnerin möglich ist. Tabelle 2 faßt hierzu die wichtigsten Fakten zusammen.

Hepatitis B

Die gesunde Partnerin eines chronisch HBV-infizierten Mannes kann durch eine erfolgreiche Impfung zuverlässig vor einer Infektion geschützt werden. HBV-DNA ist – wie in anderen Geweben auch – in Hodenbiopsaten nachgewiesen [37]. In situ zeigen Spermatogonien, Spermatozyten, Spermatoiden und Sertolizellen Hybridisierungssignale für virale Genomsequenzen [38]. Auch im Ejakulat findet sich virale DNA: als freies Virus im Seminalplasma, als integriertes Genom in Leukozyten, aber auch in Spermien [39, 40]. Deshalb muß man die Möglichkeit einer paterno-fetalen Transmission zumindest diskutieren.

Diese erscheint in der Tat neben einer atypischen Immunantwort auf eine abgelaufene Infektion die plausibelste Erklärung für kasuistisch beschriebene Infektionen von Kindern HBV-negativer Mütter [41]. So beschrieb die chinesische Arbeitsgruppe um Wang die intrauterine Infektion von 8 spontan empfangenen Feten HBsAg-negativer Mütter, bei denen die Nukleotidsequenzanalyse eine sehr hohe Homologie zum HBV-Genotyp des Vaters zeigte [42]. Dies legt die Vermutung nahe, daß infizierte Spermien das integrierte virale Genom auf die Eizelle übertragen und so das Kind im Moment der Zeugung infizieren können. Solange dieser Verdacht nicht durch systematische Untersuchungen bestätigt oder widerlegt ist, sollten zur Vermeidung mediko-legaler Konflikte Paare, bei denen der Mann HBsAg positiv ist, vor einer assistierten Reproduktion auf diese Möglichkeit hingewiesen werden.

Hepatitis C

Der Nachweis von HCV im Ejakulat ist offenbar schwierig und störanfällig. Außerdem ist die Virusbelastung wohl in

Tabelle 2: Virusnachweis im Ejakulat und Spermienaufbereitung bei chronischer Hepatitis B, Hepatitis C und HIV

	HBV	HCV	HIV
<u>Virusnachweis</u>			
Seminalplasma	ja	ja	ja
Rundzellfraktion	ja	ja?	ja
Spermien	ja	nein	nein
<u>Spezielle Aufbereitung</u>			
	nein (Impfung der Partnerin)	Dichtegradient + Swim-Up	Dichtegradient + Swim-Up + Testung

der Regel eher niedrig um 50–200 Genomäquivalente je ml. Deshalb differieren die in der Literatur angegebenen Detektionsraten im Sperma virämischer Männer mit 0 % [43, 44] bis 57 % [45] erheblich und repräsentieren wohl eher Unterschiede in der Empfindlichkeit der verwendeten PCR-Kits und in der Elimination von PCR-Inhibitoren [46]. Letztlich muß man heute davon ausgehen, daß HCV-positive Männer das Virus im Ejakulat ausscheiden können [45, 47, 48]. Obwohl die sexuelle Transmissionsrate mit ca. 2,5 % je 10 Jahre gering ist [9, 10], erfordert daher der sichere Schutz der gesunden Partnerin den Gebrauch von Kondomen.

Ist das Virusgenom im Ejakulat nachgewiesen, findet es sich nach Zentrifugation wie auch nach Dichtegradientenzentrifugation sowohl im Überstand als auch im Pellet. Nach Dichtegradientenzentrifugation, Waschen und Swim-up läßt sich dagegen in der Fraktion motiler Spermien auch mit hochsensitiven Techniken keine HCV-RNA mehr detektieren. Dies legt den Schluß nahe, daß Viruspartikel im Seminalplasma und in der Begleitzellfraktion enthalten sein können, nicht aber an oder in Spermien [46, 49, 50]. In Analogie zur HIV-Infektion [34] wird deshalb auch für HCV-positive Männer die sequentielle Spermienaufbereitung aus Dichtegradientenzentrifugation – Waschen – Swim-up (Abb. 1) empfohlen.

Allerdings muß man dabei das Paar darüber aufklären, daß derzeit kein handelsübliches hochsensitives Nachweissystem für HCV zur abschließenden Testung einer aufbereiteten Spermienprobe adaptiert ist und somit eine Viruskontamination nach Aufbereitung letztlich nicht zuverlässig ausgeschlossen werden kann. Angesichts der ohnehin geringen Kontagiosität [9, 10] erscheint dieses nicht quantifizierbare Restrisiko nach adäquater Aufklärung absolut tragbar. Grundsätzlich sollte natürlich vor einer reproduktionsmedizinischen Intervention seitens der betreuenden Hepatologen der Versuch einer Viruselimination geprüft werden.

HIV-Infektion

Es ist allgemein bekannt, daß HIV im Ejakulat ausgeschieden werden kann. Das Virus bzw. sein Progenom ist dann in weißen Blutzellen und zellfreiem Seminalplasma nachweisbar [51, 52]. Das sexuelle Transmissionsrisiko korreliert hoch mit der Virusbelastung des Ejakulats und kann durchaus 1 % je ungeschütztem Geschlechtsverkehr betragen [53]. In den letzten Jahren wurde die Frage, ob auch Spermien selbst als Virusüberträger in Frage kämen, sehr eingehend untersucht: In histologischen Hodenschnittprä-

paraten HIV-Infizierter war mittels In-situ-PCR provirale DNA in Spermatogonien, Spermatozyten und seltener auch in Spermatiden beschrieben worden [54, 55]. Neuere Untersuchungen konnten diese Ergebnisse aber nicht mehr bestätigen [56]. Nach Spermienseparation fanden sich zwar vereinzelte Hybridisierungssignale für virales Progenom in der Fraktion der immobilisierten Spermien, die durchaus auch von fragmentierten Leukozyten stammen können. In motilen Spermien gelang der Nachweis aber weder mittels In-situ-PCR noch mittels hochsensitiver PCR [57, 58].

Virale RNA kann nach Dichtegradientenzentrifugation durchaus in der Spermienfraktion detektierbar sein [59]. Werden aber motile Spermien separiert, sind darin unter Anwendung unterschiedlicher elektronenoptischer und molekularbiologischer Methoden weder virale Partikel noch Virusgenom nachweisbar [56, 58, 60]. Den heutigen Kenntnisstand über die Möglichkeit einer HI-Virustransmission darf man somit dahingehend zusammenfassen, daß eine Assoziation von HIV und reifen, vitalen Spermien außerordentlich unwahrscheinlich ist.

Da zum Schutz der gesunden Partnerin Coitus condomatus obligat ist, ist Kinderwunsch in dieser Situation durchaus als Sonderform einer andrologisch bedingten Sterilität zu werten. Diesen Paaren kann unter definierten Rahmenbedingungen, in Kooperation mit HIV-Schwerpunktmediziner(innen) und Infektiolog(innen), assistierte Reproduktion mit speziell aufbereiteten Spermien angeboten werden. Entsprechend den deutsch-österreichischen Empfehlungen sollte hierzu eine Sequenz aus Dichtegradientenzentrifugation – Waschen – Swim-Up (Abb. 1) angewendet werden [34, 61].

Zudem ist jede aufbereitete Probe zum Ausschluß einer Viruskontamination hochsensitiv mit Genamplifikationstechniken zu testen. Nach unseren Erfahrungen weisen etwa 3 % der aufbereiteten Proben noch Spuren viraler RNA auf. Provirale DNA wird hingegen offenbar durch die beschriebene Technik vollständig eliminiert [61]. Andere Arbeitsgruppen berichten über positive Reaktionen der hochsensitiven RT-PCR nach Aufbereitung in 5–6 % der Fälle [62, 63]. Da Viruslast und -verteilung im Ejakulat variieren können, darf man auch nicht auf das Ergebnis einer früheren Aufbereitung vertrauen [64]. In der Regel wird bis Eingang des Testergebnisses eine Tiefgefrierkonservierung und Lagerung der Probe erforderlich sein, die zu einem Motilitätsverlust führen kann. Da Spermioogramme HIV-Infizierter ohnehin nicht selten eingeschränkt sind, verbleibt vielfach als Therapieoption nur die intrazytoplasmatische Spermieninjektion, die theoretisch wegen der Verwendung eines einzelnen Spermiums auch als sicherstes Verfahren anzusehen ist.

Angesichts der dabei entstehenden Behandlungskosten wird in vielen Fällen die Realisierung des Kinderwunsches an den finanziellen Möglichkeiten der betroffenen Paare scheitern. Denn der Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen stellt eine Leistungsübernahme für Verfahren der assistierten Reproduktion durch die gesetzliche Krankenversicherung noch immer unter den Vorbehalt, „daß beide Ehepartner ... HIV-negativ sind“ [36]. Sachliche Gründe für diese leistungsrechtliche Benachteiligung HIV-diskordanter Paare in Deutschland durch die Fortschreibung einer Ende der 1980er Jahre getroffenen Entscheidung sind angesichts der Fortschritte in der antiretroviralen Therapie nicht zu erkennen.

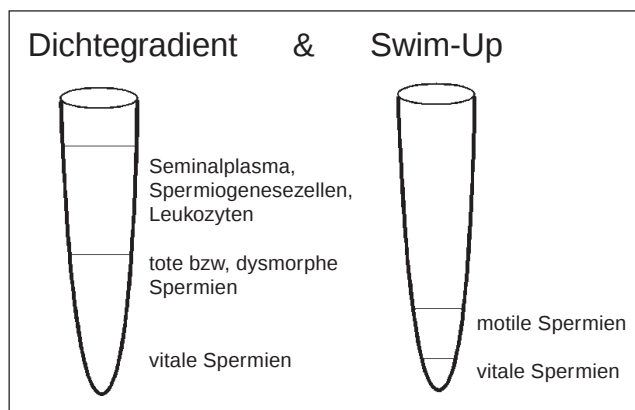


Abbildung 1: Prinzip der zweistufigen Spermienaufbereitung durch Dichtegradientenzentrifugation, Waschen und Swim-up.

Selbstverständlich müssen vor einer Behandlung beide (Ehe-) Partner eingehend darüber aufgeklärt werden, daß trotz Spermienufbereitung und -testung eine Virusübertragung – letztlich auch mit der denkbaren Folge einer Infektion der (Ehe-) Partnerin und des erhofften Kindes – nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz zu den Gefahren eines ungeschützten Geschlechtsverkehrs ist dieses Restrisiko aber nur noch hypothetisch und nicht mehr bezifferbar. Zudem ist bislang nach mehr als 10 Jahren assistierter Reproduktion bei HIV-diskordanten Paaren nach entsprechender Aufbereitung kein Fall einer horizontalen oder vertikalen Virusübertragung bekannt geworden. Bei Beachtung des dargestellten Vorgehens sowie deren lückenloser Dokumentation wäre juristisch „eine naturwissenschaftliche Kausalität zwischen Therapie und Infektion nicht mehr adäquat“ [32], womit haftungsrechtliche Einwände gegen eine Behandlung nicht zu erwarten wären.

Laborsicherheit

Der Schutz des Personals beim Umgang mit potentiell infektiösem Material wird durch Einhaltung der üblichen Sicherheitskautele gewährleistet. Diese beinhalten das Tragen von Handschuhen, Schutzkitteln, einer Schutzbrille bei Spritzgefahr sowie die regelmäßige Desinfektion der Arbeitsflächen mit geeigneten Mitteln. Darüber hinaus sind scharfe bzw. spitze Instrumente weitestgehend zu vermeiden und ordnungsgemäß zu entsorgen. Selbstverständlich sollten alle Mitarbeiter(innen) gegen Hepatitis B immunisiert sein. Durch Verwendung von Einmalartikeln und Einhaltung der Hygienevorschriften im Operationsbereich und im Embryokulturlabor erscheint eine Infektionsübertragung auf andere Patientinnen nahezu ausgeschlossen [2].

Natürlich sollten bei chronisch-infektiösen Patientinnen die Eizell-Kumulus-Komplexe vor Übernahme in die In-vitro-Kultur mehrfach gespült werden, insbesondere bei blutigen Follikelpunktaten. Bei Patientinnen mit Hepatitis C ist die Effizienz dieser physikalischen Keimreduktion experimentell dergestalt belegt, daß ab Tag 2 der In-vitro-Kultur keine HCV-RNA im Kulturmedium mehr nachweisbar war [65]. Bei HCV-infizierten Männern darf die zweistufig aufbereitete Spermienprobe als praktisch virusfrei gelten; gleiches gilt für aufbereitete, getestete Spermien HIV-Infizierter. Selbst hochbelastetes Ejakulat chronisch HBV-infizierter Männer wird im Zuge von Spermienufbereitung, In-vitro-Kultur und Zugabe des Kryoprotektivums insgesamt etwa um den Faktor $1:10^6$ verdünnt. Dies bewirkt, daß etwa das Gefriermedium um Pronukleuszellen nach abgeschlossener Äquilibration praktisch kein HBV mehr enthält.

Da zudem eine Virusfreisetzung aus dem glasartig erstarrten Gefriergut kryobiologisch extrem unwahrscheinlich ist, erscheinen Kryokonservierung und Lagerung dieser Zellen unproblematisch. Verwendet man Gefriergutbehälter, die zuverlässig versiegelbar sind und nicht porös werden, sollten auch theoretisch alle Umstände ausgeschlossen sein, die im Lagerbehälter einer Knochenmarksbank zur Transmission von HBV geführt hatten. Damals waren allerdings undichte und fragile Gefriergutbeutel verwendet worden. Durch große Risse konnte Flüssigstickstoff eindringen und infektiöse Partikel ausspülen, die sich nicht nur im Sediment des Lagerbehälters, sondern auch in anderen Kryokonservaten wiederfanden [66]. Bei potentiell

hochbelastetem Material, wie beispielsweise Hodenbiopsaten HBV-Infizierter, kann das hypothetische Transmissionsrisiko durch Lagerung in der Dampfphase oberhalb des Flüssigstickstoffs noch weiter vermindert werden.

Literatur:

1. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Durchführung der Assistierten Reproduktion. Dtsch Arztebl 1998; 95: B2454–B2459.
2. Weigel M, Neumann G, Keck C et al. Empfehlung zu Infektionsrisiken bei Verfahren der assistierten Reproduktion. Frauenarzt 2002; 43: 87–94.
3. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 2/2004: Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland: Virushepatitis B, C und im Jahr 2002. Robert-Koch-Institut, Berlin.
4. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. Sem Liver Dis 2000; 20: 1–16.
5. Chiamonte M, Strofolini T, Vian A et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. Cancer 1999; 85: 2132–7.
6. Tsai JF, Jeng JE, Ho MS et al. Effect of hepatitis C and B virus infection on risk of hepatocellular carcinoma: a prospective study. Br J Cancer 1997; 76: 968–74.
7. Preiser W, Berger A, Doerr HW. Therapie viraler Erkrankungen: Signifikante Fortschritte auch bei nichtretroviralen Erkrankungen. Dtsch Arztebl 2000; 97: A3433–3436.
8. Marcellin P, Chang TT, Lim SG et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2003; 348: 808–16.
9. Neumayr G, Propst A, Schwaighofer H et al. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. QJM 1999; 92: 505–8.
10. Zylberberg H, Thiers V, Lagorce D et al. Epidemiological and virological analysis of couples infected with hepatitis C virus. Gut 1999; 45: 112–6.
11. Heintges T, Erhardt A, Abdurrahman S, Häussinger D. Kombinations-therapie der chronischen Hepatitis C. Pegyliertes (PEG-) Interferon und Ribavirin. Dtsch Arztebl 2002; 99: A1239–A1241.
12. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R et al. Acute hepatitis C: High rate of both spontaneous and treatment induced viral clearance. Gastroenterol 2003; 125: 80–8.
13. UNAIDS. AIDS Epidemic Update 2003. UNAIDS, Washington 2003.
14. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 48/2003. Zur Entwicklung der HIV-Epidemie in Deutschland. Robert-Koch-Institut, Berlin.
15. Poovorawan Y, Sanpavat S, Chumdermpadetsuk S, Safary A. Long-term hepatitis B vaccine in infants born to hepatitis B e antigen positive mothers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1997; 77: F47–51.
16. Schneider T, Wirth S. Hepatitisinfektionen des Neugeborenen. In: Friese K, Kachel W (eds). Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen, 2. Aufl. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1998; 136–50.
17. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS et al. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. Clin Infect Dis 1998; 27: 100–6.
18. Sonnenberg-Schwan U. Der Kinderwunsch HIV-positiver Frauen und Möglichkeiten zur Verwirklichung. In: Jäger H (eds). Mit AIDS leben. Prävention, Therapie, Behandlungsalternativen, psychosoziale Aspekte. ecomed-Verlag, Landsberg, 1999; 304–12.
19. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. European Paediatric Hepatitis C Virus Network. BJOG 2001; 108: 371–77A.
20. Fiore S, Newell ML, Pembrey L et al. Mother-to-child HCV transmission Lancet 2001; 357: 141–2.
21. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. Lancet 2000; 356: 904–7.
22. Pembrey L, Newell ML, Tovo PA. European paediatric hepatitis C virus network. Antenatal hepatitis C virus screening and management of infected women and their children: policies in Europe. Eur J Pediatr 1999; 158: 842–6.
23. Locasciulli A, Testa M, Pontisso P et al. Prevalence and natural history of hepatitis C infection in patients cured of childhood leukemia. Blood 1997; 90: 4628–33.
24. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. European Paediatric Hepatitis C Virus Infection. J Infect Dis 2000; 181: 419–24.
25. Vogt M, Lang T, Frosner G et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. N Engl J Med 1999; 34: 866–70.
26. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. Br J Obstet Gynaecol 1998; 105: 836–48.

27. Schäfer A. HIV in Gynäkologie und Geburtshilfe. Gynäkologe 1999; 32: 540–51.
28. Buchholz B, Marcus U, Beichert M et al. German-Austrian recommendations for HIV-therapy in pregnancy-common declaration of The German AIDS-society (DAIG), The Austrian AIDS-society (OEAG) as well as The Robert-Koch Institute Berlin (RKI), The German Association of Physicians specialized in HIV Care (DAGNAE), The German Society of Pediatric and Youth Medicine (DGKJ), The German AIDS Pediatric Association (PAAD), The German Society of Obstetrics and Gynecology (DGGG), The National Reference Center for Retroviruses (NRZ), German AIDS Assistance (DAH). Eur J Med Res 2002; 7: 417–33.
29. Mofenson LM, Centers for Disease Control and Prevention, US Public Health Service Task Force. US Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR Recomm Rep 2002; 51 (RR-18): 1–38.
30. Dunn D. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. Lancet 2003; 362: 1605–11.
31. Gibb DM, Duong T, Tookey PA et al. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. BMJ 2003; 327: 1019–24.
32. Eberbach W. Ethische und rechtliche Fragestellungen der HIV-Erkrankung. In: Jäger H (ed). Mit AIDS leben. Prävention, Therapie, Behandlungsalternativen, psychosoziale Aspekte. ecomed-Verlag, Landsberg, 1999; 369–74.
33. Bender AW. Assistierte Reproduktion bei HIV-Infektion der Frau aus haftungsrechtlicher Sicht. Reproduktionsmedizin 2001; 17: 349–56.
34. Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U et al. Diagnostics and treatment of HIV-discordant couples who wish to have children. Eur J Med Res 2001; 6: 317–31.
35. Landesman SH, Kalish LA, Burns DN et al. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. N Engl J Med 1996; 334: 1617–23.
36. Bundesausschuß der Ärzte und Krankenkassen. Richtlinien über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“) in der Fassung vom 14. August 1990, zuletzt geändert am 1. Dezember 2003. Bundesanzeiger 2004; 14: 989.
37. Mason A, Wick M, White H, Perrillo R. Hepatitis B virus replication in diverse cell types during chronic hepatitis B virus infection. Hepatology 1993; 18: 781–9.
38. Lang ZW. Distribution of hepatitis B virus in testicle tissue in patients with hepatitis B infection. Chung Hua I Hsueh Tsa Chih 1993; 73: 329–31.
39. Davison F, Alexander GJ, Trowbridge R et al. Detection of hepatitis B virus DNA in spermatozoa, urine, saliva and leucocytes, of chronic HBsAg carriers. A lack of relationship with serum markers of replication. J Hepatol 1987; 4: 37–44.
40. Hadchouel M, Scotto J, Huret JL et al. Presence of HBV DNA in spermatozoa: a possible vertical transmission of HBV via the germ line. J Med Virol 1985; 16: 61–6.
41. Xu X. The possible role of sperm in family HBV infection. Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih 1992; 13: 337–9.
42. Wang S, Jiang P, Peng G. HBV transmission from father to foetus and HBV DNA in tissues outside the liver. Chung Hua Kan Tsang Ping Tsa Chih 1999; 7: 203–6.
43. Debono E, Halfon P, Bourliere M et al. Absence of hepatitis C genome in semen of infected men by polymerase chain reaction, branched DNA and in situ hybridization. Liver 2000; 20: 257–61.
44. Semprini AE, Persico T, Thiers V et al. Absence of hepatitis C virus and detection of hepatitis G virus/GB virus C RNA sequences in the semen of infected men. J Infect Dis 1998; 177: 848–54.
45. Tang Z, Yang D, Hao L et al. Detection and significance of HCV RNA in saliva, seminal fluid and vaginal discharge in patients with hepatitis C. J Tongji Med Univ 1996; 16: 11–3.
46. Levy R, Tardy JC, Bourlet T et al. Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. Hum Reprod 2000; 15: 810–6.
47. Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M et al. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. Lancet 2000; 356: 42–3.
48. Pasquier C, Bujan L, Daudin M et al. Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV. J Med Virol 2003; 69: 344–9.
49. Bourlet T, Levy R, Maertens A et al. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoa fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. J Clin Microbiol 2002; 40: 3252–5.
50. McKee TA, Avery S, Majid A, Brinsden PR. Risks for transmission of hepatitis C virus during artificial insemination. Fertil Steril 1996; 66: 161–3.
51. Anderson DJ. Mechanisms of HIV-1 transmission via semen. J NIH Res 1992; 4: 104–8.
52. Baccetti B, Benedetto A, Burrini AG et al. HIV particles detected in spermatozoa of patients with AIDS. J Submicrosc Cytol Pathol 1991; 23: 339–45.
53. Chakraborty H, Sen PK, Helms RW et al. Viral burden in genital secretions determines male-to-female sexual transmission of HIV-1: a probabilistic empiric model. AIDS 2001; 15: 621–7.
54. Muciaccia B, Filippini A, Ziparo E et al. Testicular germ cells of HIV-seropositive asymptomatic men are infected by the virus. J Reprod Immunol 1998; 41: 81–93.
55. Nuovo GJ, Becker J, Simsir A et al. HIV-1 nucleic acids localize to the spermatogonia and their progeny. A study by polymerase chain reaction in situ hybridization. Am J Pathol 1994; 144: 1142–8.
56. Pudney J, Nguyen H, Xu C, Anderson DJ. Microscopic evidence against HIV-1 infection of germ cells or attachment to sperm. J Reprod Immunol 1998; 41: 105–25.
57. Scofield VL, Rao B, Broder S et al. HIV interaction with sperm. AIDS 1994; 8: 1733–6.
58. Quayle AJ, Xu C, Mayer KH, Anderson DJ. T-lymphocytes and macrophages, but not motile spermatozoa, are a significant source of human immunodeficiency virus in semen. J Infect Dis 1997; 176: 960–8.
59. Dulioust E, Tachet A, De Almeida M et al. Detection of HIV-1 in seminal plasma and seminal cells of HIV-1 seropositive men. J Reprod Immunol 1998; 41: 27–40.
60. Brechard N, Galea P, Silvy F et al. Study of HIV localization in sperm. Contracept Fertil Sex 1997; 25: 389–91.
61. Weigel M, Sonnenberg-Schwan U, Jäger H, Melchert F. 10 Jahre Reproduktionsmedizin bei HIV-diskordanten Paaren in Deutschland. Geburtsh Frauenheilk 2003; 63: 315–20.
62. Leruez-Ville M, de Almeida M, Tachet A et al. Assisted reproduction in HIV-1-serodifferent couples: the need for viral validation of processed semen. AIDS 2002; 16: 2267–73.
63. Marina S, Marina F, Alcolea R et al. Human immunodeficiency virus type 1-serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril 1998; 70: 35–9.
64. Weigel M. Aktuelle Untersuchungen zur Virusbelastung des Ejakulats HIV-infizierter Männer. In: Hoffmann C, Jäger H (eds). AIDS. Die Auseinandersetzung geht weiter. Verlag moderne industrie, Landsberg/Lech, 2002; 325–7.
65. Devaux A, Soula V, Sifer C et al. Hepatitis C virus detection in follicular fluid and culture media from HCV+ women, and viral risk during IVF procedures. Hum Reprod 2003; 18: 2342–9.
66. Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH et al. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. Lancet 1995; 346: 137–40.



Privatdozent Dr. med. Michael Weigel

Geboren 1961 in Coburg, aufgewachsen in Weißenburg/Bayern. Von 1980 bis 1986 Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Grundwehrdienst als Stabsarzt, danach von 1988 bis 1993 Weiterbildung zum Facharzt an Universitäts-Frauenklinik Mannheim (Direktor: Prof. Dr. Dr. Melchert). 1989 Promotion (magna cum laude), Thema: Versuche zur langsamen Kryokonservierung von Mäuseembryonen mit dem automatisierten „offenen System“ mit Selbst-seeding (Prof. Dr. S. Trotnow, Universitäts-Frauenklinik Erlangen). 1998 Habilitation (Thema: Die Rolle des lokalen ovariellen Renin-Angiotensin-Systems bei Follikelselektion und Gelbkörperbildung) und Venia legendi. Aktives Mitglied mehrerer internationaler Fachgesellschaften Fakultative Weiterbildungen: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Spezielle Operative Gynäkologie. Derzeit Geschäftsführender Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik Mannheim.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)