

# JOURNAL FÜR FERTILITÄT UND REPRODUKTION

WEIGEL M, BEICHERT M, BUCHHOLZ B, ROSSOL S  
*Chronische Infektionen mit Hepatitis-Viren - ein  
reproduktionsmedizinisches Problem?*

*Journal für Fertilität und Reproduktion 2001; 11 (4) (Ausgabe  
für Österreich), 19-25*

**Homepage:**

**[www.kup.at/fertilitaet](http://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**



# CHRONISCHE INFEKTIONEN MIT HEPATITIS-VIREN – EIN REPRODUKTIONS-MEDIZINISCHES PROBLEM?

CHRONISCHE  
INFEKTIONEN MIT  
HEPATITIS-VIREN  
– EIN REPRODUK-  
TIONSMEDIZINI-  
SCHES PROBLEM?

## Summary

*In Germany and Austria about 1.5 million people are chronically infected with hepatitis B or C virus and most of them are in reproductive age. If a pregnancy is planned, the risk of horizontal and vertical transmission and the liver function are important issues. In hepatitis B sexual transmission can be prevented by active vaccination. The risk of mother-to-child-transmission can be reduced by simultaneous vaccination strategies. Perinatally acquired chronic hepatitis B is typically asymptomatic and has a good short term prognosis. Virus transmission to the embryo via sperms of chronically HBV-infected men cannot be dismissed completely. In hepatitis C sexual transmission may be prevented by*

*condom use, successful vaccination strategies are not available yet. The risk of materno-fetal transmission is low and perinatally acquired chronic hepatitis C has a good long-term prognosis. Assisted reproduction techniques with processed sperms can reduce the risk of male to female transmission.*

*Respecting basic safety standards reproductive treatment in chronic hepatitis B or C does neither contain a risk for the laboratory staff nor for other patients. Under defined conditions this is also true for cryopreservation procedures. Basically, antiviral treatment should be considered prior to assisted reproduction even if it delays conception.*

mehr als 500 Millionen Menschen chronisch mit Viren der Gruppen B und C infiziert, in Deutschland und Österreich über 1,5 Millionen. Für die Reproduktionsmedizin sind beide Infektionen dadurch relevant, daß sie sexuell übertragbar sind, chronisch persistieren können und bei progressivem Verlauf durch die Entwicklung einer Leberzirrhose oder eines hepatozellulären Karzinoms vital bedrohlich sind.

Bei Kinderwunsch chronisch Infizierter ist neben dem Übertragungsrisiko auf die gesunde Partnerin bzw. den gesunden Partner auch das kindliche Infektionsrisiko zu bedenken und danach Indikationen für bzw. mögliche Kontraindikationen gegen eine reproduktionsmedizinische Intervention abzuwägen: So könnte eine Assistierte Reproduktion beispielsweise indiziert sein, um durch Ejakulataufbereitung die infektiöse Gefährdung der (Ehe-) Partnerin zu verhindern. Bei Infektion der (Ehe-) Frau wäre der (Ehe-) Mann durch Vermeidung des ungeschützten Geschlechtsverkehrs zu schützen. Gleichzeitig wäre aber in dieser Konstellation eine Behandlung kontraindiziert, wenn durch die vertikale Virustransmission besondere Risiken für das Kind entstünden [1]. Letztlich müssen auch mögliche Interaktionen von Infektion und Gravität, das Infektionsrisiko für das Behandlungsteam, sowie Arzthaftung und Laborsicherheit berücksichtigt werden.

Um die Bewertung dieser vielfältigen Aspekte zu erleichtern und eine Grundlage für die Beratung betroffener Paare zu bieten, soll der vorliegende Beitrag interdisziplinär die Bedeutung chronischer Infektionen mit Hepatitis-Viren für die Reproduktionsmedizin darstellen.

## ZUSAMMENFASSUNG

In Deutschland und Österreich sind derzeit etwa 1,5 Mio. Menschen chronisch mit Hepatitisviren der Gruppen B und C infiziert, die Mehrzahl davon im reproduktionsmedizinischen Alter. Bei Kinderwunsch ist neben der hepatologischen Situation insbesondere das horizontale und vertikale Transmissionsrisiko zu berücksichtigen.

Bei Hepatitis B kann die sexuelle Übertragung durch Vakzinierung vermieden und das materno-fetale Transmissionsrisiko durch Simultanimpfung aller Neugeborenen minimiert werden. Die mittelfristige Prognose connatal infizierter Kinder ist eher günstig. Chronisch infizierte Männer sollten aber darüber informiert werden, daß nach derzeitigem Wissensstand die Möglichkeit einer paterno-fetalen Infektion durch infizierte Spermien nicht auszuschließen ist. Bei Hepatitis C erfordert die zuverlässige Prävention der sexuellen Transmission den Gebrauch von Kondomen. Das materno-fetale Über-

tragungsrisiko ist gering, die Langzeitprognose connatal infizierter Kinder jahrzehntlang günstig. Bei Infektion des (Ehe-) Mannes kann zur Risikoreduktion eine Assistierte Reproduktion mit aufbereiteten Spermien angeboten werden.

Bei Beachtung der üblichen Standards birgt die reproduktionsmedizinische Behandlung bei chronischen Infektionen mit Hepatitis-Viren weder ein nennenswertes Risiko für das Laborpersonal, noch für die Mitpatient(inn)en. Unter definierten Voraussetzungen gilt dies auch für die Kryokonservierung und Lagerung. Grundsätzlich sollte vor jeder reproduktionsmedizinischen Intervention die Möglichkeit einer Viruseliminierung geprüft werden, auch wenn sich hierdurch der Eintritt der Schwangerschaft verzögert.

## EINLEITUNG

Infektionen mit Hepatitis-Viren zählen zu den häufigsten Infektionserkrankungen überhaupt. Weltweit sind

## HEPATITIS C

In Deutschland und Österreich infizieren sich jedes Jahr mehr als 5000 Menschen mit HCV (Hepatitis C Virus).

## CHRONISCHE INFEKTIONEN MIT HEPATITIS-VIREN – EIN REPRODUK- TIONSMEDIZINI- SCHES PROBLEM?

Die Akutphase verläuft zu 75 % asymptomatisch, 70–90 % der Infizierten werden aber chronische Virus-träger, von denen wiederum zwei Drittel einen Leberparenchymschaden entwickeln. Spontanheilungen sind in dieser Situation eine Rarität. Insgesamt wird die Zahl der chronisch Infizierten in beiden Ländern auf 600.000 bis 900.000 geschätzt [2, 3].

Nach jahrzehntelangem symptomarmem Verlauf bildet sich bei 20–30 % der chronisch Infizierten eine Leberzirrhose aus. Neben der Wirkung von Alkohol begünstigen auch ein hohes Alter bei Infektion, männliches Geschlecht, der Virustyp und möglicherweise die genetische Disposition einen raschen Krankheitsprogreß. Das Endstadium der Zirrhose kann außer durch die bekannten Symptome der portalen Hypertension (Splenomegalie, Varizen, gastrointestinale Blutungen) auch durch ein hepatozelluläres Karzinom mit einer jährlichen Inzidenz von 2–6 % kompliziert werden [4, 5].

Erfolgreiche präventive oder post-expositionelle Strategien sind bislang nicht etabliert: Eine effektive Vakzination ist aufgrund der ausgeprägten Mutationsdichte der diversen HCV-Genotypen, -Subtypen und -Quasispezies in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. Hyperimmunglobuline sind nicht verfügbar, zur medikamentösen Postexpositionsprophylaxe liegen keine Daten vor. Auch für die akute Infektion ist eine antivirale Therapie noch nicht eingeführt, obwohl hierfür erste Studien die Überlegenheit einer Interferon-Therapie gegenüber dem Spontanverlauf zeigen konnten [6].

Dagegen besteht für die Behandlung der chronischen HCV-Infektion in der Kombination von  $\alpha$ -Interferon und Ribavirin ein erfolversprechendes Konzept, das in 40 bis 50 % eine dauerhafte Viruselimination bewirkt [7–9]. Der Therapieerfolg ist dabei im Einzelfall schwer zu prognostizieren und hängt unter anderem vom HCV-Genotyp, der Erkrankungsdauer, der

Viruslast, dem Schweregrad der Leberparenchymschädigung und weiteren Co-Faktoren, wie z. B. nutritiven Noxen ab. Nebenwirkungen sind allerdings häufig: Mehr als die Hälfte der Behandelten entwickelt nach Interferongabe grippeähnliche Symptome, Ribavirin kann eine Hämolyse induzieren. Im Gegensatz zu diesen vorübergehenden Störungen können die selten zu beobachtenden Polyneuropathien, psychischen Affektionen oder Autoimmunphänomene auch persistieren [10].

Die Infektion wird vorwiegend parenteral übertragen, insbesondere durch „needle-sharing“ bei i. v.-Drogenabusus, seltener durch Blutprodukte. Das Virus ist aber auch in anderen Körperflüssigkeiten wie Speichel, Tränen, Muttermilch und Genitalsekreten nachweisbar und durch medizinisches Gerät übertragbar [11]. Das Risiko einer sexuellen Transmission ist für Frauen größer als für Männer [12], aber deutlich geringer als bei HIV oder Hepatitis B-Virus: Bei HCV-diskordanten, monogamen Paaren waren Serokonversionen nach regelmäßiger, mehrjähriger Exposition nur in 2,5 % festzustellen [13, 14]. Die Gefahr gravierender Spätfolgen einer Infektion läßt dennoch zum Schutz der gesunden Partnerin bzw. des gesunden Partners in der Regel Kondomgebrauch angeraten erscheinen.

Für die Reproduktionsmedizin ist die HCV-Infektion (Tabelle 1) unter zwei Blickwinkeln relevant: Zum einen, ob – analog zur HIV-Infektion [15] – bei Kinderwunsch Verfahren der assistierten Reproduktion zur Infektionsprophylaxe indiziert und durchführbar sind; zum anderen, ob das Risiko einer kindlichen Infektion einer reproduktionsmedizinischen Therapie HCV-infizierter Frauen entgeht.

### *HCV-Infektion der (Ehe-) Frau*

Bei Kinderwunsch kann dem (Ehe-) Paar zunächst der Versuch einer „Selbstinsemination“ empfohlen

Tabelle 1: Reproduktionsmedizinische Daten zur Hepatitis C

Epidemiologie		
Erreger:	Hepatitis C-Virus (RNA-Virus)	
Chronisch Infizierte (Deutschland und Österreich):	600.000–900.000	
Verlauf		
chronisch/persistierend:	Erwachsene	70–90 %
	Kinder	50–60 %
bei Progress:	Leberzirrhose	20–30 %
	davon Leberzellkarzinom	2–6 % pro Jahr
Prophylaxe		
Vakzinierung:	nein	
Immunprophylaxe:	nein	
Therapie		
Viruselimination:	Interferon $\alpha$ + Ribavirin (40–50 %)	
Transmission		
horizontal:	Blutkontakte – selten sexuell	
materno-fetal	durchschnittlich	3–5 %
	nach Viruslast / bei HIV	1–10 % / 25 %
Viren im Ejakulat		
nachgewiesen in:	Seminalplasma:	ja
	Begleitzellen:	ja
	Spermien:	nein

werden. Hierbei wird nach geschütztem Geschlechtsverkehr das Kondom invertiert in die Scheide eingeführt oder nach Masturbation das Ejakulat vaginal appliziert [16]. Alternativ oder als nächster Schritt sollten zur Infektionsprophylaxe Verfahren der Assistierte Reproduktion erwogen werden, sofern hepatologisch keine Kontraindikationen gegen eine Schwangerschaft bestehen.

Das materno-fetale Transmissionsrisiko beträgt durchschnittlich 3–5% und korreliert hoch mit der Viruslast der Mutter: Bei eben meßbarer HCV-RNA infizieren sich etwa 1%, bei  $10^6$  Genomkopien je ml 5–10% der Kinder. Bei Co-Infektion mit HIV beträgt die Infektionsrate bis zu 25%. Ist im Serum einer HCV-positiven Schwangeren keine Virusreplikation nachweisbar, besteht dagegen für das Neugeborene keine Infektionsgefahr.

Vor einer geplanten Schwangerschaft sollte deshalb die Option einer antiviralen Therapie zur Senkung der Viruslast bzw. zur Elimination des Virus erwogen werden, was jedoch einen nicht unerheblichen Aufschub für die Realisierung des Kinderwunsches bedeutet. Abhängig von bestimmten Prognoseparametern nämlich die Therapiedauer mit  $\alpha$ -Interferon und Ribavirin bis zu 12 Monate betragen und anschließend wegen der intrazellulären Akkumulation des potentiell teratogenen Nucleosidanalogs weitere 6 Monate konsequent verhütet werden.

In einer bestehenden Schwangerschaft sollte man allenfalls bei hoher Viruslast, also über  $10^6$ /ml, mit den werdenden Eltern die Möglichkeit einer primären Schnittentbindung zur Reduktion des kindlichen Infektionsrisikos erörtern. Diese Sicherheitsempfehlung ist allerdings noch nicht durch Studien belegt. Das Übertragungsrisiko durch Stillen ist wohl so niedrig, daß nicht zum Stillverzicht geraten werden muß [17]. In größeren Metaanalysen ist jedenfalls

keine Risikoreduktion durch Flaschen-ernährung zu erkennen [18].

Eine Infektion des Neugeborenen ist zunächst nur durch den Nachweis einer Virusreplikation zu diagnostizieren, da maternale Anti-HCV-Antikörper bis über den 6. Lebensmonat hinaus persistieren können. Der Erkrankungsverlauf ist in aller Regel lange Zeit asymptomatisch und auch hinsichtlich der Langzeitprognose deutlich günstiger als bei einer Infektion Erwachsener: Spontanheilungen sind nicht selten und das Virus persistiert in lediglich 50–60% bis in das Erwachsenenalter. Bei chronischer Infektion kommt es meist nur zu einer geringen Leberschädigung mit langsamer Progredienz [19–21].

Somit erscheinen weder haftungsrechtliche noch ethische Bedenken gegen eine reproduktionsmedizinische Behandlung HCV-infizierter Frauen mit Kinderwunsch gerechtfertigt. Im Vorfeld sollte aber grundsätzlich die Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit Interferon  $\alpha$  und Ribavirin gemeinsam mit den betreuenden Hepatologen und der Patientin erörtert worden sein.

#### HCV-Infektion des (Ehe-) Mannes

Der Nachweis von Hepatitis C-Virus im Ejakulat ist offenbar schwierig und störanfällig. Außerdem ist die Virusbelastung eher niedrig und liegt wohl meist in der Größenordnung von 50 bis 200 Genomäquivalente/ml. Deshalb differieren die in der Literatur angegebenen Detektionsraten im Sperma virämischer Männer mit 0% bis 57% erheblich und repräsentieren wohl eher Unterschiede in der Empfindlichkeit der verwendeten PCR-Kits und in der Elimination von PCR-Inhibitoren [22–25]. Letztlich muß man davon ausgehen, daß HCV-positive Männer das Virus im Ejakulat ausscheiden können [23, 24, 26, 27]. Obwohl die sexuelle Transmissionsrate gering ist, erfordert somit der sichere Schutz der gesunden Partnerin den Gebrauch von Kondomen.

Ist das Virusgenom im Nativejakulat nachgewiesen, findet es sich nach Zentrifugation sowohl im Überstand, als auch im Zellpellet. Nach Dichtegradientenzentrifugation läßt sich dagegen in der Spermienfraktion auch mit ultrasensitiven Techniken keine HCV-RNA mehr detektieren. Dies legt den Schluß nahe, daß Viruspartikel im Seminalplasma und wohl auch in der Begleitzellfraktion enthalten sein können, nicht aber an oder in Spermien [23, 24, 27].

In einer HCV-diskordanten Partnerschaft kann man daher bei Kinderwunsch – analog zur HIV-Infektion [15] – unter dem Aspekt der Infektionsprophylaxe Verfahren der assistierten Reproduktion mit aufbereiteten Spermien erwägen. Dabei ist das Paar allerdings darüber aufzuklären, daß eine abschließende Testung der aufbereiteten Spermien zum Ausschluß einer Viruskontamination derzeit nicht möglich ist, da handelsübliche Verfahren zum HCV-Nachweis im Blut hierfür nicht zuverlässig adaptierbar sind. Bei der insgesamt niedrigen Kontagiosität von HCV erscheint aber bereits die Risikoreduktion durch eine Dichtegradientenzentrifugation als ausreichend effektiv.

Natürlich muß man auch kritisch hinterfragen, ob bei der ohnehin geringen sexuellen Übertragungsrate überhaupt zur Risikoreduktion reproduktionsmedizinisch interveniert werden sollte. Da es hierzu keine auf Evidenz basierende Empfehlung gibt, orientieren wir uns an der Viruslast im Blut und bieten bei über  $10^6$  Kopien pro ml immer eine Behandlung an. Nicht zuletzt unter dem haftungsrechtlichen Aspekt richten wir uns dabei aber auch nach dem Sicherheitsbedürfnis der (Ehe-) Paare. Optimal in diesem Sinne wäre es sicherlich, die chronische Infektion auszuheilen. Vor allen anderen Maßnahmen sollte deshalb mit dem Patienten und den betreuenden Hepatologen der Versuch einer Viruselimination diskutiert werden.

## HEPATITIS B

Mit mehr als 300 Millionen chronisch Infizierten ist die Hepatitis B weltweit eine der häufigsten Infektionskrankheiten. Die Prävalenz beträgt in einigen Regionen Asiens und Afrikas bis zu 15%, in den westlichen Industrienationen dagegen 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. Jährlich infizieren sich in beiden Ländern mehr als 50.000 Menschen mit HBV [3, 18].

Bei einer akuten Hepatitis B weisen mehr als zwei Drittel der Betroffenen Symptome wie Inappetenz, mäßiges Fieber, Arthralgien, Juckreiz und Ikterus auf. Im Erwachsenenalter chronifiziert bzw. persistiert die Infektion bei 5–10% der Erkrankten. Diese

können in 25–40% eine Leberzirrhose entwickeln, aus der mit einer jährlichen Frequenz von 2–5% ein Leberzellkarzinom entsteht [4, 5]. Dieses ist eines der häufigsten Karzinome überhaupt, da weltweit die meisten Menschen die Infektion frühkindlich erwerben und die Karzinogenese durch die lange Laufzeit der Infektion begünstigt wird.

Bei chronischer Hepatitis B führt die Therapie mit  $\alpha$ -Interferon in 30–50% der Fälle zu einer Serokonversion von HBeAg zu anti-HBeAg mit Sistieren einer quantitativ nachweisbaren Virusreplikation und damit zum Übergang in einen asymptomatischen HBs-Ag-Trägerstatus. Bei etwa 10–15% dieser „responder“ ist sogar eine vollständige Ausheilung mit Serokonversion von HBs-Ag zu anti-HBs-Ag möglich. Bei der Mehrzahl der Behandelten treten unter der Immuntherapie grippeähnliche Symptome und Gewichtsverlust auf, schwerere Nebenwirkungen sind jedoch selten [28]. Eine erfolgver-

sprechende Alternative bzw. Ergänzung ist die antivirale Therapie mit dem Nukleosidanalogen Lamivudin. Im Gegensatz zur Interferonbehandlung muß die Medikation aber kontinuierlich über 1 bis 2 Jahre erfolgen und kann zu einer signifikanten Resistenzentwicklung führen [29].

In den westlichen Industrieländern gilt HBV in erster Linie als Erkrankung bestimmter Risikogruppen, wie i.v.-Drogenabhängige, Empfänger(innen) von Blutbestandteilen, aber auch Homosexuelle oder Prostituierte. Hierzulande dürfte die sexuelle Übertragung vor der vertikalen Transmission die größte Rolle spielen [3]. Eine aktive Schutzimpfung ist seit mehr als 15 Jahren verfügbar. 1995 wurde die zunächst auf Risikogruppen beschränkte Impfempfehlung auch auf alle Säuglinge und Kleinkinder ausgeweitet. Eine Postexpositionsprophylaxe ist mit spezifischen Hyperimmunglobulinen möglich.

HBV erreicht insbesondere im Serum sehr hohe Konzentrationen von bis zu  $10^6$  Kopien je ml, kann aber auch in anderen Körpergeweben und -sekreten nachgewiesen werden [30]. Reproduktionsmedizinisch kann die chronische HBV-Infektion (Tabelle 2) drei Probleme aufwerfen: Zum einen, ob das materno-fetale Transmissionsrisiko eine potentielle Kontraindikation gegen die Behandlung darstellt; zum anderen, ob es bei chronisch infizierten Männern durch assistierte Reproduktion zu einer paterno-fetalen Infektion kommen könnte. Und zum dritten, ob Risiken hinsichtlich der Laborsicherheit bestünden.

### HBV-Infektion der (Ehe-) Frau

Eine erfolgreiche Impfung bietet dem gesunden (Ehe-) Partner zuverlässigen Schutz. Um auch Neugeborene chronisch infizierter Mütter schützen zu können, ist seit 1994 ein HBV-Screening im späten letzten Trimenon Bestandteil der Mutterschafts-Richtlinien. Postpartal sollten dann Neugeborene HBs-Ag-positiver Mütter

Tabelle 2: Reproduktionsmedizinische Daten zur Hepatitis B

Epidemiologie		
Erreger:	Hepatitis B-Virus (DNA-Virus)	
chronisch Infizierte (Deutschland und Österreich):	700.000	
Verlauf		
chronisch/persistierend:	Erwachsene	5–10%
	Kinder	90%
bei Progress:	Leberzirrhose	25–40%
	davon Leberzellkarzinom	2–5% pro Jahr
Prophylaxe		
Vakzinierung:	rekomb. HBs-Vakzine:	ja
Immunprophylaxe:	Hyperimmunglobulin:	ja
Therapie		
Viruselimination:	Interferon- $\alpha$	30–50%
Transmission		
horizontal:	sexuell > Blutkontakte	
materno-fetal:	ohne Prophylaxe	> 90%
	Simultanimpfung	< 5%
Viren im Ejakulat		
nachgewiesen in:	Seminalplasma:	ja
	Begleitzellen:	ja
	Spermien:	ja?

möglichst unmittelbar, in jedem Falle aber in den ersten 12 Lebensstunden, simultan eine aktiv/passive HBV-Immunität erhalten. Diese Grundimmunisierung wird jeweils nach 1 Monat und 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 [31, 32].

Wird der Säugling trotz einer regelrecht erfolgten Simultanimpfung infiziert, muß man als Ursache entweder eine bereits intrauterin erworbene Infektion oder eine „escape-HBV-Mutante“ diskutieren, vor welcher der Impfstoff nicht schützt [33]. Im Gegensatz zur Infektion im Erwachsenenalter ist der klinische Verlauf perinatal infizierter Kinder aber meist asymptomatisch. Das Virus persistiert jedoch in über 90% der Fälle, wodurch Jahrzehnte später das Risiko der progredienten Entwicklung einer Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms besteht [31].

Viele chronisch HBV-infizierte Frauen sind selbst connatal infiziert und spüren keine Einschränkung der Lebensqualität. Insofern dürften weder „besondere kindliche Risiken“ noch haftungsrechtliche Bedenken gegen Assistierte Reproduktion bei diesen Patientinnen bestehen. Insbesondere bei chronisch-aggressiven Verlaufsformen und persistierender Infektion mit hoher Viruslast sollte jedoch vor einer reproduktionsmedizinischen Intervention der Versuch einer Viruselimination durch eine  $\alpha$ -Interferon-Therapie mit der Patientin und den betreuenden Hepatologen diskutiert werden.

#### HBV-Infektion des (Ehe-) Mannes

Die gesunde Partnerin eines chronisch Hepatitis B-infizierten Mannes kann durch eine erfolgreiche Impfung zuverlässig vor einer Infektion

geschützt werden kann. Dagegen muß man zumindest diskutieren, ob eine paterno-fetale Transmission durch infizierte Spermien – insbesondere bei Anwendung von Mikroinjektionstechniken – möglich wäre. Denn HBV-DNA ist – wie in anderen Geweben – mittels PCR auch im Hodenbiopsaten nachgewiesen [30]. Spermatozoen, Spermatozyten, Spermatozoen und Sertolizellen zeigen in situ-Hybridisierungssignale für virale Genomsequenzen [34]. Auch im Ejakulat findet sich virale DNA: als Virus im Seminalplasma, als integriertes Genom in Leukozyten, aber auch in Spermien [35, 36].

Möglicherweise sind dadurch Infektionen von Kindern HBV-negativer oder geimpfter Mütter zu erklären [37]. So beschreibt eine chinesische Arbeitsgruppe die intrauterine Infektion von 8 spontan empfangenen Feten HBs-Ag-negativer Mütter, bei denen die Nukleotidsequenzanalyse eine sehr hohe Homologie zum HBV-Genotyp des Vaters zeigte [38]. Dies legt die Vermutung nahe, daß – anders als bei der HIV- und HCV-Infektion – motile 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 entkräftet ist, sollten zur Vermeidung mediko-legaler Konflikte (Ehe-) Paare, bei denen der Mann HBsAg positiv ist, vor einer Assistierte Reproduktion auf diese Möglichkeit hingewiesen werden.

#### Laborsicherheit

Ejakulate bzw. Follikelpunktate können potentiell infektiös sein. Von daher erfordert der Umgang mit diesen Materialien generell die Einhaltung von Sicherheitskauteleten, die bei uns das Tragen von Handschuhen, einer Schutzbrille bei Spritzgefahr, sowie die regelmäßige Desinfektion der Arbeitsflächen mit geeigneten Mitteln umfassen. Scharfe bzw. spitze Instrumente sind weitestgehend zu

vermeiden und ordnungsgemäß zu entsorgen. Selbstverständlich sollten alle Mitarbeiter(innen) gegen Hepatitis B immunisiert sein.

Durch die Verwendung von Einmalartikeln und Einhaltung der Hygienevorschriften im Operationsbereich und im Embryokulturlabor ist auch eine infektiöse Gefährdung von Mitpatientinnen auszuschließen. Nicht ganz unproblematisch erscheint in dieser Hinsicht aber die Kryokonservierung und Lagerung potentiell infektiöser Gewebe und Zellen: So wurde kasuistisch die Transmission einer Hepatitis B im Lagerbehälter in einer Knochenmarkbank dargestellt [39]. Wie die Autoren berichten, wurden damals aber undichte, fragile Gefriergutbeutel verwendet, die zudem beim Auftauen häufig brachen. Durch die ungenügend verschlossene Öffnung der Beutel und entstandene Risse konnte Flüssigstickstoff eindringen, bei Bewegung der Gefriergutbeutel infektiöse Partikel ausspülen und auf andere Proben übertragen. Der Beweis dieser These wurde durch Sequenzanalyse des Virusgenoms und den Nachweis viraler DNA im – offenbar reichlich vorhandenen – Sediment des Lagerbehälters geführt.

Das in der Reproduktionsmedizin üblicherweise kryokonservierte Material, also Spermien, Hodenbiopsate, imprägnierte Eizellen oder Embryonen, ist dagegen nicht annähernd so virusbelastet wie Knochenmark oder Blut und zudem während der Vorbereitung zur Kryokonservierung in der Regel mehrfach gespült worden. Dennoch sollten nur Gefriergutbehälter verwendet werden, die zuverlässig versiegelt werden können und nicht porös werden. Bei manchen Systemen kann auch eine Umverpackung die Stabilität erhöhen. Obwohl unter dieser Prämisse eine Virusfreisetzung aus dem glasartig erstarrten Gefriergut kryobiologisch ohnehin kaum vorstellbar ist, kann dieses hypothetische Risiko doch dadurch weiter vermindert werden, daß po-

tentiell infektiöses Material grundsätzlich oberhalb des Flüssigstickstoffs bei etwa  $-160^{\circ}\text{C}$  in der Dampfphase oder in separaten „Quarantänetanks“ gelagert wird. Wenn man alle Eventualitäten ausschließen möchte, wird man bei chronisch persistierenden Virusinfektionen aber auf jegliche Kryokonservierung potentiell kontaminierter Zellen und Gewebe verzichten müssen.

#### Literatur:

1. Bundesärztekammer. Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion. Dtsch Ärzteblatt 1998; 95: A3167–A3171.
2. EASL – European Association for the Study of the Liver. European Consensus on Hepatitis C. Hepatology 1999; 30: 956–61.
3. Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 17/1999: Jahresbericht zu wichtigen Infektionskrankheiten in Deutschland, Teil 2: Virushepatitiden. Robert-Koch-Institut, Berlin, 1999.
4. Chiaramonte M, Stroffolini T, Vian A et al. Rate of incidence of hepatocellular carcinoma in patients with compensated viral cirrhosis. Cancer 1999; 85: 2132–7.
5. 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.
6. Vogel W. Treatment of acute hepatitis C virus infection. J Hepatol 1999; 31 (Suppl 1): 189–92.
7. Davis GL. Combination therapy with interferon alfa and ribavirin as retreatment of interferon relapse in chronic hepatitis C. Semin Liver Dis 1999; 19 (Suppl 1): 49–55.
8. Manns MP, Cornberg M, Wedemeyer H. Current and future treatment of hepatitis C. Indian J Gastroenterol 2001; 20 (Suppl 1): C47–51.
9. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J et al. Peginterferon alpha-2a in patients with chronic hepatitis C. N Engl J Med 2000; 343: 1723–4.
10. Reiser M, Schmiegel WH. Chronische Hepatitis C: Fortschritt durch Kombinationstherapie mit Interferon-alpha und Ribavirin. Dt Ärztebl 1999; 96: A195–A199.
11. Lesourd F, Izopet J, Mervan C et al. Transmissions of hepatitis C virus during the ancillary procedures for assisted conception. Hum Reprod 2000; 15: 1083–5.
12. Thomas DL, Zenilman JM, Alter MJ. Sexual transmission of hepatitis C virus among patients attending Baltimore sexually transmitted disease clinics—an analysis of 309 sex partnerships. J Infect Dis 1995; 171: 768–75.
13. Neumayr G, Propst A, Schwaighofer H et al. Lack of evidence for the heterosexual transmission of hepatitis C. QJM 1999; 92: 505–8.
14. Zylberberg H, Thiers V, Lagorce D et al. Epidemiological and virological analysis of couples infected with hepatitis C virus. Gut 1999; 45: 112–6.
15. Weigel M, Beichert M, Melchert F. HIV-Infektion und Assistierte Reproduktion – heute schon medizinisch und ethisch vertretbar? J Fertilit Reprod 2001; 11 (1): 6–13.
16. Sonnenberg-Schwan U. Der Kinderwunsch HIV-positiver Frauen und Möglichkeiten zur Verwirklichung. In: Jäger H (Hrsg.). Mit AIDS leben. Prävention, Therapie, Behandlungsalternativen, psychosoziale Aspekte. ecomed-Verlag, Landsberg, 1999; 304–12.
17. 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.
18. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of Hepatitis C: Geographic differences and temporal trends. Seminars in Liver Disease 2000; 20: 1–16.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. Hollingsworth RC, Jameson CL, Minton JE et al. GBV-C/HGV coinfection in HIV-1-positive men: frequent detection of viral RNA in blood plasma but absence from seminal fluid plasma. J Med Virol 1998; 56: 321–6.
23. Leruez-Ville M, Kunstmann J-M, DeAlmeida M et al. Detection of hepatitis C virus in semen of infected men. Lancet 2000; 356: 42–3.
24. Levy R, Tardy JC, Bourlet T et al. Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. Hum Reprod 2000; 15: 810–6.
25. 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.
26. 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.
27. McKee TA, Avery S, Majid A, Brinsden PR. Risks for transmission of hepatitis C virus during artificial insemination. Fertil Steril 1996; 66: 161–3.
28. Hopf U, Niederau C, Kleber G, Fleig WE. The treatment of chronic viral hepatitis B/D and acute and chronic viral hepatitis C. The consensus of the German Society for Digestive and Metabolic Diseases. Z Gastroenterol 1997; 35: 971–86.
29. Gordon SC. Antiviral therapy for chronic hepatitis B and C. Which patients are likely to benefit from which agents? Postgrad Med 2000; 107: 135–8.
30. 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.
31. Schneider T, Wirth S. Hepatitisinfektionen des Neugeborenen. In: Friese K, Kachel W (Hrsg.). Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen. 2. Aufl., Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg 1998; 136–50.
32. 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.
33. 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.
34. 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.
35. 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* 1986; 16: 61–6.36. Davidson 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.
37. Xu X. The possible role of sperm in family HBV infection. Chung Hua Liu Hsing Ping Hsueh Tsa Chih 1992; 13: 337–9.
38. 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.
39. 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/Bay. Von 1980 bis 1986 Medizinstudium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen. Grundwehrdienst als Stabsarzt, danach von 1988 bis 1993 Weiterbildung zum Facharzt an der Frauenklinik des Universitätsklinikums Mannheim (Direktor: Prof.

Dr. Melchert). 1989 Promotion (magna cum laude), Thema: Versuche zur „langsamen Kryokonservierung von Mäuseembryonen mit dem automatisierten „offenen System“ mit Selbstseeding (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. Fakultative Weiterbildungen: Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin, Spezielle Geburtshilfe und Perinatalmedizin, Spezielle Operative Gynäkologie. Seit 1995 Oberarzt an der Universitäts-Frauenklinik Mannheim.

**Korrespondenzadresse:**

Priv.-Doz. Dr. med. Michael Weigel  
Universitäts-Frauenklinik Mannheim  
D-68135 Mannheim  
e-mail: michael.weigel@gyn.ma.uni-heidelberg.de

# 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](#)