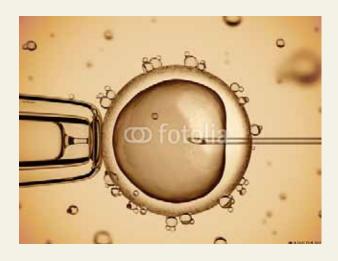
Künstliche Befruchtung

Verantwortungsvolle Therapieangebote machen es möglich, dass auch Paaren mit einer Infektionskrankheiten der Kinderwunsch mit minimiertem Risiko erfüllt werden kann.

Von Prof. Dr. Markus S. Kupka



HIV und Hepatitis in der Reproduktionsmedizin

Die Behandlung von Kinderwunschpaaren mit einer Infektionskrankheit stellt heute keine Seltenheit mehr dar. Dennoch gilt es, sorgfältig zu unterscheiden, welche Infektion mit welchem Übertragungsrisiko vorliegt. In Deutschland sind nicht alle Therapieoptionen vorhanden. Dennoch kann Paaren bei vorliegender Hepatitis oder HIV-Infektion geholfen werden, wenn bestimmte Sicherheitsaspekte berücksichtigt werden. Dies sollte spezialisierten Zentren vorbehalten sein, die auch die Auflagen des aktuellen Gewebegesetzes erfüllen.

Seitdem der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) am 16. September 2010 entschieden hat auch HIV-diskordanten und -konkordanten Ehepaaren den Zugang zu Maßnahmen der assistierten Reproduktion zu ermöglichen, ist deutlich geworden, dass auch in diesem Bereich Inklusion im weitesten Sinne stattfindet (private Krankenversicherungen handeln hier in der Regel analog).

So wie inzwischen im Bereich der Geburtsmedizin unter bestimmten Bedingungen ein geplanter Spontanpartus verantwortbar ist, so wird bei der assistierten Reproduktion ebenfalls eine gewisse Liberalisierung der Vorgehensweise deutlich. Ablesbar ist dies beim Vergleich der gemeinsamen Erklärung mehrerer deutschsprachiger, medizinischer Fachgesellschaften von 2001 (Weigel 2001b) und 2008 (Tandler-Schneider 2008).

Infektionsrisiko

Infektionen können im Bereich der assistierten Reproduktionstechniken (ART) bei der Indikationsstellung, der Bewertung der Erfolgschance, der Durchführung der eigentlichen Behandlung und bei einer folgenden Schwangerschaft eine wesentliche Rolle spielen (Michelmann 1998, Spike 2003, Weigel 2001a). Dabei sind Infektionen bei der Ursachenentstehung der ungewollten Kinderlosigkeit als Begleiterkrankung oder als Risikopotenzial unmittelbar während und nach einer solchen Behandlung zu werten (Keck 2004, Kupka 2007a). Ein Infektionsrisiko ist möglich durch: die Patientin, deren Partner, das Personal, die "verarbeiteten" Zellen einschließlich Kulturmedien und durch technische Geräte.

Wenn Keimzellen außerhalb des Körpers "verarbeitet" werden, gilt es, sorgfältig vorzugehen, um mögliche Infektionen abzuwenden. Im Falle bekannter Infektionsproblematik im Sinne einer serodiskordanten Situation ist die Vermeidung einer horizontalen Infektion und generell die Vermeidung einer vertikalen Infektion von Bedeutung. Bei der intrauterinen Insemination (INS), der In-vitro-Fertilisation mit Embryotransfer (IVF), dem Zusatzverfahren der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) und verwandten Verfahren, wie z.B. dem partiellen Ausdünnen der äußeren Eizellhülle ("assisted hatching": erleichtertes Schlüpfen) oder der "intracytoplasmic morphologycally selected sperm injection" (IMSI) muss im Idealfall nach standardisierten Verfahrensabläufen (SOP, standard operation procedures) eine Minimierung des Infektionsrisikos angestrebt werden (Kupka 2007b).

Daneben können Empfehlungen und Richtlinien zur Vermeidung bzw. Behandlung einer Infektion hilfreich sein.

Indikation zur Infektionsdiagnostik:

- zwingend vorgeschrieben Infektionsdiagnostik bei Durchführung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung im homologen System
- eine sinnvolle Infektionsdiagnostik aus allgemein protektiver Intention – auch über das Behandlungsende hinaus
- empfohlene Infektionsdiagnostik bei Durchführung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung im donogenen System (heterolog, Samenspender)

HIV und Kinderwunsch

Vor Beginn einer reproduktionsmedizinischen Behandlung sind einige Punkte auf bürokratischer Ebene in Bezug auf eine potenzielle Infektion von Bedeutung. Wichtig ist hier beispielsweise, dass in Deutschland die Eizellspende zum momentanen Zeitpunkt nicht gestattet ist und somit die entsprechenden EU-konformen Vorschriften nicht greifen. Hingegen ist die Samenspende möglich, sodass bei einer HIV-Infektion des Mannes auch hier eine Behandlungsoption besteht.

Durch die Umsetzung von EU-Vorgaben wurden zahlreiche Angleichungen, z. B. der Richtlinie des G-BA über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung, erforderlich. Nunmehr ist es vorgeschrieben nicht nur vor Beginn der Reproduktionbehandlung, sondern auch maximal sieben Tage vor der Eizell-Entnahme eine Testung bei beiden Partnern (Anti-HIV-1,2, HBsAg, Anti-HBc, Anti-HCV-Ab) durchzuführen. Die Testung vor der Eizell-Entnahme ist medizinisch wenig hilfreich und wird nun auf EU-Ebene bald revidiert.

Bisher gibt es neben der bereits erwähnten deutschsprachigen Leitlinie auch von der amerikanischen Fachgesellschaft ASRM (American Society for Reproductive Medicine) der ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) Verhaltensmaßregeln für den Umgang mit Human Pi gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch. Hierbei wird erstautungerwise in keinem Fall auch auf den Schutz der Mitarbeiter hingeweisen.

Nur innerhalb einer interdisziplinären Kooperation kann eine medizinisch, psychologisch und ökonomisch solide und erfolgreiche Behandlung erfolgen (Sonnenberg-Schwan 2007, Kupka 2010a). Dies ist wohl einer der Gründe, warum nur wenige der 125 Kinderwunschzentren in Deutschland diese Therapieoption anbieten.

Eine solche Kooperation hatte beispielsweise im Jahre 2002 zu Beginn der Behandlungen an der Universität München Ausschluss-Kriterien definiert (Tab. 1). Diese Kriterien haben sich in der Zwischenzeit in

Tab. 1: Ausschlusskriterien der Ethikkommission der Universität München (Stand 2002) Allgemein Partner nicht miteinander verheiratet ungeschützter Verkehr bei diskordantem Paar nach Kenntnis der Infektion nicht ausreichende Sprachkenntnisse psychische oder andere Zustände, die die Entscheidungsfähigkeit der Patientin beeinträchtigen Drogenabhängigkeit inadäguate Compliance für die Fortführung einer antiretroviralen Therapie aktuelles Stadium B3- oder C- nach CDC-Klassifikation beim Mann Viruslast > 1.000 Kopien/ml instabiler CD-4-Status in den letzten 6 Monaten Resistenzen gegen AZT (Zidovudin) und NVP (Nevirapin) Komorbiditäten wie chronische Hepatitis-B-Infektion, Hepatitis-C-Infektion bei der Frau Viruslast > 1.000 Kopien/ml instabiler CD-4-Status in den letzten 6 Monaten Resistenzen gegen AZT (Zidovudin) und NVP (Nevirapin) Komorbiditäten wie chronische Hepatitis-B-Infektion, Hepatitis-C-Infektion andere Grunderkrankungen, die gegen die Austragung einer Schwangerschaft sprechen (Malignome, Osteopathien)

soweit gewandelt, dass weitere Aspekte, z.B. der eigenverantwortliche Umgang mit der Erkrankung durch die Betroffene oder den Betroffenen, gewährleistet sein müssen.

Eigene Empfehlungen:

- Im ersten Beratungsgespräch mit beiden Partnern soll der verantwortungsvolle Umgang mit der Erkrankung erkennbar werden (Schutz des Partners etc.).
- Eine schriftliche Information der betreuenden Schwerpunktpraxis über Viruslast, Medikation und Compliance sollte vorliegen.
- Ein umfangreicher Aufklärungsbogen speziell zum Thema muss von beiden Partnern unterschrieben werden

In Deutschland werden generell bei einer IVF/ICSI-Behandlung die Daten zur Therapie einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße anonymisiert (d. h. ohne Nennung ihres Namens) aufgezeichnet. Die Weitergabe der anonymisierten Daten erfolgt an die für die Qualitätssicherung im Bereich der Reproduktionsmedizin zuständige Stelle (Deutsches IVF-Register, www. deutsches-ivf-register.de). Hierbei wird der Infektionsstatus nicht mitgeteilt. Auf europäischer Ebene werden Daten in einem spezielles Register für Reproduktionsmedizin (EIM, The European IVF Monitoring Program) gesammelt. Auch hier wird der Infektionsstatus nicht kommuniziert. Deshalb soll ein europäisches Register helfen, welches bei entsprechender finanzieller Unterstützung Daten online aufnehmen kann (CREAThE registry, Centres for reproductive assistance techniques in hiv infected individuals in Europe, http://www.creathe.org).

HIV-Infektion des Mannes

Es ist bekannt, dass HIV durch Ejakulat übertragen werden kann und vorwiegend im Seminalplasma und in der Begleitzellfraktion nachweisbar ist (Bourlet 2002, Clarke 1999, Cottell 1997). Dagegen wurde über viele Jahre intensiv die Frage diskutiert, ob auch Spermien als Virusträger in Frage kommen. Nach aktuellem Stand der Diskussion ist eine Assoziation von HIV mit reifen, vitalen Spermien zwar nicht mit endgültiger Sicherheit auszuschließen, auf der Basis der neueren Befunde aber außerordentlich unwahrscheinlich (Estes 2008, Gingelmaier 2011, Kupka 2007b).

Ist der Mann HIV-infiziert, können z.B. Verfahren der assistierten Reproduktion mit aufbereiteten, virusfreien Spermien das Infektionsrisiko für die Partnerin minimieren.

Erst mit Einführung der routinemäßigen Testung aller aufbereiteten Spermienproben durch hochsensitive, molekularbiologische Nachweisverfahren wurde ab 1997 das Behandlungsangebot ausgeweitet. So hat beispielsweise das Labor, mit dem die Reproduktionsmedizin der Altonaer Strasse kooperiert, eine Nachweisgrenze von 5 Kopie/l im Eiakulat.

Dabei hat der Einsatz einer speziellen Aufarbeitung der Ejakulatprobe eines HIV-positiven Mannes (allgemein als "sperm-washing" bezeichnet) zu einer deutlichen Risikoreduktion geführt (Nahvi 2001, Nicopoullos 2010, Pasquier 2000).

Um die Testergebnisse vor der Nutzung zu einer reproduktionsmedizinischen Behandlung vorliegen zu haben und auch, um diese Quote zu senken, wird eine Kryokonservierung der Proben durchgeführt. Danach scheint das Risiko einer Infektion der Frau "rein hypothetisch und nicht mehr bezifferbar" zu sein (Weigel, 2005).

Da Spermiogramme HIV-positiver Männer oft qualitative Einschränkungen aufweisen und die Aufarbeitung, Testung und Kryokonservierung von Ejakulatproben per se ebenfalls eine Qualitätsminderung bedeuten, hat sich das Therapieverfahren der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) durchgesetzt (Hart 2001, Hafez 1988, Gout 2011). Dabei kann die Qualitätsminderung Virus-assoziiert oder

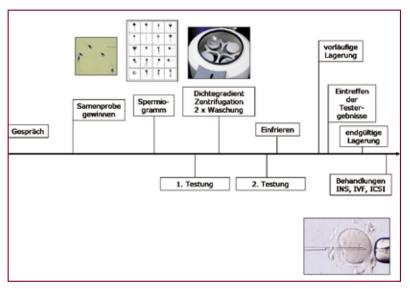


Abb. 1: Ablauf der Therapie mit Ejakulat-Aufarbeitung und Testung mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI)



Abb. 2: Unterschiedliche Kryobehälter für nicht-infektiöse und potenziell infektiöse Keimzellen (Ejakulat, Oozyten, befruchtete Oozyten im Vorkernstadium

Medikamenten-assoziiert sein. Dies ist wahrscheinlich auf eine mitochondriale Toxizität antiretroviraler Medikamente zurückzuführen. Der Vorteil der ICSI-Methode besteht darin, dass mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit HI-virusfreies Ejakulat verwandt wird und dass durch die Anwendung der ICSI-Methode die Qualitätsbeeinträchtigungen des Ejakulates ausgeglichen werden können (Abb. 1). Die Schwangerschaftsraten variieren je nach Alter der Frau zwischen 25 und 35 Prozent pro Behandlung. Der Nachteil der Methode besteht in der Aufwendigkeit des Verfahrens (ovarielle Stimulation, Eizellentnahme in Narkose) und den Kosten.

Nach aktuellem Stand der Wissenschaft stellt diese Behandlungsform derzeit den erfolgversprechensten und auch den risikoärmsten Weg zur Erfüllung des bestehenden Kinderwunsches dar.

Prinzipiell ist auch eine Inseminationsbehandlung (INS) denkbar. Hierbei ist jedoch zu gewährleisten, dass die höchstmögliche Sicherheit zur Vermeidung einer horizontalen Transmission erreicht wird. Dazu gibt es beispielsweise die Option, die Ejakulatfraktion, wie beschrieben, aufzuarbeiten und zur Insemination zu nutzen, statt sie einzufrieren. Die Viruslast muss aber bekannt niedrig sein und die Ejakulatqualität nach dem "sper washing" noch ausreichend gut sein.

Tab. 2: Reproduktionsmedizinische Optionen bei	
HIV-betroffenen Paaren	

The occionent dates			
Mann	Frau	Kommentar	
+	-	 virusfreies Ejakulat nach Aufarbeitung, Testung und Kryokonservierung wird verwandt für: Insemination, IVF, ICSI ungeschützter Verkehr in bestimmter Konstellation Präexpositionsprophylaxe (PrEP) der Fraumit anschließend geplantem Geschlechtsverkehr in bestimmter Konstellation donogene Insemination (Spendersamen-Behandlung) 	
-	+	Selbstinsemination mittels konvertiertem Kondom bei Fertilitätsstörungen gegenbe- nenfalls Insemination, IVF, ICSI	
+	+	nach umfassender Beratung wird im Einzelfall über eine reproduktionsmedizinische Unter- stützung entschieden	

In den deutschsprachigen Empfehlungen von 2008 wird die Insemination als Goldstandard beschrieben. Hierzu muss jedoch die Viruslast im Serum und gegebenenfalls auch im Ejakulat bekannt sein. Diese korrelieren nicht immer.

Eine weitere Strategie besteht in der Einnahme einer zweimaligen antiretroviralen Präexpositionsprophylaxe (PrEP) der Frau vor geplantem Geschlechtsverkehr. Dazu sollen eine Normozoospermie (gutes Spermiogramm) und eine HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze vorliegen. In diesem Fall wird das Paar jedoch komplett selbst tätig. Prinzipiell muss auch auf die Therapieoption der Spendersamenbehandlung hingewiesen werden, die auch bei einer additiv weiblichen Zusatzindikation für eine IVF-Therapie (Tubenfaktor etc.) bestehen kann und in Deutschland nicht verboten ist – im Gegensatz zur Eizellspende.

HIV-Infektion der Frau

Ist die Frau HIV-infiziert, sind neben dem Infektionsschutz des gesunden Partners auch mögliche Interaktionen von Infektion und Schwangerschaft sowie insbesondere das Infektionsrisiko des erhofften Kindes zu berücksichtigen. Sofern keine Fertilitätshindernisse vorliegen, ist durch Selbstinsemination eine Konzeption möglich. Hier wird in der Regel ein konvertiertes, spermizidfreies Kondom benutzt. Der wesentliche Vorteil liegt darin, dass die Konzeption – bei gleichzeitigem Schutz des HIV-negativen Partners – in der Privatsphäre des Paares belassen werden kann (Sonnenberg-Schwan, 2007). Bei endokrinen Störungen (Harlow 2000, Clark 2001) oder Tubenverschluss kann eine In-vitro-Fertilisation (IVF) indiziert sein, bei ausgeprägtem andrologischem Faktor eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI).

Bei mindestens einem funktionsfähigen Eileiter, guter ovarieller Reserve und ausreichender Ejakulatqualität ist auch eine Inseminationsbehandlung (INS) möglich. Wichtig ist hierbei die interdisziplinäre Kooperation zur Festlegung der antiretroviralen Therapie.

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand nehmen Schwangerschaft und Geburt keinen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion im frühen Stadium (Schäfer 1999a). Umgekehrt scheint die Wahrscheinlichkeit von Schwangerschaftskomplikationen bei HIV-positiven Frauen etwas erhöht, was nicht zuletzt auch unerwünschten Wirkungen antiretroviraler Medikamente zuzuschreiben sein dürfte (Mofenson 2000).

Diese sind nach den vorliegenden Daten in der Mehrzahl zwar als nicht teratogen einzustufen, über evtl. Spätfolgen einer intrauterinen Exposition liegen aber noch keine Erkenntnisse vor. Zusammenfassend muss man aber einer HIV-positiven Frau keineswegs strikt von einer Schwangerschaft abraten.

Ein weiteres Problem erwächst aus der Tatsache, dass bei Zuhilfenahme von Techniken der extrakorporalen Befruchtung die Mehrlingsrate der erzielten Schwangerschaften nicht unerheblich ist. Im Jahr 2009 waren von 8.351 Geburten bei IVF/ICSI-Behandlungen 1.703 Geburten von Mehrlingen zu verzeichnen. Das entspricht einer Quote von 20,4 Prozent. Auf geborene Kinder bezogen betrug die Quote sogar 34,3 Prozent (Deutsches IVF-Register DIR 2010).

Mehrlingsschwangerschaften wiederum sind mit den typischen geburtshilflichen Risikofaktoren wie vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit verbunden, die bei einer HIV-positiven Patientin das kindliche Infektionsrisiko erhöhen würden (Marina 1998b, Albert 2001). Ein Single-Embryo-Transfer kann dieses Problem vermeiden. Die Schwangerschaft einer HIV-infizierten Frau sollte in jedem Fall entsprechend den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen betreut werden (Buchholz 2006, Schäfer 1999b).

HIV-Infektion der Frau und des Mannes

Vor der Novellierung der Gemeinsamen Empfehlungen der Deutschen AIDS Gesellschaft war eine reproduktionsmedizinische Therapie nicht empfohlen worden. Nun wird eine Einzelfall-Entscheidung propagiert. Aus unserer Erfahrung heraus ist dies – gerade im Hinblick auf die neue Festlegung des gemeinsamen Bundesausschusses zur Finanzierung – eine sinnvolle Strategie, bei der jedoch ein Schwerpunktzentrum mit reproduktionsmedizinischen, internistischen und psychologischen bzw. psychosomatischen Behandlungsmöglichkeiten konsultiert werden sollte.

Hepatitis und Kinderwunsch

Bei der Hepatitis-Infektion ist besonders bei der HCV-Erkrankung die Viruslast und eventuell bestehende Koinfektionen von Bedeutung (Leruez-Ville 2000). Es sollten auch hier strenge Sicherheits-kriterien der entsprechenden Empfehlungen beachtet werden, die eine horizontale und vertikale Transmission verhindern können (Kupka 2008a, Weigel 2004). Prinzipiell ist hier ein ähnliches Vorgehen wie bei der HIV-Infektion möglich.

Idealerweise sollten Ejakulatproben oder befruchtete Eizellen von HCV- und HBV-Patienten in getrennten Kryobehältern aufbewahrt werden (Abb. 2.).

Um das potenzielle Risiko einer Kontamination bei kryokonservierten Ejakulatproben oder befruchteten Eizellen zu reduzieren, sollte die Lagerung in dampfförmigem und nicht in flüssigem Stickstoff erfolgen. Die Ejakulatproben sollten zuvor aufbereitet werden, um die Viruslast zu reduzieren.

Es sollen dabei Kryo-Behälter verwendet werden, die doppelt verschlossen sind.

Neugeborene von Müttern, die HBsAg-positiv sind, sollten Hepatitis-B Immunglobuline (HBIG) und die Hepatitis-B-Impfung innerhalb von zwölf Stunden nach der Geburt erhalten. Stillen ist nach einer Immunprophylaxe nicht kontraindiziert.

Frauen, die HCV-positiv sind, sollen über das Risiko einer Transmission auf den Feten aufgeklärt werden, besonders bei einer hohen Viruslast und gleichzeitiger HIV-Infektion.

HCV-Patienten sollten gegen HAV und HBV geimpft werden. Partner von HBsAg-positiven Patienten sollten gegen HBV geimpft werden. Liegt eine konkordante Situation bezüglich Hepatitis B vor, ist dennoch in Kooperation einer hepatologischen Schwerpunkt-Einrichtung zu diskutieren, ob bei unterschiedlichen Virus-Stämmen eine Impfung erforderlich sein könnte.

Literatur beim Verfasser.

Prof. Dr. Markus S. Kupka

Kinderwunschzentrum Altonaer Strasse im Gynaekologicum Hamburg Medizinisches Versorgungszentrum GbR E-Mail: markus.kupka@ivf-hamburg.de

IHRE DIAGNOSE?

Lösung: Seite 31

Anamnese:

Eine 84-jährige Patientin wird am frühen Morgen aufgrund von Fieber und zunehmender Verwirrtheit in die Notaufnahme eingewiesen. Zu Beschwerden kann sie keinerlei Angaben machen. Ihr Abdomen ist weich, der Auskultationsbefund über der Lunge und das Röntgen-Thorax-Bild sind unauffällig. Hohe Entzündungsparameter und septische Temperaturen veranlassen zunächst unter dem Verdacht auf eine Urosepsis zu einer antibiotischen Therapie. Die Sonografie von Leber und Gallenblase zeigt folgenden Befund:

(Dr. Christa Schmidt, Prof. Dr. Guntram Lock, 2. Medizinische Klinik, Albertinen-Krankenhaus)



