



- 2 Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
 - 2.2 Fortpflanzungsmedizin
 - 2.2.1 Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion
-

*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG),
Arbeitsgemeinschaft Infektiologie und Infektimmunologie in Gynäkologie und
Geburtshilfe (AGII), Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie
und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)*

Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion

AWMF 015/040 (S1)

Inhalt

- 1. Einleitung
- 2. Regelwerke
- 3. Verfahrensbedingte Infektionsrisiken
 - 3.1 Insemination, Follikelpunktion und Embryotransfer
 - 3.2 Ejakulatgewinnung und Ejakulataufbereitung
 - 3.3 Labor
 - 3.4 Kryokonservierung
 - 3.5 Laborpersonal
- 4. Infektionsrisiken seitens des Patientenpaares
 - 4.1 Bakterielle Erreger
 - 4.2 Protozoen
 - 4.3 Viren
- 5. Impfschutz
- 6. Fazit
- 7. Literatur

1. Einleitung

Die intrauterine Insemination (IUI), die In-vitro-Fertilisation mit Embryotransfer (IVF/ET) und verwandte Verfahren der assistierten Reproduktion (assisted reproductive techniques, ART) bergen für die Patientin, das Personal des jeweiligen reproduktionsmedizinischen Zentrums und nicht zuletzt auch für eine aus der Behandlung resultierende Schwangerschaft grundsätzlich das Risiko einer Übertragung von Krankheitserregern.

Selbstverständlich gilt dies auch für eine Konzeption per vias naturales. Bei reproduktionsmedizinischen Interventionen übernehmen die beteiligten Ärztinnen

und Ärzte jedoch eine besondere Verantwortung für die Gesundheit der behandelten Frau sowie des möglicherweise aus der Behandlung hervorgehenden Kindes, die sich auch in den Richtlinien zur Durchführung der Assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer widerspiegelt (36). Dort heißt es in Abschnitt 3.3: „Jeder Anwendung dieser Methode hat eine sorgfältige Diagnostik bei den Ehepartnern voranzugehen, die alle Faktoren berücksichtigt, die sowohl für den unmittelbaren Therapieerfolg als auch für die Gesundheit des Kindes von Bedeutung sind.“

Somit sind unter anderem potentielle Infektionsrisiken zu berücksichtigen. Die Keime können natürlicherweise aus dem unteren Genitaltrakt der Patientin bzw. aus dem Ejakulat des (Ehe-)Partners stammen oder iatrogen über Kulturmedien bzw. medizinisches Gerät übertragen werden. Nach Eintritt einer Schwangerschaft können akute und chronische Infektionen der Mutter das Kind gefährden. In der vorliegenden Arbeit nehmen die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) und die Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) Stellung zu den Infektionsrisiken der assistierten Reproduktion und geben Empfehlungen zur Infektionsdiagnostik und den sich daraus ergebenden Konsequenzen sowie zur Minimierung verfahrensbedingter Infektionsrisiken. Nicht eingegangen werden soll hier auf die besonderen Aspekte der donogenen Insemination.

2. Regelwerke

Vor Behandlungsbeginn einer Therapie mittels ART sind einige Punkte in Bezug auf eine potentielle Infektion von Bedeutung. Hierbei gibt es eine Vielzahl von Vorschriften, die kürzlich erst durch das sog. Gewebegesetz ergänzt wurden.

Gemäß den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen soll beim Mann ein HIV-Test erfolgen. Bei der Frau ist ein HIV-Test, eine Bestimmung des Hbs-Ag und ein Rötelttest vorgeschrieben. Bei entsprechender Anamnese ist die infektiologische Diagnostik zu erweitern.

In Anlehnung an die EU-Richtlinien von 2006 hat das Bundesministerium für Gesundheit in einer Verordnung im Zusammenhang mit dem Gewebegesetz festgelegt, dass „Zellspender“ frühestens sieben Tage vor jeder Eizellentnahme oder Samengewinnung ein Screening für HIV, Hepatitis B und Hepatitis C durchführen lassen müssen.

Folgende Vorschriften seien hier erwähnt (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1: Regelwerke zum Thema.

<p>Verordnung im Zusammenhang mit dem Gewebegesetz BMG April 2008 (66)</p>	<p>Das Bundesministerium für Gesundheit hat mit Wirkung zum 5.4.2008 eine Verordnung erlassen, die es erforderlich macht, dass frühestens sieben Tage vor jeder Eizellentnahme oder Samengewinnung folgende Untersuchungen auf HIV und Hepatitis (ansteckende Gelbsucht) durchzuführen ist: Anti-HIV-1, 2, HbsAg, Anti-HBc, Anti-HCV-Ab</p>
<p>EU-Richtlinie 2006 (45, 46)</p>	<p>Am 8.2.2006 wurde die Richtlinie 2006/17/EG der Europäischen Kommission zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG vom 31.3.2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen erlassen. Im Anhang III zu Auswahlkriterien und vorgeschriebene Labortests für Spender von Keimzellen heißt es: Partnerspende (zur Direktverwendung): Die Auswahlkriterien und Labortests für Spender brauchen bei der Partnerspende von Keimzellen zur Direktverwendung nicht angewendet zu werden. Partnerspende (nicht zur Direktverwendung): Folgende biologische Tests sind durchzuführen, um festzustellen, ob das Risiko einer Kreuzkontamination besteht: HIV-1 und -2 (Anti-HIV-1, 2) Hepatitis B (Hbs-Ag, Anti-HBc), Hepatitis C (Anti-HCV-Ab). Spenden von Dritten: Die Serum- oder Plasmaproben der Spender müssen beim Test negativ auf HIV 1 und 2, HCV, HBV und Syphilis reagieren; die Urinproben von Spermaspendern müssen darüber hinaus beim Test auf Chlamydien mittels Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (NAT) negativ reagieren.</p>
<p>GewEV 2006 (19)</p>	<p>In dem Entwurf vom 18.8.2006 zur Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen zur Festlegung von Standards für die Gewinnung von zur Verwendung beim Menschen bestimmter menschlicher Zellen und Geweben heißt es: Auswahlkriterien für die Spender von Keimzellen: Die Auswahlkriterien gemäß § 3 und Laboruntersuchungen gemäß § 4 gelten nicht für Spender bei der Partnerspende von Keimzellen zur Direktverwendung. Folgende Laboruntersuchungen sind durchzuführen, um festzustellen, ob das Risiko einer Kreuzkontamination besteht: HIV 1 und 2 (Anti-HIV-1, 2), Hepatitis B (HBsAg und Anti-HBc), Hepatitis C (Anti-HCV-Ab). Bei Sperma, das zur intrauterinen Samenübertragung verarbeitet und nicht gelagert wird, und sofern die Gewebebank nachweisen kann, dass dem Risiko der Kreuzkontamination und der Exposition des Personals durch die Anwendung validierter Verfahren begegnet wurde, ist die Laboruntersuchung möglicherweise nicht erforderlich. Die Serum- oder Plasmaproben der Spender müssen beim Test gemäß § 4 Abs. 1 negativ auf HIV 1 und 2, HCV, HBV und Syphilis reagieren; die Urinproben von Spermaspendern müssen darüber hinaus beim Test auf Chlamydien mittels Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren (NAT) negativ reagieren.</p>
<p>BÄK-Richtlinie 2006 (36)</p>	<p>Die Muster-Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion der Novellierung von 2006 beschäftigt sich lediglich mit den Vorsorge-Untersuchungen im Zusammenhang mit Samenspenden bei der Insemination (INS) oder der In-vitro-Fertilisation (IVF). Diese sind in Deutschland prinzipiell zulässig. Es muss jedoch ergänzt werden, dass im föderalen System der 16 Bundesländer jede einzelne der 17 Landesärztekammern (zwei in Nordrhein-Westfalen) diese Muster-Richtlinie in die jeweilige Berufsordnung integrieren kann – dies ist aber nicht zwingend erforderlich.</p>
<p>DGGG-Empfehlung 2004 (11)</p>	<p>Zwei Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) haben im Juni 2004 erstmals diese Empfehlungen zur Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion veröffentlicht.</p>
<p>BA-Richtlinie 2002 (47)</p>	<p>Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung, die im Februar 2002 zuletzt geändert wurden, sagen: „Voraussetzung für die Durchführung von Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung nach diesen Richtlinien ist, dass beide Ehegatten zum Zeitpunkt der Durchführung der Maßnahmen HIV-negativ sind und dass bei der Frau ein ausreichender Schutz gegen die Rötelninfektion besteht.“ „Im Einzelnen kommen im Zusammenhang mit der Durchführung der Maßnahmen ... folgende Leistungen in Betracht: Untersuchung auf HIV-Antikörper bei beiden Ehegatten sowie auf Hbs-Ag bei der Frau.“</p>

3. Verfahrensbedingte Infektionsrisiken

3.1 Insemination, Follikelpunktion und Embryotransfer

Die physiologische Kolonisation des unteren weiblichen Genitaltrakts mit potentiell pathogenen Keimen birgt grundsätzlich die Möglichkeit, diese bei der Eizellgewinnung intraperitoneal oder in die Adnexorgane zu inokulieren bzw. bei einer Insemination oder einem Embryotransfer eine iatrogene Aszension zu begünstigen. Eine vorbereitende Desinfektion von Vagina und Portio mit handelsüblichen Desinfektionsmitteln ist aber nicht zu empfehlen, da diese auch auf Gameten bzw. Embryonen toxisch wirken können (17).

Eine Keimreduktion durch gründliches Auswaschen der Scheide und Abtupfen der Portio mit steriler Kochsalzlösung reduziert das Infektionsrisiko in gleichem Umfang, ohne jedoch die Schwangerschaftsraten zu reduzieren (65).

Bei einer Follikelpunktion, Insemination und einem Embryotransfer sollten weitestgehend Einmalinstrumente Verwendung finden. Alle sonstigen Gerätschaften, die unmittelbaren Kontakt mit der Patientin oder deren Körperflüssigkeiten haben, wie z.B. Ultraschallsonden und Punktionshilfen/Führungsaufsätze, sind mit mechanischen Barrieren zu schützen sowie vor und nach Gebrauch zu desinfizieren bzw. nach adäquater Reinigung zu sterilisieren.

Eine Infektion kann in Einzelfällen auch von akzidentellen Darmverletzungen oder der Punktion chronisch infizierter Hydro- bzw. Pyosalpingen ausgehen. Deshalb sollten Letztere vorbereitend saniert werden, was zumeist auf pelviskopischem Wege möglich ist. Nicht zuletzt kann damit auch die Implantationsrate gesteigert werden (58).

Insgesamt sind Infektionen im kleinen Becken als Komplikation der extrakorporalen Befruchtung nur kasuistisch beschrieben (24, 28, 72, 73). Nach den Daten des Deutschen IVF-Registers DIR wurde im Jahre 2006 bei 36.519 Follikelpunktionen ein Fall einer Peritonitis gemeldet (10).

Nach der Eizellgewinnung ist etwa jede vierte Punktionsnadel an der Spitze bakteriell kontaminiert und in jedem dritten Follikelpunktat sind Keime nachweisbar, die so in das Kulturmedium eingebracht werden können (7). Deshalb hat sich neben einer physikalischen Keimreduktion durch Spülen des Eizell-Kumulus-Komplexes eine Anreicherung des Kulturmediums mit Penicillin und Streptomycin bewährt (6).

Eine prophylaktische Antibiotikagabe an die Patientin verbessert dagegen die Behandlungsergebnisse nicht und ist deshalb nicht zu empfehlen (32).

3.2 Ejakulatgewinnung und Ejakulataufbereitung

Auch das Ejakulat ist keinesfalls steril. Mit sensitiven Untersuchungsmethoden sind Keime in 90 bis 99% aller Spermaproben nachweisbar (12, 14). Vorwiegend

handelt es sich dabei um die normale Standortflora der distalen Urethra, daneben um Bakterien der Haut- und Perinealflora (41).

Die Weltgesundheitsorganisation empfiehlt deshalb vor der Samengewinnung eine Keimreduktion durch Miktion, eine Reinigung der Glans penis und gründliches Händewaschen mit Wasser und Seife und abschließend das Abtrocknen von Händen und Genitale mit einem frischen Handtuch (71).

Im Labor bewirkt die Spermienaufbereitung mittels swim-up oder Dichtegradientenzentrifugation eine effektive physikalische Keimreduktion. Zudem hat sich auch hier die Anreicherung des Kulturmediums mit Penicillin und Streptomycin bewährt (6).

Eine prophylaktische Antibiotikagabe an den Patienten verbessert den Erfolg der ART nicht (9, 32) und ist deshalb nicht zu empfehlen.

3.3 Labor

Im IVF-Labor sollte weitestgehend mit Einwegartikeln gearbeitet werden.

Die Einhaltung der Hygieneempfehlungen für die Arbeit in Sterillaboratorien (48, 60) versteht sich von selbst.

Besondere Beachtung als potentielle Infektionsquelle verdient das Kulturmedium. Sofern nicht industriell gefertigte Medien verwendet werden, die einer Qualitätskontrolle des Herstellers unterliegen, sind bei der Verarbeitung die Empfehlungen der American Fertility Society (57) zu beachten: strenge Qualitätskontrolle des verwendeten Wassers zum Ausschluss von Pyrogenen, Endotoxinen und bakterieller Kontamination, sterile Fertigungsbedingungen unter weitestgehender Verwendung von Einmal-Materialien, Hitzesterilisation und ggf. Ultraschallreinigung von Mehrweg-Utensilien.

Bis rekombinante Serumsupplemente verfügbar sind, sollten möglichst humane Albuminpräparationen aus quarantänegelagerten Spenderpools verwendet werden, die auf HIV (humanes Immundefizienz-Virus), HBV (Hepatitis-B-Virus), HCV (Hepatitis-C-Virus), CMV (Cytomegalie-Virus) und Treponema pallidum (Syphilis) getestet sind. Ersatzweise sollte allenfalls das Serum der Patientin supplementiert werden (38).

3.4 Kryokonservierung

Auch während der Kryokonservierung und Lagerung von Gameten bzw. imprägnierten Eizellen im Vorkernstadium (PN-Stadium) kann eine Kontamination erfolgen, wie der Fallbericht einer Hepatitis-B-Transmission im Lagerungsbehälter einer Knochenmarksbank illustriert (59). Damals waren allerdings außerordentlich undichte und fragile Gefriergutbeutel verwendet worden. Durch große Risse konnte Flüssigstickstoff eindringen und infektiöse Partikel ausspülen, die sich nicht nur im Sediment des Lagerbehälters wieder fanden, sondern auch in anderen Kryokonservaten.

In der Reproduktionsmedizin ist das kryokonservierte Material aber nicht annähernd so hoch virusbelastet wie Blut oder Knochenmark. Zudem führen Eizellpräparation und -kultur bzw. Spermienaufbereitung zu einer physikalischen Keimreduktion. Letztlich erscheint eine Virusfreisetzung aus dem vor der Lagerung erstarrten Gefriergut kryobiologisch extrem unwahrscheinlich. Dennoch sollten nur Gefriergutbehälter verwendet werden, die zuverlässig verschließbar sind und nicht porös werden bzw. deren mechanische Stabilität durch Umverpackung erhöht werden kann. Außerdem sollte der Lagerbehälter regelmäßig geleert und gereinigt werden (43).

3.5 Laborpersonal

Nicht zuletzt ist der Schutz des Laborpersonals beim Umgang mit den potentiell infektiösen Körperflüssigkeiten durch Sicherheitskautele zu gewährleisten, entsprechend den Unfallverhütungsvorschriften der gesetzlichen Unfallversicherungsträger. Hierin wird unter anderem das Tragen von (ungepuderten) Handschuhen, Mantel und Schutzbrille bei Spritzgefahr, die weitestgehende Vermeidung von scharfen oder spitzen Instrumenten bzw. deren ordnungsgemäße Entsorgung, der Verzicht auf Mundpipetten bei der Eizell- und Embryomanipulation, die regelmäßige Desinfektion der Arbeitsflächen mit geeigneten Mitteln sowie die Ausstattung der Laborräume mit Handwaschbecken und Augenspüleinrichtung zur unverzüglichen Dekontamination vorgeschrieben.

Selbstverständlich sollte das Laborteam gegen Hepatitis-B immunisiert sein.

Tabelle 2 fasst die empfohlenen Maßnahmen zur Reduktion verfahrensbedingter Infektionsrisiken zusammen.

Tabelle 2: Maßnahmen zur Reduktion verfahrensbedingter Infektionsrisiken bei assistierter Reproduktion

▶	vorbereitende Sanierung von Hydro- bzw. Pyosalpingen
▶	vor invasiven Maßnahmen Auswaschen der Vagina bzw. Abtupfen der Portio mit steriler isotoner Kochsalzlösung
▶	Verwendung von Einmalinstrumenten bei Follikelpunktion, Spermienpräparation, Embryokultur und Embryotransfer
▶	Hitzesterilisation und ggf. Ultraschallreinigung von Mehrweg-Utensilien
▶	Anreicherung des Kulturmediums mit Penicillin und Streptomycin
▶	Qualitätskontrollen des Kulturmediums (Keime, Endotoxine, Pyrogene)
▶	als Serumsupplement nur Albuminpräparationen aus getesteten (HIV, HBV, HCV, CMV, Treponema pallidum), quarantänegelagerten Spenderpools; notfalls Eigenserum der Patientin verwenden
▶	Spülung des Eizell-Kumulus-Komplexes mit Kulturmedium
▶	Einhaltung detaillierter Hygienevorschriften für die Spermienengewinnung
▶	Spermienaufbereitung
▶	Verwendung stabiler Gefriergutbehälter
▶	regelmäßige Leerung und Reinigung der Lagerbehälter für Kryokonservate
▶	Impfprävention und hygienische Schutzmaßnahmen für das Laborpersonal

4. Infektionsrisiken seitens des Patientenpaares

4.1 Bakterielle Erreger

4.1.1 Bakteriospermie

Bakterielle Erreger aus dem Ejakulat (zumeist Enterobakterien) können den Behandlungserfolg der ART gefährden. Eine mikrobiologische Diagnostik ist in der Regel nur bei entsprechenden klinischen Symptomen sinnvoll (24, 32). Eine signifikante Bakteriospermie liegt vor, wenn mehr als 10^3 KbE (Kolonie-bildende Einheiten) je ml Ejakulat nachgewiesen werden (70). Findet sich dermale oder perineale Standortflora (*Staphylococcus epidermidis*, Peptokokken o.ä.), spricht dies eher für eine Kontamination. Gegebenenfalls sind Spezialnachweise für Ureaplasmen, Chlamydien, Gonokokken und Mykobakterien zu führen (12, 26). Eine Antibiotikatherapie sollte dann veranlasst werden.

4.1.2 Bakterielle Vaginose

Eine bakterielle Vaginose – in der Regel verursacht durch *Gardnerella vaginalis* – ist durch ein Ungleichgewicht zwischen Laktobazillen und verschiedenen anaeroben Mikroorganismen gekennzeichnet. Die Diagnose gilt als gesichert, wenn mindestens drei der folgenden Kriterien zutreffen: vaginaler pH > 4,5; Amingeruch, ggf. nach Alkalisierung mit 10% Kalilauge; Clue-Cells im Phasenkontrastmikroskop oder im Methylenblaupräparat; dünnflüssiger homogener Fluor (33, 35).

Die gestörte Vaginalflora prädisponiert allgemein zu aufsteigenden Infektionen (2). Sie hat keinen Einfluss auf die Schwangerschaftsrate nach ART (16), scheint aber unabhängig von anderen Risikofaktoren die Frühabortrate zu erhöhen (44). In der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko für vorzeitige Wehentätigkeit, vorzeitigen Blasensprung, Chorioamnionitis und Frühgeburtlichkeit. Bei Kinderwunsch sollte eine bakterielle Vaginose deshalb bereits präkonzeptionell saniert werden, was natürlich ganz besonders für Patientinnen vor ART gilt.

4.1.3 Chlamydien

Von den bekannten Erregerstämmen *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* und *Chlamydia trachomatis* ist im Bereich der Reproduktionsmedizin besonders die letzte Gruppierung von Bedeutung. *Chlamydia trachomatis* ist ein gramnegatives, sich ausschließlich intrazellulär vermehrendes, obligat ATP-abhängiges, schleimhautbesiedelndes Bakterium. Es ist der häufigste, sexuell übertragbare Erreger in den westlichen Industrieländern mit einer Prävalenz von bis zu 5% in Deutschland. Die Infektion des unteren weiblichen Genitaltrakts verläuft unter dem Bild einer Zervizitis vielfach symptomarm (42). Bei reproduktionsmedizinischen Behandlungen wie der Insemination oder dem Embryotransfer im Rahmen einer IVF/ICSI-Therapie besteht die Gefahr einer Keimaszension und damit der Entwicklung einer Adnexitis mit ihren Folgeerscheinungen (37). Die Empfehlung, alle Patientinnen vor ART auf Chlamydien zu untersuchen, orientiert sich nicht nur an dem Aspekt

aszendierender Infektionen, sondern auch am Behandlungsziel einer erfolgreichen Schwangerschaft und der Geburt eines gesunden Kindes.

Eine Chlamydieninfektion senkt nicht zwingend die ART-Erfolgsraten (8), erhöht jedoch prinzipiell das Frühgeburtsrisiko. Zudem können Neugeborene infizierter Mütter in 20 bis 50% eine Konjunktivitis entwickeln, die selten sogar zur Erblindung führen kann. Ein Chlamydienscreening in der Schwangerschaft ist deshalb seit 1995 Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien. Der Erreger kann direkt mittels molekularbiologischer Nachweismethoden wie der Polymerase Chain Reaction (PCR) und der Ligase Chain Reaction (LCR) nachgewiesen werden (4).

Im Serum ist das sog. Heat Shock Proteine (HSP) cHSP60-IgG-ELISA als hochkonserviertes zelluläres Stressproteine nachweisbar. Trotz der hohen Homologie zwischen den Chlamydienspezies von >95% auf Proteinebene scheint dieser Test überwiegend Antikörper zu erfassen, die gegen HSP60 von *Chlamydia trachomatis* gerichtet sind (23). Der Nachweis scheint mit sinkenden Erfolgsraten einer ART-Behandlung zu korrespondieren. Bei Nachweis von *Chlamydia trachomatis* sollten beide Partner behandelt werden, um eine Re-Infektion zu vermeiden (51).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat seit September 2007 ein weiteres Screening-Programm in Form eines jährlichen Tests auf Chlamydien als zusätzliche Regelleistung für GKV-versicherte junge Frauen unter 25 Jahren beschlossen (18).

4.1.4 Mykoplasmen

Ureaplasma urealyticum gehört zur Gruppe der Mykoplasmen und stellt eine der Hauptursachen der nichtgonorrhöischen Urethritis dar (25). Der Nachweis muss über spezielle Nährmedien erfolgen. Die Angaben zur Häufigkeit dieses Keims schwanken zwischen 10 und 40% bei infertilen Männern. Bisher konnte kein eindeutiger Nachweis zur Beeinträchtigung der männlichen Fertilität geführt werden (56).

4.1.5 Gonokokken

Auch Gonokokken können zu aszendierenden Infektionen (umgangssprachlich „Tripper“) des inneren Genitale führen und auch das Neugeborene durch eine Gonoblenorrhoe irreversibel schädigen. Die Meldepflicht wurde inzwischen aufgehoben. Von November 2002 bis Juli 2004 wurde in 24.238 Fällen eine Laboruntersuchung auf eine Infektion mit *Neisseria gonorrhoeae* durchgeführt, davon waren 702 (2,9 %) positiv (30). In Anbetracht der niedrigen Prävalenz ist ein ungezieltes Screening derzeit nicht zu empfehlen. Bei klinischen Zeichen einer Zervizitis, also purulentem Fluor und mikroskopischem Nachweis von mindestens 25 Rundzellen je Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung, ist dagegen ein kultureller Keimnachweis anzustreben.

Neisseria gonorrhoeae und *Treponema pallidum* können im Ejakulat ausgeschieden werden. Daher ist eine Testung besonders bei Samenspendern sinnvoll. Ein generelles Screening scheint nicht sinnvoll.

4.1.6 *Treponema pallidum*

Die Relevanz von *Treponema pallidum* als Erreger der Syphilis (auch Lues, Lues venerea, harter Schanker oder Franzosenkrankheit genannt) ist für Behandlungen mittels ART im homologen System unklar. Zwar kann die Infektion grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt einer Schwangerschaft auf das Kind übertragen werden und insbesondere im 2. Stadium auch Aborte induzieren, jedoch ist eine Lues-Suchreaktion nach Feststellung einer Schwangerschaft wegen der extrem hohen Morbidität kongenital infizierter Kinder ohnehin Bestandteil der Mutterschaftsrichtlinien (52).

Nach Einführung einer Labormeldepflicht für Syphilis-Diagnosen durch das Infektionsschutzgesetz (IfSG) im Jahre 2001 stieg die Zahl der gemeldeten Infektionen zunächst von 1.697 im Jahre 2001 auf 3.352 im Jahre 2004 an. Im Jahr 2006 wurden dem Robert-Koch-Institut in Berlin 3.147 Syphilis-Fälle gemeldet. Seit dem Jahr 2004 stabilisieren sich die Meldezahlen für die Syphilis bundesweit auf einem Niveau zwischen 3.000 und 3.500 pro Jahr (52).

Letztlich ist die Inzidenz in Deutschland zu gering, um ein präkonzeptionelles Lues-Screening vor ART sinnvoll erscheinen zu lassen.

4.1.7 *B-Streptokokken*

Ein Scheidenbefall mit Streptokokken der Gruppe B findet sich bei ca. 10 bis 15% aller Patientinnen. Zur Prophylaxe einer Neugeborenenensepsis wird deshalb ein Screening in der Spätschwangerschaft empfohlen und als Konsequenz eine intrapartale Chemoprophylaxe angeraten (34).

Ein präkonzeptionelles Screening erscheint dagegen nicht sinnvoll, da eine komplette Keimsanierung in aller Regel nicht gelingt.

4.2 Protozoen

4.2.1 *Toxoplasmose*

Reproduktionsmedizinisch ist die Infektion durch *Toxoplasma gondii* nicht unbedingt relevant, da sie lediglich bei Erstinfektion in der Schwangerschaft zur fetalen Erkrankung führt und eine Impfprophylaxe nicht verfügbar ist. Unbestritten sollte aber grundsätzlich allen Schwangeren frühestmöglich ein Toxoplasmose-Screening angeboten werden (50).

Dadurch kann bei 22 bis 50% der Schwangeren eine Immunität bzw. eine inaktive Infektion dokumentiert werden. Bei fehlender Immunität ist der Test alle acht bis zwölf Wochen zu wiederholen. Sind neben IgG auch IgM nachweisbar, beweist dies keineswegs eine floride Infektion, da IgM bis zu drei Jahren persistieren können. Die Differentialdiagnose erfordert dann aufwendige Zusatzuntersuchungen oder Titerverläufe.

Ein Toxoplasmose-Screening vor ART könnte somit allenfalls die Interpretation späterer Untersuchungsergebnisse in der Schwangerschaft erleichtern und sollte nach der derzeitigen Datenlage nicht generell empfohlen werden.

4.3 Viren

4.3.1 Hepatitis

Die Amerikanische Fachgesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM = American Society for Reproductive Medicine) hat im Jahre 2006 Verhaltensmaßregeln für den Umgang mit Hepatitis bei gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch veröffentlicht (22). Diese sind allerdings auf die Hepatitis C fokussiert, da hier eine vertikale und horizontale Infektion möglich ist und eine Impfung noch nicht existiert.

In der Zusammenfassung und Schlussfolgerung heißt es:

Tabelle 3: Verhaltensmaßregeln für den Umgang mit Hepatitis bei gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch der ASRM

▶	Eine Transmission der viralen Hepatitis im Bereich der assistierten Reproduktion ist möglich, aber die Mehrzahl der Risiken sind unbekannt.
▶	Eine Untersuchung auf HBsAg und HCV sollte Hochrisiko-Paaren, die sich einer Sterilitätstherapie unterziehen wollen, angeboten werden, um das Risiko einer Infektion eines nicht infizierten Partners, Ungeborenen, Mitarbeiters oder nicht infizierter Gameten, die im selben Labor vorhanden sind, zu verhindern.
▶	Patienten, die HCV- oder HBV-positiv sind, sollten sich einem HIV-Test und einem Test auf andere sexuell übertragbare Krankheiten unterziehen.
▶	Eine Testung auf HIV, HBsAg und HCV sollte bei Paaren durchgeführt werden, bei denen eine Kryokonservierung von Ejakulat oder befruchteten Eizellen geplant ist.
▶	Weitere wissenschaftliche Untersuchungen sind erforderlich, um die Übertragbarkeit einer Virusinfektion bei der Kryokonservierung von Ejakulatproben, befruchteten Eizellen oder aufbereiteten Ejakulatproben (Dichtegradient) für eine Insemination zu klären.
▶	Idealerweise sollten Ejakulatproben oder befruchtete Eizellen von HCV- und HBV-Patienten in getrennten Kryobehältern aufbewahrt werden.
▶	Um das potentielle 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.
▶	Darüber hinaus sollen sexuell aktive Frauen, die HCV-positiv sind, darüber beraten werden, dass sie Kondome benutzen, wenn sie nicht gezielt schwanger werden wollen.
▶	Stillen ist nicht kontraindiziert.
▶	HCV- und HbsAg-positive Patienten sollen angehalten werden, eine Lebererkrankung abklären zu lassen.
▶	HCV-Patienten sollten gegen HAV und HBV geimpft werden. Partner von HBsAg-positiven Patienten sollten gegen HBV geimpft werden.

Über die Auswirkungen einer Hepatitis-C-Infektion auf eine Schwangerschaft ist wenig bekannt. Die meisten Schwangeren scheinen asymptomatisch zu sein. Weniger als 10 % haben erhöhte Leberenzyme. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Viruslast der Mutter und dem Risiko einer vertikalen Transmission. In einer Untersuchung von M. Alter betrug bei den Kindern HIV-negativer Mütter die Transmissionsrate für HCV 10%. Die Rate stieg auf 36% an, wenn der HCV-RNA-Titer der Mutter 1.000.000 Kopien/ml betrug. Bei einem Titer unter 1000 Kopien/ml war keine Transmission nachweisbar (1).

In einer Zusammenfassung von zehn Studien (Metaanalyse) zum Thema Koinfektion mit Hepatitis C und HIV konnte Polis zeigen, dass bei 858 Müttern 278 Hepatitis-C-infizierte Kinder geboren wurden. Das Risiko einer vertikalen Hepatitis-C-Infektion war somit um 90% erhöht, wenn die Mutter zusätzlich eine HIV-Infektion aufwies (43).

Weiterhin konnte bei 42 IVF- bzw. ICSI-Behandlungszyklen gezeigt werden, dass bei einer HCV-Infektion der Frau die kontrollierte ovarielle Stimulation durchschnittlich schlechtere Ergebnisse zeigte als bei einer Kontrollgruppe ohne Infektion (13).

Eine Richtlinie des Royal College of Obstetricians and Gynaecologists aus England bzw. eine Analyse der Cochrane Collaboration liegen zum aktuellen Zeitpunkt nicht vor.

Die reproduktionsmedizinische Behandlung von Paaren, bei denen eine Hepatitis- oder HIV-Infektion vorliegt, sollte in Kooperation von spezialisierten IVF-Zentren und internistischen Schwerpunkteinrichtungen erfolgen. Dabei ist ebenfalls die Anbindung an eine psychosomatische Betreuung zu empfehlen (68). Bei der Hepatitis-Infektion sind besonders bei der HCV-Erkrankung die Viruslast und eventuell bestehende Koinfektionen von Bedeutung (29). Während einer akuten Virusinfektion kann eine Vielzahl von Viren auch im Ejakulat nachgewiesen werden. Reproduktionsmedizinisch relevant sind vor allem die Erreger chronischer Infektionen.

Das Hepatitis-B-Virus findet sich in freier Form im Seminalplasma, integriertes HBV-Genom ist in Leukozyten und Spermien nachweisbar (21). Während Erstere im Zuge der Spermienaufbereitung bei ART weitgehend eliminiert werden, ist durch Letztere eine Infektion des Kindes im Moment der Spermienpenetration zumindest denkbar. In der Literatur finden sich bislang keine Fallberichte über paterno-fetale Infektionen nach ART, wohl aber über konnatale Infektionen spontan konzipierter Kinder Hbs-Ag-negativer Mütter (67). Sofern sie nicht bereits mit dem hochkontagiösen Virus infiziert ist, kann hingegen die Partnerin durch aktive Immunisierung zuverlässig geschützt werden.

Bei einer Hepatitis-C-Infektion ist die Virusbelastung des Ejakulats mit einer Größenordnung von ca. 50 bis 200 Genomäquivalente je ml eher niedrig, der Virusnachweis mit Genamplifikationstechniken schwierig und störanfällig (31, 61). Dies wirkt sich nicht zuletzt auf die Virusdetektionsraten im Sperma virämischer Männer aus, die sich von 5 bis 57% spannen. Das Virus ist aber

lediglich in Seminalplasma und Rundzellen nachgewiesen, nicht aber in oder an Spermien (3).

Sowohl bei der Hepatitis-C-Infektion als auch bei einer HIV-Erkrankung des Partners ist prinzipiell eine reproduktionsmedizinische Behandlung mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion möglich, wenn eine aufbereitete Ejakulatprobe (2-stufige Spermienaufbereitung durch Dichtegradientenzentrifugation, Waschen und swim-up) verwandt wird (u.a. 22).

Tabelle 4: Hepatitiden und reproduktionsmedizinische Relevanz

Hepatitis A	Übertragung fäkal-oral fulminante Hepatitis 0,001–0,5% abheilende akute Hepatitis > 99% chronisch aktive Hepatitis 0% Leberzirrhose < 0,1%	für reproduktionsmedizinische Fragestellungen eher nicht relevant
Hepatitis B	Übertragung Blut, vertikal, sexuell fulminante Hepatitis 0,5–1,0% abheilende akute Hepatitis > 90% chronisch aktive Hepatitis < 0% (0,5% ?) Leberzirrhose 1%	Testung erforderlich Impfung möglich
Hepatitis C	Übertragung Blut, vertikal, sexuell fulminante Hepatitis 0,5–1,0% abheilende akute Hepatitis 10–40% chronisch aktive Hepatitis 30–90% (< 10) Leberzirrhose 5–30% ? Leberzellkarzinom seit 1989 Virus bekannt Hauptverursacher der akuten Hepatitis und chronischer Lebererkrankungen	hohe Viruslast kann reproduktionsmedizinische Therapie infrage stellen
Hepatitis D	Übertragung Blut, vertikal, sexuell fulminante Hepatitis 1–3–25% abheilende akute Hepatitis 50–80% chronisch aktive Hepatitis 20–50% Leberzirrhose 10% ? Eine Immunität gegen Hepatitis B gibt auch Sicherheit gegen eine Hepatitis D-Infektion, und gegen Hepatitis B kann man bekanntlich impfen.	keine Erfahrungen in Bezug auf reproduktionsmedizinische Fragestellungen
Hepatitis E	Übertragung fäkal-oral fulminante Hepatitis 2% (25% ?) abheilende akute Hepatitis > 95% chronisch aktive Hepatitis? (< 5%) Leberzirrhose?	keine Erfahrungen in Bezug auf reproduktionsmedizinische Fragestellungen
Hepatitis F	Das Virus wurde erst im Herbst 1995 in Indien entdeckt. Es weist Ähnlichkeiten mit den Viren A und E auf. Die Übertragungswege sind möglicherweise die gleichen wie bei A und E. Genauere Informationen liegen noch nicht vor.	keine Erfahrungen in Bezug auf reproduktionsmedizinische Fragestellungen
Hepatitis G	Das Virus wurde erst im Januar 1996 entdeckt. Auslöser sind drei verschiedene Viren (GB-A, GB-B und GB-C), die eine Ähnlichkeit mit dem Hepatitis C-Virus zeigen. Die Übertragung erfolgt vermutlich wie bei der Hepatitis C. Genauere Informationen liegen noch nicht vor.	keine Erfahrungen in Bezug auf reproduktionsmedizinische Fragestellungen

4.3.2 HIV

Diagnostik und Behandlung von Kinderwunschaaren, bei denen einer der Partner mit HIV infiziert ist, wird in der aktuell überarbeitete S2k-Leitlinie ausführlich dargestellt. Grundsätzlich sollte eine reproduktionsmedizinische Therapie spezialisierten Zentren vorbehalten sein, die über die geforderte Interdisziplinarität verfügen und die Vorgaben der oben genannten aktuellen Regelwerke erfüllen. Im Gegensatz zur Therapie mittels ART werden diagnostische Maßnahmen in der Regel von den Kostenträgern erstattet.

Bei HIV-diskordanten Paaren mit Infektion des männlichen Partners ist eine ART nach Ejakulataufarbeitung und –testung unter Beachtung entsprechenden Empfehlungen (27, 54). möglich. Hierbei ist auch der Schutz anderer Kinderwunschaare und des Personals von Bedeutung (15, 55).

Es ist allgemein bekannt, dass HIV durch Ejakulat übertragen werden kann und vorwiegend im Seminalplasma und in der Begleitzellfraktion nachweisbar ist (39). Dagegen wurde über viele Jahre intensiv die Frage diskutiert, ob Spermien als Virusträger infrage kommen. Den aktuellen Stand der Diskussion kann man dahingehend zusammenfassen, dass eine Assoziation von HIV mit reifen, vitalen Spermien zwar nicht mit endgültiger Sicherheit auszuschließen, auf der Basis der neueren bekannten Befunde aber außerordentlich unwahrscheinlich ist (40, 69).

Bestätigt wird diese Einschätzung durch die 2007 veröffentlichten Daten des europäischen HIV-Netzwerks (CTEAThE): Aus insgesamt 3390 Behandlungszyklen ART (2840 intrauterine Inseminationen, 107 IVF/ET, 394 ICSI/ET, 49 ET nach Kryokonservierung) resultierten 580 klinische Schwangerschaften und 463 Lebendgeburten. Sämtliche HIV-Tests an den behandelten Patientinnen und den Neugeborenen waren negativ. Obwohl 66 Frauen (7,1%) nach Behandlung aus dem Follow-up verloren gingen, errechnet sich eine horizontale Transmissionswahrscheinlich nahe Null (0,00–0,09%, 95% Konfidenzintervall).

Hauptproblem bei den reproduktionsmedizinischen Überlegungen zu HIV-infizierten Frauen ist das Risiko einer Virusübertragung von der Mutter auf das Kind (vertikale Transmission). Dieses beträgt ohne Intervention etwa 20%. 95% der kindlichen Infektionen erfolgen peripartal. Deshalb gilt neben einer risikoadaptierten, antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft eine neonatale antiretrovirale Prophylaxe, ein Verzicht auf das Stillen und eine primäre Sectio caesarea als Standard zur Senkung des materno-fetalen Transmission. Durch die Summe der genannten Maßnahmen ist es möglich, das kindliche Infektionsrisiko auf unter 2% zu senken (63, 64).

Prinzipiell ist als Behandlungsalternative bei einer chronischen Infektion des Partners mit Hepatitis oder HIV eine donogene Insemination zu erwägen.

Tabelle 5: Therapeutische Optionen bei Hepatitis C und HIV.

	Frau	Mann	Kommentar
HIV	+	-	Selbstinsemination, konvertiertes Kondom bei niedriger Viruslast
HIV	-	+	Insemination, IVF, ICSI mit virusfreiem Ejakulat nach Aufarbeitung, Testung und Kryokonservierung, donogenes Ejakulat
HIV	+	+	keine Empfehlung zum ungeschütztem Verkehr auch bei nicht nachweisbarer Viruslast, Diagnostik möglich, aber eher keine Therapie, diese ist jedoch nicht verboten
Hep-C	+	-	entscheidendes Kriterium ist die Viruslast
Hep-C	-	+	Insemination, IVF, ICSI mit virusfreiem Ejakulat nach Aufarbeitung, Testung und Kryokonservierung entscheidendes Kriterium ist die Viruslast, donogenes Ejakulat
HIV + Hep-C	+	-	Es muss von einem stark erhöhten vertikalen Transmissionsrisiko ausgegangen werden

4.3.3 Papilloma-, Herpes- und Cytomegalie-Viren

Sowohl Cytomegalie- als auch Herpes-Viren können als DNA-Viren ihr Genom in die menschliche DNA integrieren. Damit besteht prinzipiell bei infizierten Männern das Risiko für eine paterno-fetale Virustransmission. Dies scheint allerdings in der klinischen Praxis keine Rolle zu spielen, entsprechende Berichte über so entstandene Infektionen fehlen. Darüber hinaus gibt es selbst bei Nachweis einer Infektion mit Papilloma-, Herpes- oder Cytomegalie-Viren keinerlei therapeutische Möglichkeiten, so dass im homologen System keine Indikation zu entsprechenden Screeninguntersuchungen besteht.

4.3.4 Röteln

Für einen ausreichenden Schutz der Frau ist vor Behandlungsbeginn gemäß DGGG-Empfehlung 2004 und BA-Richtlinie 2002 durch Bestimmung des Röteln-HAH, ggf. Röteln-IgG zu sorgen.

4.3.5 Varizellen

Gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut ist bei Frauen mit Kinderwunsch vor Behandlungsbeginn die Bestimmung von Varizellen-Antikörpern sinnvoll, um ggf. eine Impfung durchführen lassen zu können (49). Dies wurde in die DGGG-Empfehlung 2004 integriert.

5. Impfschutz

Schutzimpfungen sind das wirksamste und sicherste Instrument zur Minimierung der materno-fetalen Infektionsgefährdung durch bestimmte Viren. Nach den aktuellen Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert-Koch-Institut sind in Deutschland alle Säuglinge dreimal gegen Hepatitis B und Kleinkinder bis zum Ende des zweiten Lebensjahres zweimal gegen Mumps, Masern und Röteln

(MMR) sowie gegen Varizellen zu immunisieren. Außerdem sind ungeimpfte 9–17-jährige Jugendliche ohne Varizellenanamnese zu impfen (54). Darüber hinaus werden seit Anfang 2008 auch Impfungen gegen eine HPV-Infektion für junge Mädchen von den Kostenträgern übernommen.

In Vorbereitung von Verfahren der assistierten Reproduktion ist somit in besonderem Maß auf eine Komplettierung des altersgerechten Impfschutzes zu achten. Alle Patientinnen sollten zweimal gegen Röteln geimpft sein und einen ausreichenden Antikörper-Titer von 1:32 im Hämagglutinationstest (HAH) aufweisen. Bei grenzwertigen HAH-Titern von 1:8 bis 1:16 ist die Immunitätslage durch Bestimmung von Röteln-IgG im HIG- oder ELISA-Test zu klären. In Zweifelsfällen bzw. bei Antikörper-Titern unter 1:8 ist eine MMR-Impfung mit Kontrolle der Impfung nach vier bis sechs Wochen durchzuführen.

Im Zuge der präkonzeptionellen Beratung sollte auch der Impfstatus gegen Varizellen überprüft worden sein. Gegebenenfalls ist die Immunitätslage durch Antikörperkontrolle zu klären, da gemäß den Empfehlungen der Ständigen Impfkommission seronegative Frauen mit Kinderwunsch gegen Varizellen zu impfen sind.

Darüber hinaus sind Frauen mit Kinderwunsch, die anamnestisch in den letzten zehn Jahren keine Pertussiserkrankung oder Impfung gehabt haben, auch gegen Pertussis zu impfen.

Die Hepatitis-B-Immunität kann durch Bestimmung von Anti-HBc überprüft werden, um bei fehlendem Antikörper-Titer eine Schutzimpfung anzubieten. Die Kontrolle des Impferfolgs erfolgt vier bis acht Wochen nach der dritten Vakzination durch Bestimmung des Anti-HBs. In praxi dürften allerdings Patientinnen, die sich zur Durchführung von ART vorstellen, schwer motivierbar sein, die Behandlung bis zur Komplettierung des Impfschutzes für ein Jahr aufzuschieben.

Zur Vermeidung embryonaler Impfinfektionen sollten zwischen Lebendimpfungen und Beginn der Kinderwunschbehandlung mindestens drei Monate liegen. Bei Applikation von Totimpfstoffen sind diesbezüglich keine Zeitabstände zu berücksichtigen (62).

Tabelle 6: Erregerliste und korrespondierende Angaben zur spezifischen Testung aus Regelwerken.

Erreger	Frau	Mann
	vor Behandlungsbeginn Phasenkontrastpräparat oder Methylenblauabstrich, Vaginal- pH (DGGG-Empfehlung 2004)	vor Behandlungsbeginn Spermiogramm (bei Leukozytospermie mikrobiologische Diagnostik) (DGGG-Empfehlung 2004)
unspezifisch bakteriell		bei Leukozytospermie (≥ 100 /ml Leukozyten) bzw. Peroxidase- positiven Rundzellen im Ejakulat oder klinischen Symptomen einer männlichen Adnexitis ist ein Keimnachweis anzustreben (DGGG-Empfehlung 2004)
Chlamydien	vor Behandlungsbeginn Genamplifikationsnachweis (Zervixabstrich, Morgenurin) (DGGG-Empfehlung 2004)	„... lassen eine Diagnostik auch ohne klinische Symptomatik sinnvoll erscheinen“ (DGGG-Empfehlung 2004)
Röteln	vor Behandlungsbeginn Röteln- HAH, ggf. Röteln-IgG (DGGG-Empfehlung 2004) vor Behandlungsbeginn (BA-Richtlinie 2002)	
Varizellen	vor Behandlungsbeginn Varizellen-Antikörper (DGGG-Empfehlung 2004)	
Hepatitis B	vor Behandlungsbeginn (DGGG-Empfehlung 2004) (BA-Richtlinie 2002) (GewEV 2006) 7 Tage vor Follikelpunktion HbsAg, Anti-HBc (BMG April 2008) bei Kryokonservierung von Eizellen (EU-Richtlinie 2006)	vor Behandlungsbeginn Hbs-Ag, ggf. Anti-HBc-Screening (DGGG-Empfehlung 2004) 7 Tage vor IVF oder Insemination HbsAg, Anti-HBc (BMG April 2008) bei Kryokonservierung von Spermien (EU-Richtlinie 2006) bei Samenspende (BÄK-Richtlinie) (GewEV 2006) (EU-Richtlinie 2006)

2.2.1 Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion

Hepatitis C	<p>vor Behandlungsbeginn (DGGG-Empfehlung 2004) (GewEV 2006)</p> <p>7 Tage vor Follikelpunktion Anti-HCV-Ab (BMG April 2008)</p> <p>bei Kryokonservierung von Eizellen (EU-Richtlinie 2006)</p>	<p>vor Behandlungsbeginn (DGGG-Empfehlung 2004)</p> <p>7 Tage vor IVF oder Insemination Anti-HCV-Ab (BMG April 2008)</p> <p>bei Kryokonservierung von Spermien (EU-Richtlinie 2006)</p> <p>bei Samenspende (BÄK-Richtlinie), (GewEV 2006) (EU-Richtlinie 2006)</p>
HIV	<p>vor Behandlungsbeginn (DGGG-Empfehlung 2004) (GewEV 2006) (BA-Richtlinie 2002)</p> <p>7 Tage vor Follikelpunktion Anti-HIV-1, 2 (BMG April 2008)</p> <p>bei Kryokonservierung von Eizellen (EU-Richtlinie 2006)</p>	<p>vor Behandlungsbeginn (DGGG-Empfehlung 2004) (BA-Richtlinie 2002)</p> <p>7 Tage vor IVF oder Insemination Anti-HIV-1, 2 (BMG April 2008)</p> <p>bei Kryokonservierung von Spermien (EU-Richtlinie 2006)</p> <p>bei Samenspende (BÄK-Richtlinie), (GewEV 2006) (EU-Richtlinie 2006)</p>
Neisseria gonorrhoeae		bei Samenspende Urethralabstriche und serologische Diagnostik (DGGG-Empfehlung 2004)
Treponema pallidum (Syphilis)		<p>bei Samenspende Urethralabstriche und serologische Diagnostik (DGGG-Empfehlung 2004)</p> <p>serologische Diagnostik (EU-Richtlinie 2006) (GewEV 2006), (BÄK-Richtlinie)</p>
Cytomegalie		<p>bei Samenspendern (BÄK-Richtlinie)</p> <p>bleibt ein positiver Screeningbefund ohne therapeutische Konsequenz (DGGG-Empfehlung 2004)</p>
Papilloma- und Herpes-Viren		bleibt ein positiver Screeningbefund ohne therapeutische Konsequenz (DGGG-Empfehlung 2004)

6. Fazit

Die Verfahren der assistierten Reproduktion bergen das potentielle Risiko, die Patientin bzw. das gezeugte Kind, aber auch das Laborpersonal mit unterschiedlichen Erregern zu infizieren. Um diese Risiken zu reduzieren, müssen die potentiellen Infektionswege bekannt sein und Standards zur Infektionsprävention eingehalten werden.

Die Umsetzung dieser Empfehlungen in Arbeitsanweisungen und deren Kontrolle, insbesondere aber die Beratung des (Ehe-)Paares über individuelle Risikokonstellationen liegen in der Verantwortung der behandelnden Reproduktionsmediziner(inne)n.

Als Basis hierfür sollen die vorliegenden Empfehlungen dienen, die den aktuellen infektiologischen Kenntnisstand in der Reproduktionsmedizin reflektieren.

7. Literatur

1. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2007; 13 (17): 2436–2441
2. Ashkenazi J, Farhi J, Dicker D, Feldberg D, Shalev J, Ben-Rafael Z. Acute pelvic inflammatory disease after oocyte retrieval: adverse effects on the results of implantation. *Fertil Steril* 1994; 61: 526–528
3. Bourlet T, Levy R, Maertens A et al. Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma and spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. *J Clin Microbiol* 2002; 40: 3252–3255
4. Clad A, Prillwitz J, Hintz KC, Mendel R, Flecken U, Schulte-Monting J, Petersen EE. Discordant prevalence of chlamydia trachomatis in asymptomatic couples screened using urine ligase chain reaction. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 324–328
5. Clarke GN. Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? *Hum Reprod* 1999; 14: 2941–2943
6. Cottell E, Lennon B, McMorro J, Barry-Kinsella C, Harrison RF. Processing of semen in an antibiotic-rich culture medium to minimize microbial presence during in vitro fertilization. *Fertil Steril* 1997; 67: 98–103
7. Cottell E, McMorro J, Lennon B, Fawsey M, Cafferkey M, Harrison RF. Microbial contamination in an in vitro fertilization-embryo transfer system. *Fertil Steril* 2002; 66: 776–780
8. de Barbeyrac B, Papaxanthos-Roche A, Mathieu C, Germain C, Brun JL, Gachet M, Mayer G, Bébéar C, Chene G, Hocké C. Chlamydia trachomatis in subfertile couples undergoing an in vitro fertilization program: a prospective study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 129 (1): 46–53
9. De Geyter C, De Geyter M, Behre HM, Schneider HP, Nieschlag E. Peroxidase-positive round cells and microorganisms in human semen together with antibiotic treatment adversely influence the outcome of in-vitro fertilization and embryo transfer. *Int J Androl* 1994; 17: 127–134
10. Deutsches IVF-Register DIR, Ärztekammer Schleswig-Holstein. Jahresbericht. 2006. www.deutsches-ivf-register.de
11. DGGG-Empfehlung zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion. AWMF Reg.-Nr. 015/040. 2004. <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/015-040.htm>
12. Eggert-Kruse W, Rohr G, Strock W, Pohl S, Schwalbach B, Runnebaum B. Anaerobes in ejaculates of subfertile men. *Hum Reprod Update* 1995; 1: 462–478
13. Englert Y, Moens E, Vannin AS, Liesnard C, Emiliani S, Delbaere A, Devreker F. Impaired ovarian stimulation during in vitro fertilization in women who are seropositive for hepatitis C virus and seronegative for human immunodeficiency virus. *Fertil Steril* 2007; 88: 607–611
14. European Association of Urology. Guidelines on Infertility. Arnhem (Niederlande), 2001; 44–47
15. Friese K. Reproduktionsmedizinische Maßnahmen für HIV-diskordante Paare. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 98 (41): A-2646 / B-2254 / C-2118
16. Gaudoin M, Rekha P, Morris A, Lynch J, Acharya U. Bacterial vaginosis and past chlamydial infection are strongly and independently associated with tubal infertility but do not affect in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril* 1999; 72: 730–732
17. Gembruch U, Diedrich K, Al-Hasani S, Welker B, Wahode J, van der Ven H, Krebs D. Die transvaginale sonographisch gesteuerte Follikelpunktion. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1988; 48: 617–624

2.2.1 Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion

18. Gemeinsamer Bundesausschuss ergänzt GKV-Leistungen um Screening auf Chlamydien – Neueste Testverfahren schützen junge Frauen vor schwerwiegenden Folgeerkrankungen. Siegburg/Berlin, 2007. <http://www.g-ba.de/informationen/aktuell/pressemitteilungen/195/>
19. Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz). Bundesgesetzblatt Jahrgang 2007, Teil I Nr. 35, ausgegeben zu Bonn am 27.7.2007
20. Guidelines for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 4): S11–17
21. 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: 61–66
22. Hepatitis and reproduction. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 4): S131–41
23. Jakus S, Neuer A, Dieterle S, Bongiovanni AM, Witkin SS. Antibody to the Chlamydia trachomatis 60 kDa Heat Shock Protein in Follicular Fluid and In Vitro Fertilization Outcome. *Am J Reprod Immunol* 2008; 59: 85–89
24. Keck C, Gerber-Schafer C, Clad A, Wilhelm C, Breckwoldt M. Seminal tract infections: impact on male fertility and treatment options. *Hum Reprod Update* 1998; 4: 891–903
25. Keck C, Clad A. Infektionen in der Reproduktionsmedizin. *Gynäkologe* 2004; 37: 7
26. Koehn FM, Erdmann I, Oeda T, el Mulla KF, Schiefer HG, Schill WB. Influence of urogenital infections on sperm functions. *Andrologia* 1998; 30 (Suppl 1): 73–80
27. Kölm P, Tander-Schneider A, Stief G, Siemann A, Buurman O, Kentenich H. Erfolgreiche assistierte Reproduktion bei einer HIV-infizierten Patientin – ethische und medizinische Aspekte. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: 156–159
28. Kupka MS, Franz M, Friese K. Die Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin – Dem Kinderwunsch steht heute wenig im Weg. *MMW-Fortschr Med Akte AIDS* 2008; Sonderheft 1
29. Kupka MS, Franz M, Friese K. Hepatitis, HIV und Kinderwunsch. *Der Gynäkologe* 2007; 40 (10): 780–789
30. Kupka MS, Reinsberg J, van der Ven H. Labordiagnostik in der Gynäkologischen Fertilitätssprechstunde. *J Lab Med* 2001; 25 (9): 379
31. Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet* 2000; 356: 42–43
32. Liversedge NH, Jenkins JM, Keay SD, McLaughlin EA, Al-Sufyan H, Maile LA, Joels LA, Hull MG. Antibiotic treatment based on seminal cultures from asymptomatic male partners in in-vitro fertilization is unnecessary and may be detrimental. *Hum Reprod* 1996; 11: 1227–1231
33. Liversedge NH, Turner A, Horner PJ, Keay SD, Jenkins JM, Hull MG. The influence of bacterial vaginosis on in-vitro fertilization and embryo implantation during assisted reproduction treatment. *Hum Reprod* 1999; 14: 2411–2415
34. Martius J, Hoyme UB, Roos R, Jorch G. Empfehlungen zur Prophylaxe der Neugeborenenrose (frühe Form) durch Streptokokken der Gruppe B. *Frauenarzt* 2000; 41: 689–691
35. Martius J, Hoyme UB. Empfehlungen zur bakteriellen Vaginose in Geburtshilfe und Gynäkologie. *Frauenarzt* 2000; 41: 387–388
36. Muster-Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion – Novelle 2006. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103: 20
37. Paavonen J, Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 433–447
38. Peeters MF. Safety aspects. In: Bras M, Lens JW, Piederiet MH, Rijnders PM, Veveld M, Zeilmaier HG (Hrsg.). *Laboratory Aspects of In-vitro Fertilization*. Organon, Niederlande, 1996: 271–283
39. Pena JE, Thornton MH, Sauer MV. Complications of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus serodiscordant couples. *Arch Gynecol Obstet* 2003; 268 (3): 198–201
40. Gemeinsame Empfehlung der Deutschen AIDS-Gesellschaft Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch. <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/055-003.htm>. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 32–35
41. Petersen EE. *Infektionen in Gynäkologie und Geburtshilfe*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1997

2.2.1 Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion

42. Petersen EE, Obermann K, Graf von der Schulenburg JM. Gesundheitsvorsorge durch Chlamydienscreening. *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1998; 58: 408–414
43. Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A. Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (8): 1123–1131
44. Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999; 319: 220–223
45. Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.3.2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen. *Amtsblatt der Europäischen Union* 9.2.2006, L 38/40. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/oj/2004/l_102/l_10220040407de00480058.pdf
46. Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8.2.2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen. *Amtsblatt der Europäischen Union* 9.2.2006, L 38/40. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/oj/2006/l_038/l_03820060209de00400052.pdf
47. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung. August 1990, zuletzt geändert 26.2.2002. *Deutsches Ärzteblatt* 2002; 99 (27): A-1924
48. Robert-Koch-Institut. Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention. 16. Lieferung der Loseblattsammlung. Urban und Fischer, München, 2000
49. Robert-Koch-Institut. STIKO zur Impfung gegen Röteln und Varizellen für seronegative Frauen mit Kinderwunsch. *Epidemiologisches Bulletin* 2001; Nr. 8
50. Robert-Koch-Institut. Toxoplasmose bei Mutter und Kind – Erkennung, Behandlung und Verhütung. *Merkblatt für Ärzte* 2001
51. Robert-Koch-Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten: Gonorrhö und genitale Chlamydiose in Deutschland nach Daten des STD-Sentinels des RKI. *Epidemiologisches Bulletin* 2004; Nr. 39
52. Robert-Koch-Institut. Zur Situation bei wichtigen Infektionskrankheiten: Syphilis in Deutschland im Jahr 2006 und Trends seit 2001. *Epidemiologisches Bulletin* 2007; Nr. 29
53. Sauer MV, Chang PL. Establishing a clinical program for human immunodeficiency virus 1-seropositive men to father seronegative children by means of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186 (4): 627–633
54. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Human Reproduction* 2007; 22 (3): 772–777
55. Semprini AE, Bujan L, Englert Y, Gillingsmith C, Guibert J, Hollander L, Ohl J, Vernazza P. Establishing the safety profile of sperm washing followed by ART for the treatment of HIV discordant couples wishing to conceive. *Hum Reprod* 2007; 22: 2793–2794
56. Shalika S, Dugan K, Smith RD, Padilla SL. The effect of positive semen bacterial and Ureaplasma cultures on in-vitro fertilization success. *Hum Reprod* 1996; 11: 2789–2792
57. Stovall DW, Bailey LE, Talbert LM. The role of aerobic and anaerobic semen cultures in asymptomatic couples undergoing in vitro fertilization: effects on fertilization and pregnancy rates. *Fertil Steril* 1993; 59: 197–201
58. Strandell A, Lindhard A. Hydrosalpinx and ART. Salpingectomy prior to IVF can be recommended to a well-defined subgroup of patients. *Hum Reprod* 2000; 15: 2072–2074
59. Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM, Irwin D, Blair S, Gorman AM, Patterson KG et al. Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. *Lancet* 1995; 346: 137–140
60. The American Fertility Society. Guidelines for human embryology laboratories. *Fertil Steril* 1992; 58 (Suppl 1): 1–10
61. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Birmingham, Alabama. Guidelines for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 4): S11–17
62. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine Birmingham, Alabama. Vaccination guidelines for female infertility patients. *Fertil Steril* 2006; 86 (Suppl 4): 28–30
63. UN-AIDS/06.29E. Die AIDS-Epidemie – Statusbericht. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) und World Health Organization (WHO). 2006. http://data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_de.pdf

2.2.1 Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion

-
64. van Leeuwen E, Prins JM, Jurriaans S, Boer K, Reiss P, Repping Sand van der Veen F. Reproduction and fertility in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Human Reprod* 2007; 13 (2): 197–206
 65. van Os HC, Roozenburg BJ, Janssen-Caspers HA, Leerentveld RA, Scholtes MC, Zeil-maker GH, Alberda AT. Vaginal disinfection with povidon iodine and the outcome of in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1992; 7: 349–350
 66. Verordnung im Zusammenhang mit dem Gewebegesetz vom BMG. Das Bundesministerium für Gesundheit hat mit Wirkung zum 5.4.2008 eine Verordnung erlassen. 2008
 67. 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: 203–206
 68. Weigel M, Kupka MS. HIV-Infektion in der Reproduktionsmedizin. *Gynäkologe* 2005; 38: 708–714
 69. Weigel M, Sonnenberg-Schwan U, Jäger H, Melchert F. 10 Jahre Reproduktionsmedizin bei HIV-diskordanten Paaren in Deutschland. *Geburtsh Frauenheilk* 2003; 63: 315–320
 70. World Health Organization. Laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 4th edition. Cambridge University Press, Cambridge, 1999
 71. World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation, diagnosis and management of the infertile male. Cambridge University Press, Cambridge, 2000
 72. Yaron Y, Peyser MR, Samuel D, Amit A, Lessing JB. Infected endometriotic cysts secondary to oocyte aspiration for in-vitro fertilization. *Hum Reprod* 1994; 9: 1759–1760
 73. Younis JS, Ezra Y, Laufer N, Ohel G. Late manifestation of pelvic abscess following oocyte retrieval, for in vitro fertilization, in patients with severe endometriosis and ovarian endometriomata. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14: 343–346

Leitlinienreport

Erstfassung

2002

Federführung

Prof. Dr. M. Weigel, Schweinfurt

Autoren 2002

M. Weigel^{1,2}, G. Neumann², C. Keck¹, F. Geithövel¹, T. Rabe¹

1 Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)

2 Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)

Überarbeitung

2004

2. Überarbeitung

2008

Federführung 2008

PD Dr. med. M. Kupka, München

Autoren 2008

PD Dr. med. Dr. med. habil. Markus S. Kupka
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Klinikum der Universität München – Innenstadt
Ludwig-Maximilians-Universität
Maistraße 11
D - 80337 München

Prof. Dr. med. Michael Weigel
Chefarzt der Frauenklinik
Leopoldina-Krankenhaus
Gustav-Adolf-Str. 8
D - 97422 Schweinfurt

Leitlinienkommission und Vorstand der DGGG stimmten der 2. Überarbeitung im Juni 2008 zu.