

**Aus der Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf**

Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. Hans Georg Bender

**Retrospektive Analyse des präkonzeptionellen Screenings auf HIV, Hepatitis B und
Röteln bei Sterilitätspatientinnen**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

Der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Svenia Ritter

2007

Als Inauguraldissertation gedruckt mit
Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gez.: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Bernd Nürnberg
Dekan
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. J.-S. Krüssel
Korreferent: Priv.-Doz. Dr. med. O. Adams

Für meinen Vater

A. Formalia	I
B. Widmung	II
C. Inhaltsverzeichnis	1
1. Einleitung	4
1.1 Allgemeines	4
1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs	6
1.3 Deutsches IVF-Register	9
1.4 Infektionen in der Schwangerschaft	11
1.5 Rechtliche Grundlagen	14
1.6 Ziel der Arbeit	15
1.6.1 Arbeitsthemen	15
1.6.2 Fragestellung	15
1.6.2.1 HIV	15
1.6.2.2 Hepatitis B	16
1.6.2.3 Röteln	16
1.6.3 Ermittlung der Konsequenzen	16
2. Erreger, Epidemiologie und Infektion	17
2.1 HIV	17
2.1.1 Erreger	17
2.1.2 Vorkommen & Epidemiologie	17
2.1.2.1 Weltweit	17
2.1.2.2 Europa - Deutschland	18
2.1.2.3 Risikogruppen	19
2.1.2.4 Heterosexuelle	21
2.1.2.5 Gynäkologische Patientinnen	22
2.1.2.6 Schwangere Patientinnen	23
2.1.3 Reservoir	23
2.1.4 Infektionsweg	23
2.1.4.1 Sexuelle Transmission	24
2.1.4.2 Vertikale Transmission	25
2.1.4.3 Perinatale Transmission	27
2.1.4.4 Postnatale Transmission	28
2.1.5 Inkubation	29
2.1.6 Infektiosität	29
2.1.7 Klinik	29
2.1.8 Schwangerschaft und HIV/AIDS	30
2.1.9 Diagnostik	31
2.1.9.1 Indirekte Diagnostik	32
2.1.9.2 Direkte Diagnostik	32
2.1.9.3 Postnatale Diagnostik	33
2.1.9.4 Diagnostische Lücke	33
2.1.10 Therapie	33
2.1.10.1 Antiretrovirale Therapie	33
2.1.10.2 HIV-Therapie in der Schwangerschaft	34
2.1.11 Prophylaxe	34
2.2 Hepatitis B	36
2.2.1 Erreger	36
2.2.2 Vorkommen & Epidemiologie	36
2.2.2.1 Weltweit	36
2.2.2.2 Europa - Deutschland	37

2.2.2.3	Risikogruppen	38
2.2.2.4	Sexualpartner	39
2.2.2.5	Schwangere Patientinnen	39
2.2.3	Reservoir	39
2.2.4	Infektionsweg	40
2.2.4.1	Sexuelle Transmission	40
2.2.4.2	Vertikale Transmission	41
2.2.4.3	Perinatale Transmission	42
2.2.4.4	Postnatale Transmission	42
2.2.5	Inkubation	43
2.2.6	Infektiosität	43
2.2.7	Klinik	43
2.2.8	Schwangerschaft und Hepatitis B	44
2.2.9	Diagnostik	44
2.2.9.1	Postnatale Diagnostik	48
2.2.9.2	Diagnostische Lücke	48
2.2.10	Therapie	49
2.2.10.1	Antiretrovirale Therapie	49
2.2.10.2	Antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft	49
2.2.11	Prophylaxe	49
2.3	Röteln	51
2.3.1	Erreger	51
2.3.2	Vorkommen & Epidemiologie	51
2.3.2.1	Weltweit	51
2.3.2.2	Europa - Deutschland	51
2.3.2.3	Risikogruppen	53
2.3.2.4	Schwangere Patientinnen	53
2.3.3	Reservoir	54
2.3.4	Infektionsweg	54
2.3.4.1	Vertikale Transmission	54
2.3.4.2	Perinatale Transmission	55
2.3.4.3	Postnatale Transmission	56
2.3.5	Inkubation	56
2.3.6	Infektiosität	56
2.3.7	Klinik der postnatalen Rötelninfektion	56
2.3.8	Klinik der pränatalen Rötelninfektion	57
2.3.9	Schwangerschaft und Röteln	59
2.3.10	Diagnostik	59
2.3.10.1	Klinische Diagnostik	60
2.3.10.2	Serologische Diagnostik	60
2.3.10.3	Pränatale Diagnostik	62
2.3.10.4	Postnatale Diagnostik	63
2.3.10.5	Diagnostische Lücke	64
2.3.11	Therapie	64
2.3.11.1	Röteln-Therapie in der Schwangerschaft	64
2.3.12	Prävention	65
3.	Material und Methodik	66
3.1	Material	66
3.2	Methodik	66
3.2.1	HIV-Diagnostik	66

3.2.2	Hepatitis B-Diagnostik	68
3.2.3	Röteln-Diagnostik	68
4.	Ergebniss	70
4.1	Allgemein	70
4.2	HIV	71
4.3	HIV: Infektionsrisiken seitens des (Ehe-)Mannes	72
4.4	Hepatitis B	72
4.5	Röteln	73
4.6	Infektionsmorbidity	74
4.6.1	HIV	75
4.6.2	Hepatitis B	76
4.6.3	Röteln	78
4.7	Kosten	82
4.8	Risikofragebogen	84
5.	Diskussion	87
5.1	Allgemein	87
5.2	HIV	87
5.3	HIV: Infektionsrisiken seitens des (Ehe-)Mannes	89
5.4	Hepatitis B	90
5.5	Röteln	92
6.	Zusammenfassung	95
7.	Literaturverzeichnis	98
8.	Verzeichnis der Tabellen	116
9.	Verzeichnis der Grafiken	118
10.	Abkürzungsverzeichnis	119
11.	Danksagung	121
12.	Abstract	122
13.	Curriculum vitae	123

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Die Zahl der Neugeborenen sinkt, die Alterspyramide verschiebt sich, Familienstrukturen ändern sich, doch trotz individueller Lebenskonzepte in der heutigen Zeit hat sich die Familie als Konstrukt in der Gesellschaft gehalten. Viele Paare empfinden den existenziellen Wunsch nach Familienbildung mit einem Kind.

Entscheidet sich ein Paar für ein Kind, beträgt die Konzeptionschance laut Cahill et al. in einem normalen und physiologischen Zyklus 33 Prozent [Cahill et al., 2002]. Ähnlich liegen die Werte der Konzeptionswahrscheinlichkeit bei einigen Therapieansätzen in der Reproduktionsmedizin. Innerhalb der nächsten 6 Monate erhöht sich die Schwangerschaftsrate um weitere 35 Prozent auf etwa 65 Prozent, nach 9 Monaten auf insgesamt 75 Prozent, nach 12 Monaten auf 80 Prozent, nach 18 Monaten auf nahezu 90 Prozent und nach 24 Monaten auf bis zu 95 Prozent [Kaufmann et al., 2005][Cahill et al., 2002]. Gnoth et al. spricht sogar von einer Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von bis zu 80 Prozent schon nach sechs Monaten, danach erreichen 10 Prozent von den verbleibenden 20 Prozent eine kumulative Lebendgeburt rate von 55 Prozent in den nächsten 36 Monaten, die anderen 10 Prozent gelten als subfertil oder infertil [Gnoth, 2004]. Und auch Tinneberg nennt Schwangerschaftswahrscheinlichkeiten von 60- 90 Prozent nach einem Jahr bei Paaren mit Kinderwunsch [Tinneberg et al., 1995]. Diese Zahlen zeigen aber deutlich, dass selbst unter optimalen Konzeptionsbedingungen viele der natürlichen Zyklen nicht in einer Schwangerschaft enden.

Es gibt eine Reihe von Faktoren, die eine Auswirkung auf den Erfolg einer natürlichen Konzeption haben können. Neben dem Lebensalter sind hormonelle Störungen (hyper-/hypogonadotrope Ovarialinsuffizienz, Polycystisches Ovar, Prolaktinom, Schilddrüsenfunktionsstörungen), das Konzeptionsoptimum, erschöpfte Ovarien, sexuell übertragbare Erkrankungen, falsche und mangelhafte Nutrition mit erhöhtem oder vermindertem Body-mass-index (BMI) und Genussmittel-Mißbrauch zu nennen [Scott et al., 1995] [Hughes et al., 1996] [Cahill et al., 1994]. Andererseits wirkt sich eine bereits voll ausgetragene Schwangerschaft positiv auf die Konzeptionschance aus [Snick et al., 1997]. Die **Tabelle 1** stellt ergänzend weitere Faktoren dar. Die Berechnung des Konzeptionsoptimums setzt die Kenntnis des Ovulationszeitpunktes, der 48 – 72 Stunden andauernden fertilen Phase der Frau in ihrem Zyklus und die kurze Spermienüberlebensdauer von 3 Tagen voraus. Aber auch das Lebensalter der Frau hat einen entscheidenden Einfluss auf die Konzeptionsrate. Grundsätzlich ist die Frau zwischen der Menarche und der Menopause fruchtbar. Die fertilst e Phase mit der höchsten Schwangerschaftswahrscheinlichkeit liegt zwischen dem 20. und 24. Lebensjahr [Pschyrembel, 1993][Tinneberg et al., 1995].

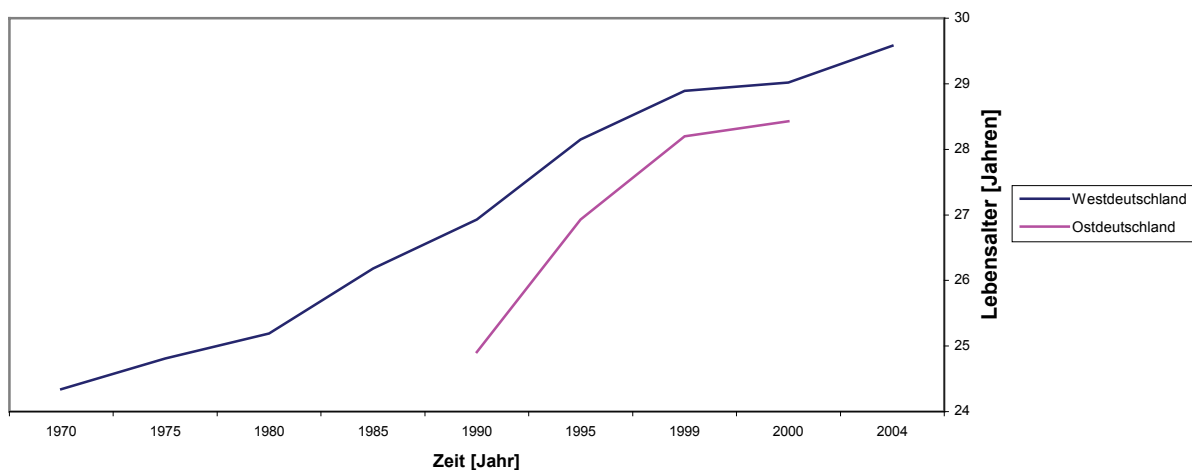
Tabelle 1: Faktoren mit Wirkung auf die Konzeption

[Scott et al., 1995] [Hughes et al., 1996]

[Cahill et al., 1994] [Snick et al., 1997]

- Lebensalter
- endokrinologische Störungen
- ovarielle Reserve
- sexuell übertragbare Erkrankungen
- genetische Störungen
- männliche Fertilität
- Genussmittel (Tabak, Koffein, Alkohol)
- Umwelt-Noxen
- Dauer einer Subfertilität
- Nutrition

Durch die veränderte Lebensplanung und die Benutzung von Kontrazeptiva, die es ermöglichen, selbstbestimmt über den Zeitpunkt des Nachwuchses zu entscheiden, erfolgt eine Verschiebung des Kinderwunsches in ein späteres Lebensalter. 1980 waren die Frauen in den früheren Bundesgebieten bei der Geburt des ersten Kindes durchschnittlich 25,2 Jahre alt, 1999 waren es bereits 28,9 Jahre. Das Alter der Frauen aus den Neuen Ländern und Ost-Berlin hat sich im gleichen Zeitraum von 24,9 Jahre auf 28,2 Jahre erhöht [ZDWA, 2006]. Im Jahr 2004 lag das durchschnittliche Alter der Mütter bei der Geburt ihres ersten, ehelich lebendgeborenen Kindes bei ungefähr 30 Jahren [Statistisches Bundesamt, 2006]. Siehe in **Grafik 1** die Entwicklung des Durchschnittsalters der Erstgravida in Westdeutschland und in Ostdeutschland, über mehrere Jahre.



Grafik 1: Durchschnittsalter der Erstgravida [Statistisches Bundesamt, 2006]

Es bleibt zu bedenken, dass die Fertilität der Frau mit zunehmendem Alter abnimmt. Das erhöhte Durchschnittsalter der Erstgebärenden und der damit verbundene längere, oft schädliche Einfluss verschiedener Faktoren (z.B. Strahlenbelastungen, Rauchen, Fettleibigkeit, Mangelernährung, Chemikalien, aber auch Entzündungen) beeinträchtigt, mit

interindividuelle Unterschieden, die Fertilität [Kaufmann et al., 2005][Wang et al., 2000][Hull MGR, 1997].

Die altersspezifische Fruchtbarkeitsziffer erfasst die verschiedenen Faktoren durch Berechnung der Konzeptionserwartung in Relation zum Lebensalter der Frau. Dabei stellt sich heraus, dass die Konzeptionserwartung von 20-jährigen bei 50-60 Prozent liegt, die von 30-Jährigen bei 30 Prozent und Frauen über 40 Jahre nur eine Konzeptionserwartung von 3 Prozent haben [Pschyrembel, 1993]. Die **Tabelle 2** listet die Konzeptionserwartung gegen das Lebensalter auf.

Tabelle 2: Konzeptionserwartung in Abhängigkeit vom Alter [Pschyrembel, 1993]	
Lebensalter	Konzeptionserwartung
20 Jahre	60%
25 Jahre	55%
30 Jahre	30%
35 Jahre	10%
40 Jahre	3%
45 Jahre	0,5%
50 Jahre	<0,5%

Nach Bestätigung der erfolgreichen Konzeption erfolgt spätestens nach Erstkontakt mit dem behandelnden Gynäkologen eine Testung auf unterschiedliche serologische Parameter. Dazu gehören die Bestimmung des Röteltiters, die Luessuchreaktion, die Toxoplasmose-Untersuchung, die Bestimmung des Hepatitis B-Antigens und der HIV-Test. Die Toxoplasmose-Untersuchung wird laut Mutterschaftsrichtlinien nur bei begründetem Verdacht gemacht, der HIV-Test erfolgt nur auf Wunsch von Risikopatientinnen und nur bei Vorliegen des ausdrücklichen Einverständnisses der Patientin und das Hepatitis B-Antigen wird erst nach der 32. Schwangerschaftswoche bestimmt. Dies ist festgelegt durch den Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen. Die erhobenen Daten werden dann im Mutterpass festgehalten [Mutterschaftsrichtlinien, 2003].

1.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Kinder zu bekommen ist ein fundamentaler Teil der Familienplanung von Mann und Frau. Eine ungewollte Kinderlosigkeit kann zu einem enormen Leidensdruck führen, und das betroffene Paar mit sozialen und psychologischen Folgen belasten. Dies führt zu Zweifel an dem eigenen Lebenskonzept, Gefühle des Kontrollverlustes, Zweifel an der Reaktion des sozialen Umfeldes, Angst vor Isolation, Zweifel an dem eigenen Selbstbildnis, an der eigenen Weiblichkeit oder Männlichkeit und der eigenen Daseinsberechtigung [Daniluk, 1988][Daniels, 1992].

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Gesundheit als einen Zustand völligen körperlichen, geistigen, seelischen und sozialen Wohlbefindens und nicht nur als die bloße Abwesenheit von Krankheit und Schwäche [Pschyrembel, 1993]. Ungewollte Kinderlosigkeit ist ein Zustand, der assoziiert ist mit verminderter Gesundheit und mit beeinträchtigtem sozialem Wohlbefinden.

Grundsätzlich wird zwischen Sterilität und Infertilität unterschieden. Bei der Frau definiert sich die primäre Sterilität durch das Unvermögen der Konzeption. Die sekundäre Sterilität betrifft die Frauen mit einer Konzeptionsverzögerung nach bereits stattgefundener Geburt.

Die Infertilität wird definiert über die Unfähigkeit, eine bestehende Schwangerschaft bis zur Geburt des Kindes auszutragen [Pschyrembel, 1993].

In **Tabelle 3** sind die Definitionen von Sterilität, Infertilität und Subfertilität der Frau festgehalten.

Bei dem Mann liegt keine eindeutige Definition der einzelnen Begriffe vor. Sterilität oder Infertilität des Mannes beschreibt allgemein die Zeugungsunfähigkeit, womit eine schwere Einschränkung der Spermatozoenqualität genauso gemeint ist wie die Azoospermie.

Tabelle 3: Definitionen [Pschyrembel, 1993]	
primäre Sterilität	Unvermögen der Konzeption trotz regelmäßiger, unverteueter Kohabitation
sekundäre Sterilität	Konzeptionsverzögerung nach bereits stattgefundenener Geburt
Infertilität	Unfähigkeit, eine bestehende Gravidität bis zur Geburt auszutragen
Subfertilität	Unvermögen der Konzeption innerhalb von 2 Jahren

Von der Sterilität eines Paares wird allgemein gesprochen, wenn es trotz regelmäßiger Kohabitation an den fertilen Tagen ohne den Gebrauch von Antikonzeptiva in dem definierten Zeitraum innerhalb eines Jahres (klinische Definition) oder von zwei Jahren (demographische Definition der WHO, 1975) keine Gravidität eingetreten ist [Gnoth et al., 2004]. Mediziner sprechen aufgrund des kurz bemessenen Zeitraumes von 1 bis 2 Jahren bevorzugt von Subfertilität oder relativer Sterilität, da eine Konzeption nur in den seltensten Fällen auch nach Jahren komplett auszuschließen ist. Ergeben sich bei einem Erstgespräch bereits Hinweise auf mögliche Probleme in diese Richtung, so erlaubt der kurze Zeitraum von nur einem Jahr, zügig eine Diagnose zu stellen und mit entsprechenden Therapieverfahren zu beginnen, ohne unnötige und möglicherweise kostbare Zeit zu verlieren.

Laut weltweiter Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind 8 – 12 Prozent der Paare im reproduktionsfähigen Alter von Subfertilität betroffen, das sind zwischen 50 und 80 Millionen Menschen [WHO, 1991]. Beinahe jedes neunte Paar im reproduktionsfähigen Alter ist in den westlichen Industrienationen von unerfülltem Kinderwunsch betroffen [Krüssel, 2001]. Allein in Deutschland geht man von einer Zahl größer als 1,5 Millionen ungewollt Kinderloser aus [Kaufmann et al, 2005]. Es werden die unterschiedlichsten Ursachen diskutiert, die zu einer generellen Zunahme der ungewollten Kinderlosigkeit führen. Möglicherweise ist eine Zunahme der Anzahl infertiler Paare auch durch eine häufigere Erfassung, bedingt durch die im Laufe der letzten Jahrzehnte deutlich fortgeschrittenen Diagnosemöglichkeiten mitbegründet, beeinflusst. Sicherlich sind aber auch soziale, genetische, physiologische und umweltbedingte Faktoren der Subfertilität zuträglich. In Afrika und Latein-Amerika fördert eine schlechte medikamentöse Versorgung die Ausbreitung von sexuell übertragbaren Erkrankungen (STDs). Dieser soziale Faktor führt dort zu einer Zunahme von Fertilitätskomplikationen [Butler et al., 2003]. In Deutschland hingegen ist es eher die veränderte Lebensgewohnheit der Menschen mit dem Trend Richtung verspätete Familienplanung, die durch das erhöhte Durchschnittsalter eine Zunahme der Fertilitätskomplikationen bedingen.

Bei der Verteilung der Ursachen auf das Geschlecht ist allgemein eine Drittel-Regelung anwendbar: die Ursachen für Sterilität und Infertilität liegen in etwa 30 Prozent bei dem Mann, in etwa 30 Prozent bei der Frau, in circa 30 Prozent bei beiden Partnern und bei 10 Prozent der Paare bleibt die Ursache ungeklärt [Goerke et al., 2006]. Die klassischen Hauptursachen einer Fertilitätsstörung sind bei der Frau pathologisch veränderte Tuben, Endometriose, hormonelle Störungen (Hyperandrogenämie, Polycystisches Ovar) und Zyklusstörungen.

Beim Mann sind die häufigsten Ursachen ein eingeschränktes Spermogramm, Azoospermie und ein pathologischer Funktionstest [Felberbaum et al., 2004][Cahill et al., 2002][DIR, 2006]. In einer englischen Studie zeigte sich, dass in einer Gruppe von 708 Paare circa 15 Prozent an mehr als einer Ursache für Subfertilität litten [Hull et al., 1985]. In **Tabelle 4** sind verschiedenen Sterilitätsursachen und deren Häufigkeit aufgelistet.

Tabelle 4: Sterilitätsursachen und deren Häufigkeit [in Anlehnung an Hull et al., 1985]	
Ursache	Häufigkeit
Pathologisches Spermogramm	30%
Ovulationsstörung (Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe)	25%
Idiopathische Sterilität	25%
Tubenverschluß/-funktionsstörung (Infektion)	20%
Endometriose	5%
Fehlerhafter/ seltener Koitus	5%
Zervixfunktionsstörung	3%
Funktionsstörung des Corpus uteri	<1%
Die Summe ist größer als 100%, da 15 % der Paare mehr als eine Sterilitäts-Ursache haben	

In Deutschland gibt das Deutsche-IVF-Register (DIR) eine jährliche Auskunft über die Entwicklung in der Reproduktionsmedizin, die aktuelle Situation sowie die reproduktionsmedizinischen Behandlungsindikationen. Dies ermöglicht einen Rückschluss auf die Hauptursachen der Sterilität. Um die Ursachen richtig diagnostizieren zu können, werden die Patienten mit einer Reihe von Untersuchungen konfrontiert (Hormondiagnostik, Ejakulat-Untersuchung, apparative und invasive Untersuchungen). Für das betroffene Paar eröffnen sich unterschiedliche Möglichkeiten zur Behandlung des Subfertilitäts-Problems, angefangen von der Adoption eines Kindes bis hin zu einer Fertilitätstherapie durch eine Vielzahl von Techniken der assistierten Reproduktion (ART). Zu diesen Techniken zählen die simple Beobachtung des Zyklus der Frau mit Festsetzung des Konzeptionsoptimums, Stimulationsbehandlungen mit intrauteriner Insemination (IUI) der aufbereiteten Spermien nach medikamentös induzierter Ovulation, sowie die künstliche Befruchtung (in vitro Fertilisation, IVF), der Embryonentransfer (ET) und die intracytoplasmatische Spermajektion (ICSI) [Hummel et al., 1997].

1978 gelang dem britischen Physiologen Robert G. Edwards zusammen mit dem Gynäkologen Patrick Steptoe die erste erfolgreiche extrakorporale Befruchtung, die zur Geburt von Louis Brown führte [Steptoe et al., 1978]. So wurde die IVF-Therapie zu einer bedeutenden Alternative bei Fertilitätsstörungen. Seitdem hat die Sterilitätstherapie, speziell die in vitro Fertilisationsbehandlung große Fortschritte gemacht und beschränkt sich nicht mehr nur auf organische Veränderungen der Eileiter (Verschluß oder Verlust), sondern dehnt sich weiter aus auf andere Sterilitätsursachen wie die Endometriose, Luteinzysten, Konzeptionsschwierigkeiten in vivo und vieles mehr [Geisthövel et al., 2003]. Mittlerweile gibt es weitere Ansätze in der Entwicklung externer oözytärer Reifungsprozesse, der In-vitro-

Maturation (IVM) [Diedrich et al., 2005]. Bei der künstlichen Befruchtung erfolgt unter transvaginalsonographischer Kontrolle die Follikelaspiration nach kontrollierter ovarieller Hyperstimulation (COH), die es ermöglicht während eines Monatszyklus mehrerer Eizellen gleichzeitig reifen zu lassen und zu entnehmen. Mindestens eine dabei gewonnene Oozyte wird nach Bestimmung ihres Reifegrades, idealerweise in dem fertilisierbaren Metaphase-II-Stadium und nach 4- bis 5-stündiger Inkubation mit den Spermatozoen des Ehemannes inseminiert. Nach einer weiteren Kultivierung zeigt das Auftreten von Vorkernen (Pronuklei), dass der Befruchtungsvorgang begonnen hat. In dieser Phase besteht nun die Möglichkeit der Polkörperdiagnostik (PKD), welche jedoch kein Standardverfahren in der IVF-Behandlung darstellt [Diedrich et al., 2005]. Der Präimplantationsembryo wird üblicherweise im 4-Zell-Stadium, ungefähr 40-48 Stunden nach der Insemination entweder in den Uterus, als intrauteriner Embryotransfer (ET) oder in den Eileiter, als embryo intrafallopian transfer (EIFT) zurückgeführt [Krüssel, 2001] [Felberbaum et al., 2004]. Unter idealen Bedingungen nistet sich der Embryo ein. Um die Wahrscheinlichkeit der Nidation zu erhöhen und somit eine Erfolgsrate von bis zu 25 Prozent (pro Embryotransfer) zu erzielen, besteht in Deutschland die Möglichkeit der Rückführung von bis zu drei Embryonen pro Behandlungszyklus.

Mit Einführung der intracytoplasmatischen Spermiuminjektion (ICSI) entwickelte sich eine neue Behandlungsmethode, speziell einsetzbar bei deutlicher Einschränkung der männlichen Fertilität [Palermo et al., 1992]. So besteht selbst bei extremer Verminderung der Samenqualität, zum Beispiel im Rahmen eines Oligoasthenoteratozoospermie (OAT)-Syndroms III° mit verminderter Anzahl, Form und Beweglichkeit der Spermien, die Möglichkeit einer erfolgreichen Konzeption. Im Unterschied zu einer Behandlung durch IVF, bei der die Oozyte und die Spermien ohne größere Manipulation extrakorporal zusammengeführt werden, erfolgt bei ICSI durch einen Mikromanipulator eine direkte Injektion eines immobilisierten Spermatozoons in die Eizelle. Die Spermienengewinnung gelingt bei Azoospermie eventuell nach testikulärer Spermatozoenextraktion (TESE) aus frischem oder kryokonserviertem Hodengewebe oder aus dem Nebenhoden (MESA, microsurgical epididymal sperm aspiration) [Geisthövel et al., 2003].

Im Rahmen dieser Behandlungsverfahren kann es zu Komplikationen kommen. Dabei handelt es sich hauptsächlich um das ovarielle Hyperstimulationsyndrom mit extravasaler Flüssigkeitsverschiebung und Aszites, Thrombosen und Embolien. Bei der Gewinnung der Eizellen durch Follikelpunktion kann es zu vaginalen oder intraabdominellen Blutungen und Peritonitis postpunktionell kommen. Auch ein per se erhöhtes Risiko einer Mehrlingsschwangerschaft und ihren Folgen, so wie das möglicherweise erhöhte Missbildungsrisiko treten als Komplikation der assistierten Reproduktionsmedizin auf.

Seit 1978 sind dank Techniken der assistierten Reproduktion über 1.000 000 Kinder geboren worden, schätzungsweise bis zu 5 Prozent aller Geburten insgesamt [Butler et al., 2003], dennoch sollten die geringen Erfolgsaussichten von maximal 40 Prozent [Schmidt-Matthiesen, 2004], die hohen Risiken und die immensen Eingriffe in das Physische und Psychische, sowie die finanzielle Belastung bei den betroffenen Paaren in der Aufklärung durch den Arzt berücksichtigt werden. Paare, die sich auf diese Behandlungsoption einlassen, tun dies nach ausführlicher Aufklärung und sehr bewusst.

1.3 Deutsches IVF-Register

Das Deutsches IVF-Register (DIR) ist ein Verbund bestehend aus dem eingetragenen Verein der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG e.V.) und seinem Mitglied, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) und dem autarken Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands (BRZ), mit Sitz der Bundesgeschäftsstelle bei der

Ärzttekammer Schleswig Holstein. Das DIR überprüft exportierte Daten aus den teilnehmenden Instituten der Reproduktionsmedizin auf Plausibilität und Vollständigkeit und verarbeitet sie dann weiter in Statistiken, Grafiken und Tabellen, um diese Auswertungen in einem Jahrbuch zu veröffentlichen. Zusätzlich leitet das DIR die gesammelten Daten der zuständigen Landesärztekammer weiter. Die teilnehmenden Zentren kommen durch die Datensatz-Zusendung ihrer Verpflichtung zur Meldung an die Landesärztekammer nach und profitieren zusätzlich durch ein für sie speziell ausgewertetes Zentrumprofil.

Seit 1982 sammelt das Deutsches IVF-Register (DIR) Daten über reproduktionsmedizinische Behandlungen. Seitdem war ein steter Anstieg sowohl in der Zahl der teilnehmenden reproduktionsmedizinischen Einrichtungen als auch in der Anzahl der Behandlungen zu verzeichnen. Mit Einführung des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes (GMG) zum 01.01.2004 stagnierte diese Entwicklung. 107.675 reproduktionsmedizinische Behandlungen an 63.111 ungewollt kinderlosen Ehepaaren im Jahr 2003 halbierten sich nahezu auf 61.724 Behandlungszyklen an 39.425 Ehepaaren mit unerfülltem Kinderwunsch im Jahr 2004 [DIR, 2004] [DIR, 2005]. Auch im Jahr 2005 sanken die Zahlen weiter auf 58.800 Behandlungszyklen an 36.733 teilnehmenden Ehepaaren [DIR, 2006].

Die reproduktionsmedizinischen Behandlungszyklen des Jahres 2005 teilen sich auf in 11.098 (29,82%) konventionelle IVF-Behandlungen, 25.532 (68,59%) Behandlungen mit der Technik der Intracytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI), 590 (1,59%) Behandlungen mit IVF/ICSI und einem relativ hohen Anteil von 14.471 (92,29%) Transferbehandlungen ursprünglich kryokonservierter Eizellen im Vorkernstadium. Dazu im Vergleich die Entwicklung ab den Jahren 2003 (= in Klammern) und 2004: 11.848 (28.058) IVF-Behandlungen, 25.339 (51.389) ICSI-Behandlungen, 446 (987) IVF/ICSI-Behandlungen und einem geringeren Anteil von 16.883 (14.265) Transferbehandlungen kryokonservierter Eizellen im Vorkernstadium.

Unzählige Faktoren spielen eine Rolle, die auf eine reproduktionsmedizinische Behandlung Einfluss nehmen können. Zu den dokumentierbaren Faktoren, die vom IVF-Register erfasst werden können, zählen das Lebensalter der Frau, die Art der Stimulation, die nachfolgende Punktion, die Anzahl der gewonnenen und brauchbaren Eizellen, die Herkunft der Spermien, die Fertilisation, das Transferverfahren, die Art der Behandlung (IVF, ICSI, ICSI mit Kryokonservierung), die Abortrate, die Extrauteringraviditäten, sowie die Risikoschwangerschaft durch mögliche Mehrlingsschwangerschaft.

Werden die Behandlungsergebnisse in Abhängigkeit vom Lebensalter der Frau betrachtet, so bestätigt sich die Abnahme der Konzeptionswahrscheinlichkeit in Relation zum Lebensalter. Bei den unter 30-jährigen Frauen tritt bei einer IVF-Behandlung in 37 Prozent, bei der ICSI-Behandlung in 33,41 Prozent und bei einem Kryotransfer in 17,55 Prozent eine klinische Schwangerschaft pro Embryotransfer ein. Diese Schwangerschaftsrate fällt jedoch rapide nach dem 40. Lebensjahr der Frau von über 30 Prozent auf 17,52 Prozent bei der IVF-Behandlung, auf 14,97 Prozent bei der ICSI-Behandlung und auf 13,38 Prozent bei einem Kryotransfer.

In 6,13 Prozent (2.484 Zyklen) von 40.552 Gesamtzyklen gelang keine erfolgreiche Stimulation zur Eizellentnahme und in weiteren 1,35 Prozent (584 Zyklen) konnten, trotz erfolgreicher Stimulation der Eierstöcke, keine Eizellen gewonnen werden.

360.283 gewonnene Eizellen, im Durchschnitt 9,6 Eizellen pro Zyklus, wurden zu 29,93 Prozent (102.452 Eizellen) bei der IVF-Behandlung und zu 60,65 Prozent (207.764 Eizellen) bei der ICSI-Behandlung verwandt. Daraus ergab sich eine Fertilisationsrate (berechnet als Zahl der normal fertilisierten Eizellen mit zwei Vorkernen, bezogen auf die Gesamtzahl der gewonnenen Eizellen) von 52,28 Prozent (53.564 Eizellen) nach IVF-Behandlung und von 66,78 Prozent (128.354 Eizellen) nach ICSI-Behandlung. Der Mittelwert der transferierten Embryonen pro Zyklus war bei beiden Behandlungsverfahren identisch. Es wurden durchschnittlich 2,11 Embryonen transferiert. Bei der Technik mit Kryokonservierung von

Eizellen im Vorkernstadium wurden 2,04 Embryonen pro Behandlung in den Uterus transferiert.

Nachgewiesene klinischen Schwangerschaften pro durchgeführtem Embryotransfer im Jahr 2005 betrugen 30,08 Prozent nach IVF, 28,02 Prozent nach ICSI, noch 25,36 Prozent nach Spermagewinnung aus dem Nebenhoden oder aus Hodenbiopsien durch TESE oder Kryo-TESE und nachfolgender ICSI und nur 17,94 Prozent nach Transferbehandlung kryokonservierter Eizellen.

Relevant ist auch die Anzahl der transferierten Embryonen für die Erzielung einer klinischen Schwangerschaft, so erhöhen der Transfer von 2 Embryonen und der Überschuss von mindesten 2 PN die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft. Damit erhöht sich auch die Möglichkeit einer Mehrlingsschwangerschaft und den damit einhergehenden geburtsmedizinischen Problemen, wie Frühgeburtlichkeit und postpartale Morbidität.

In den Statistiken des DIR ist nachweislich die Rate der Mehrlingsschwangerschaften nach assistierter Reproduktion erhöht. In dem Zeitraum von 1997 bis 2005 waren 35.651 (37,55%) von insgesamt 94.945 Lebendgeburten nach assistierter Reproduktion Mehrlinge. Je höher die Zahl der zurücktransferierten Embryonen, desto höher ist die Zahl der Mehrlingsschwangerschaften. Dies bedeutet aber nicht gleichzeitig, dass je höher die Zahl der transferierten Embryonen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer klinischen Schwangerschaft oder desto höher ist letztendlich die Geburtenrate.

Die Rate der klinischen Schwangerschaften ist nicht gleichzusetzen mit der Geburtenrate („Baby-take-home-Rate“), die unter Berücksichtigung einer gestörten Frühschwangerschaft, der Abortrate und Extrauteringravidität geringer ausfällt. Das Deutsche IVF-Register erfasst Daten über Aborte und die selteneren Extrauteringraviditäten nach durchgeführten Behandlungen. Die Abortraten betrugen 23,14 Prozent nach einer IVF-Behandlung, 21,49 Prozent nach einer ICSI-Behandlung und 26,14 Prozent nach Kryotransfer.

Bezieht man die Anzahl der Geburten auf die Anzahl der durchgeführten Behandlungen beträgt die Geburtenrate für das Jahr 2005 für die Behandlung mit IVF 11,62 Prozent, für die Behandlung mit ICSI 11,89 Prozent und für die Behandlung mit zunächst kryokonservierten Embryonen 8,02 Prozent.

In Relation gesetzt zur bereits klinisch verifizierten Schwangerschaft beträgt die Geburtenrate 43,02 Prozent nach einer IVF-Behandlung, 45,10 Prozent nach einer ICSI-Behandlung und 49,62 nach einer ICSI-Behandlung nach Spermagewinnung durch TESE und Kryo-TESE und 47,06 Prozent nach Kryotransfer.

Werden die verschiedenen Faktoren (Lebensalter der Frau, Anzahl der übertragenen Embryonen, Embryonenqualität usw.) berücksichtigt, so hat in Deutschland laut T. Rabe, Präsident der DGGEF, eine Frau, die jünger ist als 36 Jahre eine Schwangerschaftswahrscheinlichkeit von über 34 Prozent, bei gut verlaufener Stimulation der Eierstöcke sogar von über 40 Prozent. [DIR, 2004] [DIR, 2005] [DIR, 2006]

1.4 Infektionen in der Schwangerschaft

Zahlreiche genitale und extragenitale Infektionen stellen während der Schwangerschaft eine vitale Bedrohung für den Fetus, das Neugeborene und auch die Mutter dar. Die infektiösen Mikroorganismen in Form von Viren, Bakterien, Protozoen und Pilzen haben einen großen Einfluss auf den Verlauf der Schwangerschaft und auf die kindliche neonatale Morbidität und Mortalität. Unabhängig von der Konzeptionsart, ob per via naturales oder durch Methoden der assistierten Reproduktion, gelten in einer Schwangerschaft die gleichen Risiken und Bedingungen, die zur Übertragung von krankheitserregenden Mikroorganismen führen [Weigel et al., 2004].

Gerade in der Frühschwangerschaft reagiert das ungeborene Kind besonders sensibel auf viralen Fremdkontakt, wobei zu einem späteren Zeitpunkt der Gravidität eher bakteriell ascendierende Infektionen eine Rolle spielen.

Erreger, die während und nach einer Schwangerschaft Einfluss nehmen auf den Verlauf der Kindsentwicklung sind Zytomegalie-, Röteln-, Herpes-simplex-, Varizella-Zoster-, Hepatitis-B-, Human-Immunodeficiency- (HIV), Parvo-Viren, Toxoplasmen, Spirochäten und Listerien.

Siehe in **Tabelle 5** die wichtigsten Erreger intrauteriner, neonataler und postnataler Infektionen, die unter dem englischen Begriff „TORCH“ zusammengefasst werden.

Tabelle 5: Definition TORCH [Psyhyrembel, 1993]	
T	Toxoplasmose
O	Others; andere krankheitserregende Mikroorganismen (Varizella-Zoster-Virus, Hepatitis-B-Virus, HIV, Parvovirus, Lues, Listeriose u.a)
R	Röteln
C	Zytomegalie-Virus
H	Herpes-simplex-Virus Typ 1 und Typ II

Eine große Rolle spielt nicht nur der Erregertyp, sondern auch der Infektionszeitpunkt. Während es sich bei dem konnatalen Infektionszeitpunkt überwiegend um eine transplazentare, hämatogene Infektion und selten um eine Aszension handelt, findet eine perinatale Infektion meist durch Kontakt mit infizierten Sekreten bei der Passage durch den Geburtskanal statt. Eine postnatale Infektion wird bei einer mütterlichen Erkrankung oft via Muttermilch übertragen oder findet durch eine Infektion durch das Umfeld statt. Siehe in **Tabelle 6** die unterschiedlichen Infektionszeitpunkte der TORCH-Erreger und deren Häufigkeit.

Tabelle 6: Infektionszeitpunkt der TORCH-Erreger [in Anlehnung an von Harnack et al., 1997]			
Erreger	pränatal	perinatal	postnatal
Zytomegalie –Virus	oft	oft	selten
Röteln	oft	unsicher	unsicher
Herpes simplex	selten	oft	selten
Varizella-Zoster	oft	selten	selten
Hepatitis B	selten	oft	selten
Parvovirus	oft	unsicher	unsicher
Lues	oft	oft	unsicher
Listeriose	oft	oft	selten
Toxoplasmose	oft	unsicher	unsicher
HIV	selten	oft	selten

Als Folge einer frühen Infektion kann es zu einer Fehl- oder Totgeburt, Frühgeburt durch vorzeitig einsetzende Wehen, Missbildungen und neonatale Erkrankungen mit septischen Verläufen und möglichen Spätfolgen des Kindes kommen. Auch bei der Graviden ist mit Infektionskomplikationen (Amnioninfektionssyndrom, Endometritis, Wundinfektion) während oder nach der Geburt zu rechnen.

Tabelle 7 enthält ergänzende Informationen zu den Erregern kongenitaler Infektionen und ihrer Folgen, sowohl für das ungeborene als auch für das neugeborene Kind.

Tabelle 7: Erreger kongenitaler Infektionen und deren Komplikationen [in Anlehnung an von Harnack et al., 1997]	
Herpes simplex, Varizella Zoster, Zytomegalie-Virus, Röteln	Abort/Totgeburt, Missbildungen, (akute/chronische) kongenitale Erkrankungen, akute/persistierende postnatale Infektionen
Lues, Toxoplasmose	Abort/Totgeburt, (akute/chronische) kongenitale Erkrankungen, akute/persistierende postnatale Infektionen
Parvovirus Hepatitis B	Abort/Totgeburt, (akute) kongenitale Erkrankungen (chronische) kongenitale Erkrankungen, akute/persistierende postnatale Infektionen

Der Verlauf einer Infektion in der Schwangerschaft ist schlecht vorhersagbar, möglicherweise völlig symptomfrei oder mit uncharakteristischen Symptomen assoziiert. Um relevante Krankheiten zu erkennen und therapieren zu können, sollte in der Gravidität die Art der Infektion zweifelsfrei definiert werden. Um weiteren Schwangerschaftskomplikationen vorzubeugen, empfiehlt sich die Untersuchung von Risikopatientinnen mittels Screeninguntersuchungen [Gilbert, 1995] [Martius et al., 1993] [Martius, 1996] [von Harnack et al., 1997] [Friese et al., 1998] [Groß et al., 2001].

Siehe in **Tabelle 8** das empfohlene Infektionsscreening vor und während der Schwangerschaft.

Tabelle 8: Infektionsscreening während der Schwangerschaft und bei Sterilitätspatientinnen [in Anlehnung an Friese et al., 1998]				
Früherkennungs- untersuchungen	Sterilitäts- patientinnen vor Beginn der SS	Früh- SS	Spät- SS	Verlaufskontrolle bei neg. Serologie
Laut Mutterschaft- Richtlinien: Chlamydien Lues Röteln Hepatitis B Empfohlen: HIV Toxoplasmose		 + + +	 +(>32. SSW)	 +(16.-17.SSW) + (20.-24. SSW; 32.SSW)

1.5 Rechtliche Grundlagen

Gesundheitspolitische, ethische und juristische Aspekte der modernen Reproduktionsmedizin werden in verschiedenen Richtlinien, Empfehlungen und Gesetzesvorlagen geregelt. Schwierig wird es, diese Regelungen dem ständigen Fortschritt der Medizin anzupassen. Bei Anwendung einer Sterilitätstherapie in Deutschland hat das medizinische Personal als rechtliche Grundlagen die 2006 novellierten (Muster-)Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion und das 1991 inkraftgetretene Embryonenschutzgesetz (EschG) zu beachten. Bei nicht Einhaltung ist mit berufsrechtlichen, bzw. mit strafrechtlichen Sanktionen zu rechnen.

Restriktionen und Sanktionen dienen dem Embryonenschutzgesetzes als Grundlage, um missbräuchliche Anwendungen bei Verfahren der assistierten Reproduktion zu verhindern.

Folgendes ist prinzipiell verboten:

- die Eizellbefruchtung, die nicht zum Zwecke der Herbeiführung einer Schwangerschaft dient
- die Übertragung von mehr als 3 Embryonen pro Zyklus
- die Eizellspende
- die Leihmutterschaft
- die Geschlechtsauswahl und die Präimplantationsdiagnostik
- das Klonen und die Chimären- und die Hybridbildung zwecks genetischer Manipulation am Menschen
- und die „verbrauchende“ Forschung an Embryonen.

Die Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion sind Bestandteil der Berufsordnung (§13 der (Muster-)Berufsordnung für Ärzte (MBO-Ä)). Sie definieren fachliche, personelle und medizintechnische Voraussetzungen. Daraus resultieren Zulassungsbedingungen sowie Durchführungsbedingungen. Die Richtlinien stellen das Wohl des Kindes besonders deutlich in den Vordergrund. Die folgenden Punkte der Richtlinien spiegeln die besondere Bedeutung der Gesundheit und der Entwicklung des ungeborenen Kindes wider:

- die einschränkenden medizinischen Kontraindikationen („Durch Anwendung der Methode entstehende, im Einzelfall besonders hohe medizinische Risiken für die Gesundheit der oder die Entwicklung des Kindes“),
- die elterlichen Voraussetzungen („Seine aktive Rolle bei der Entstehung der Schwangerschaft legt dem Arzt gegenüber eine besondere Verantwortung auf. Für die Entscheidung des Arztes über die Behandlung einer Fertilitätsstörung durch Verfahren der assistierten Reproduktion oder verwandter Methoden ist daher nicht nur der – auf anderem Wege nicht erfüllbare – Kinderwunsch seiner Patientin maßgebend, sondern mit zumindest ebenso starker Gewichtung das künftig Wohl des erhofften Kindes“)
- die diagnostischen Voraussetzungen („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“)
- und die Gewinnung der Gameten und Transfer von Gameten und Embryonen („An den zum Transfer vorgesehenen Embryonen dürfen keine Maßnahmen vorgenommen werden, die nicht unmittelbar dem Wohl des Kindes dienen“).

Eine besondere Position nimmt der zu behandelnde Arzt ein. In sein Aufgabenbereich fällt das Wohlergehen und die Gesundheit der zu therapierenden Patientin und zusätzlich die Gesundheit des aus der Behandlung resultierenden Kindes. In den Richtlinien zur Durchführung der Assistierten Reproduktion wird in § 3.3 eine sorgfältige Diagnostik, "die

alle Faktoren berücksichtigt, die sowohl für den unmittelbaren Therapieerfolg als auch für die Gesundheit des Kindes von Bedeutung sind", bei beiden Ehepartnern vor Therapiebeginn vorausgesetzt. Das hat zum Ziel, präkonzeptionell mögliche Risikofaktoren für den Behandlungserfolg und die Gesundheit des Kindes frühzeitig zu erkennen und eventuell vermeiden zu können.

Wichtige Risikofaktoren stellen mütterliche oder väterliche Infektionen dar. Folglich wird von den Ehepartnern explizit die Nachweiserbringung folgender Parameter erwartet:

1. Hepatitis B-Serologie bei der Ehefrau
2. Röteln-Titer von der Ehefrau , sowie
3. HIV-Testung bei der Ehefrau und dem Ehemann.

Als Grundbedingungen der Richtlinien über künstliche Befruchtung sollten beide Ehepartnern zum Zeitpunkt der Antragstellung zur Durchführung der Verfahren der assistierten Reproduktion HIV-negativ sein. Des weiteren sollte bei der Ehefrau ein ausreichender Rötelnschutz vorliegen [(Muster-)Richtlinien, 2006] [EschG, 2001].

1.6 Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine mögliche Diskrepanz zwischen dem Bedarf serologischer Untersuchungen und der tatsächlichen Notwendigkeit aufzuzeigen.

Es gilt zu untersuchen, ob ein Teil der bisher vorausgesetzten serologischen Untersuchungen erst nach erfolgreicher Konzeption und bestehender Schwangerschaft indiziert sein könnte.

1.6.1 Arbeitsthese

These Nr. 1

Eine HIV-Untersuchung bei Sterilitätspatientinnen erst postkonzeptionell sichert die Erfassung zwischenzeitlich erworbener Neuinfektionen und senkt den Kostenaufwand. Eine präkonzeptionelle Untersuchung auf HIV sollte nur gezielt bei Sterilitätspatientinnen aus Risikogruppen durchgeführt werden, die durch einen Risikofragebogen und entsprechende Aufklärung ermittelt werden könnten.

These Nr. 2

Eine postkonzeptionelle (erst nach Beginn der Gravidität) HBsAg-Bestimmung bei Sterilitätspatientinnen sichert die Erfassung zwischenzeitlich erworbener Neuinfektionen bei andauerndem Expositionsrisiko, senkt den präkonzeptionellen Kostenaufwand und führt zur gleichen postpartalen Therapie. Eine Empfehlung zum präkonzeptionellen Screening sollte nur bei Risikopatientinnen aus Hochprävalenzländern erfolgen.

These Nr. 3

Ein präkonzeptionelles Röteln-Screening und eine damit einhergehende Röteln-Impfung kann eine Rötelnembryopathie verhindern und zu einer sichereren Schwangerschaft führen.

1.6.2 Fragestellung

1.6.2.1 HIV

In Hinblick auf die zunehmende Ausbreitung und Bedeutung der HIV-Infektion bei Frauen im gebärfähigen Alter befasst sich die Arbeit mit der Ermittlung folgender Daten:

- epidemiologische Daten der HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland und bei Personen nichtdeutscher Herkunft
- epidemiologische Daten über den Anteil der HIV-infizierten Frauen

- HIV-Prävalenz im gynäkologischen Patientengut des Düsseldorfer Universitätsklinikums
- HIV-Prävalenz der Sterilitätspatientinnen und deren Ehepartner aus dem Patientengut des Düsseldorfer Universitätsklinikums
- Ermittlung der vertikalen Transmissionsrate
- Einfluss einer HIV-Infektion auf die Schwangerschaft
- therapeutischen Maßnahmen
- geburtshilfliche Besonderheiten im Umgang mit HIV-infizierten Schwangeren

1.6.2.2 Hepatitis B

Die Hepatitis B ist eine der häufigsten Infektionskrankheiten.

Die Arbeit beschäftigt sich mit dem Zusammenhang der Hepatitisinfizierten zur Reproduktionsmedizin:

- Epidemiologie weltweit
- epidemiologische Daten aus dem gynäkologischen Patientengut sowie der Sterilitätspatientinnen des Düsseldorfer Universitätsklinikums
- Hepatitis B-Prävalenz bei Schwangeren
- maternofetales Transmissionsrisiko
- reproduktionsmedizinische Behandlung bei akut/chronisch Infizierten
- Einfluß der Infektion auf die Schwangerschaft
- therapeutische Maßnahmen
- geburtshilfliche Besonderheiten im Umgang mit Hepatitis B-infizierten Schwangeren

1.6.2.3 Röteln

Die hohe Missbildungsrate durch die transplazentar übertragbare Rötelninfektion in der Schwangerschaft führt zur Bearbeitung folgender Themen in der Arbeit:

- epidemiologische Entwicklung der Rötelninfektion weltweit und in Deutschland
- Immunitätslage und Röteln-Prävalenz generell und im gynäkologischen Patientengut, sowie bei Sterilitätspatientinnen des Düsseldorfer Universitätsklinikums
- Transmissionsrate
- Auswirkung der Rötelninfektion auf die Schwangerschaft
- therapeutische Maßnahmen
- präventive Maßnahmen
- geburtshilfliche Besonderheiten im Umgang mit Röteln-infizierten Schwangeren

1.6.3 Ermittlung der Konsequenzen

Die Studie könnte als Konsequenz eine Senkung des (präkonzeptionellen) Kostenaufwandes für das Gesundheitssystem und das (Ehe-)Paar, sowie eine Verringerung invasiver Untersuchungsmethoden für das (Ehe-)Paar haben.

2. Erreger, Epidemiologie und Infektion

2.1 HIV

2.1.1 Erreger

Das erworbene Immundefekt-Syndrom (acquired immunodeficiency syndrom, AIDS) ist eine unheilbare Krankheit, die durch das menschliche Immundefekt-Virus (human immunodeficiency virus, HIV) verursacht wird. 1983 wurde HIV1 entdeckt und 1986 HIV2. Das HI-Virus 1 und das verwandte HIV2 gehören zur Gruppe der Retroviren aus der Familie der Lentiviren. HIV1, HIV2 und ihre Subtypen charakterisieren sich durch spezielle Eigenschaften. Sie kommen regional unterschiedlich vor, haben jedoch den gleichen Infektionsweg.

Das Virus ist ikosaederförmig aufgebaut. In dessen Capsid befindet sich einsträngiges RNA-haltiges Erbmaterial, das mit dem inneren Capsid eine fadenförmige Struktur bildet. Es trägt auf seiner äußeren Hülle knopfartige Glykoproteine ("Andockproteine"), die eine wichtige Rolle für die Virulenz spielen.

2.1.2 Vorkommen & Epidemiologie

2.1.2.1 Weltweit

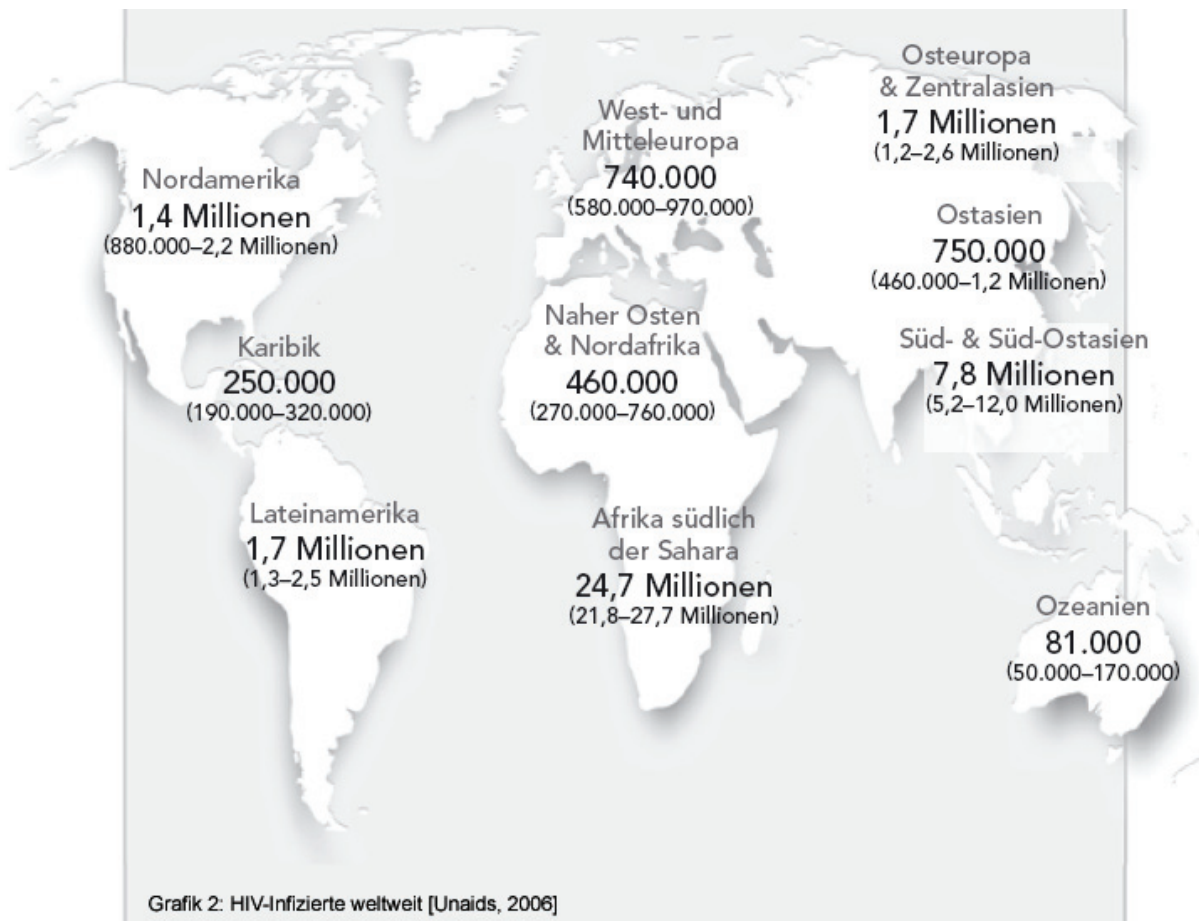
Seit 1981, mit bekannt werden des ersten offiziellen AIDS-Patienten [du Bois et al., 1981] [Rozenbaum et al., 1982], hat die Krankheit weltweit über 25 Millionen Menschenleben gefordert. Trotz sinkender Zahlen der HIV-assoziierten Erkrankungen und der AIDS-Todesfälle durch die Einführung hochwirksamer antiretroviraler Therapien, wird weiterhin mit einer hohen Zahl an Neuinfizierten gerechnet. Rückschlüsse auf die weltweite Entwicklung der HIV-Epidemie und der AIDS-Erkrankungen sind durch Schätzungen zahlreicher epidemiologischer Studien möglich. Diese Daten werden aus vielen europäischen Ländern (West-, Zentral-, Osteuropa), Amerika (Nordamerika, Karibik, Lateinamerika), Afrika (Nordafrika, Sub-Sahara, Mittlerer Osten), Asien (Zentral-, Ost-, Süd-, Süd-Ost-Asien) und Ozeanien (Pazifische Inseln), unter anderem durch UNAIDS, das AIDS-Programm der Vereinten Nationen, ermittelt [UNAIDS/WHO, 2005].

Im Jahre 2005 lebten weltweit nach Schätzungen von UNAIDS 40,3 (36,7-45,3) Millionen HIV-infizierte Erwachsene und Kinder. In dem Jahr erkrankten täglich 14.000 Menschen neu an HIV, davon ungefähr 2.000 Kinder unter 15 Jahren und 12.000 Erwachsene im Alter zwischen 15 und 49 Jahren. Die Gesamtzahl der Neuinfizierten belief sich auf 4,2 (3,6-5,8) Millionen, die, der an AIDS Verstorbenen auf 3,1 (2,8-3,6) Millionen, davon 570.000 (510.000-670.000) Kinder unter 15 Jahren [UNAIDS/WHO, 2005]. Im Jahr 2006 reduzierte sich die globale Schätzung von UNAIDS auf 39,5 (34,1-47,1) Millionen HIV-Positive weltweit. Diese Zahl setzte sich aus 2,3 (1,7-3,5) Millionen HIV-erkrankter Kinder und insgesamt 37,2 (32,1-44,5) Millionen infizierter Erwachsener, davon 17,7 (15,1-20,9) Millionen HIV-positiver Frauen zusammen. Die Gesamtzahl der Neuinfektionen 2006 erhöhte sich auf 4,3 (3,6-6,6) Mio., davon zählten 3,8 (3,2-5,7) Millionen Personen zu der Gruppe der Erwachsenen und 530.000 (410.000-660.000) Personen zu der Gruppe der Kinder unter 15 Jahren [UNAIDS, 2006].

Es gibt sogenannte Hochprävalenzländer (HPL) mit einem sehr hohen HIV-Durchseuchungsgrad. Mit mehr als 64 Prozent (25,8 (23,8-28,9) Mio.) der HIV-Infizierten war besonders der afrikanischen Kontinent betroffen, gefolgt von Süd- und Südostasien (7,4 Mio.), Lateinamerika (1,8 Mio.) sowie Osteuropa und Zentralasien (1,6 Mio.). Insgesamt kamen mehr als 95 Prozent der Neuinfizierten aus Entwicklungsländern und aus im

ökonomischen und sozialem Umbruch befindlichen Ländern Osteuropas (niedrig bis mittel verdienenden Ländern) [UNAIDS/WHO, 2005]. Diese Verteilung änderte sich kaum im drauffolgenden Jahr 2006. Afrika, südlich der Sahara, führte weiterhin die Liste der HIV-Hochprävalenzländer an. Hier betrug die geschätzte Zahl der HIV-positiven Erwachsenen und Kinder 24,7 (21,8-27,7) Millionen. Dies entspricht 63 Prozent von den Schätzungen HIV-infizierter Personen weltweit. Weiterhin stachen Süd- und Südostasien (7,8 (5,2-12,0) Mio.), Lateinamerika (1,7 (1,3-2,5) Mio.) sowie Osteuropa und Zentralasien (1,7 (1,2-2,6) Mio.) hervor. Eher abgeschlagen zeigte sich West- und Mitteleuropa mit 740.000 (580.000-970.000) HIV-infizierter Personen. Das machte nur 1,9 Prozent der insgesamt weltweit auf 39,5 (34,1-47,1) Millionen geschätzten, HIV-positiven Erwachsenen und Kindern aus [UNAIDS, 2006]. Die **Grafik 2** zeigt eine ausführlichere Verteilung der globalen Schätzungen der HIV-positiven Erwachsenen und Kinder im Jahr 2006.

Vermutlich durch Prävention, Aufklärung, Änderung im Sexualverhalten und durch bessere Versorgung mit antiretroviraler Therapie wurde im Jahr 2005 eine stagnierende bis rückläufige Tendenz der Neuinfektionen in einigen Staaten verzeichnet (Kenia, Simbabwe und der Karibik) [Richter-K., 2005].



2.1.2.2 Europa - Deutschland

HIV und AIDS spielen auch in der europäischen Gesundheitspolitik eine große Rolle, mit mittlerweile mehr als zwei Millionen HIV-infizierten Menschen, die zu 75 Prozent unter 25 Jahren alt sind. Der Umgang mit der steigenden Zahl der HIV-infizierten Bevölkerung ist jedoch von Land zu Land unterschiedlich, dabei beeinflusst eine ungünstige Entwicklung der

Epidemie in einem Land oder einer Region durch Migration auch immer die Entwicklung eines anderen Landes mit.

Das gesamte Gebiet der europäischen WHO umfasst 52 Länder: 23 Länder in West-, 14 Länder in Zentral- und 15 Länder in Ost-Europa. Im Jahr 2004 registrierte EuroHIV 74.760 neudiagnostizierte HIV-Infektionen im gesamten Gebiet der europäischen WHO. Davon verteilten sich 67 Prozent (49.929 Fälle) auf den Osten, 31 Prozent auf den Westen (23.246 Fälle) und 2 Prozent (1.585 Fälle) auf Zentral-Europa. Die übermittelten Zahlen der neudiagnostizierten HIV-Infektionen aus Osteuropa waren in Estland (568 Fälle auf eine Million Einwohner), der Russischen Föderation (239 Fälle pro Mio.), der Ukraine (212 Fälle pro Mio.) und Lettland (141 Fälle pro Mio.) deutlich erhöht. In Zentral-Europa waren es die Länder Zypern (31 Fälle pro Mio.), Polen (17 Fälle pro Mio.) und Rumänien (13 Fälle pro Mio.). In Westeuropa hoben sich die Länder Portugal (278 Fälle pro Mio.), Luxemburg (130 Fälle pro Mio.), England (126 Fälle pro Mio.) und die Schweiz (108 Fälle pro Mio.) deutlich ab. Nicht ermittelbare Zahlen aus bekanntermaßen HIV-Epidemie typischen Ländern, wie Italien und Spanien würden die Reihenfolge in West-Europa signifikant ändern [EuroHIV, 2006].

In Deutschland sind die Laborärzte nach der Verordnung über die Berichtspflicht für positive HIV-Bestätigungsteste (Laborberichtsordnung, LabVo) verpflichtet, jeden bestätigten HIV-Antikörpertest in Form eines anonymen Berichtes an das Robert Koch-Institut (RKI) zu melden [IfSG, 2006]. Zur Erkennung von Mehrfachmeldungen wird eine fallbezogene Verschlüsselung auf dem Meldebogen eingetragen, die das RKI erfasst und jährlich veröffentlicht. Dies ermöglicht hierzulande eine Schätzwertermittlung über den HIV/AIDS-Status. Im internationalen Vergleich liegt die Rate der Neuinfektionen pro Kopf in Deutschland zwar niedrig, im internen Vergleich zum Vorjahr ist die Zahl der Neuinfizierten jedoch deutlich, um mehr als 20 Prozent, gestiegen [Schumacher, 2006]. Im Jahr 2006 betrug laut Schätzungen des Robert Koch-Instituts die Gesamtzahl der HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie ungefähr 82.000 Personen. Die Zahl der in Deutschland lebenden, HIV-infizierten oder an AIDS erkrankten Personen belief sich auf 56.000. Diese Zahl teilt sich zu über 80 Prozent (47.000) in HIV-positive Männer, zu 15 Prozent (8.500) in HIV-erkrankte Frauen und zu knapp einem Prozent (400) in HIV-infizierte Kinder auf. Insgesamt gab es im Jahr 2006 nach Schätzungen 2.700 Neuinfektionen in Deutschland. Diese Zahl teilt sich zu ca. 81 Prozent (2.200) auf Männer, zu ca. 19 Prozent (500) auf Frauen und zu ca. einem Prozent (20) auf Kinder auf [RKI, 47/2006].

Das RKI ermittelte in den bevölkerungsdichteren Bundesländern wie Baden-Württemberg, Bayern, Nordrhein-Westfalen (NRW) und Hessen Inzidenzen zwischen 2,5 bis 3,0 HIV-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner. Dagegen liegen im Vergleich in weniger bevölkerungsreichen und kleineren Bundesländern wie Brandenburg oder Niedersachsen die Inzidenzen zwischen 1,3 und 1,9 HIV-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [RKI, B/2005]. Ende 2006 lebten insgesamt geschätzte 11.900 Menschen in NRW mit HIV/AIDS. Dies verteilte sich zu 84 Prozent (9.950) auf Männer, zu 16 Prozent (1.950) auf Frauen und zu weniger als einem Prozent (80) auf infizierte Kinder [Eckdaten RKI, 2006]. Besonders betroffen zeigten sich die Großstädte Köln und Düsseldorf. In Köln betrug die Gesamtzahl der HIV-Erstdiagnosen in den letzten zehn Jahren (1996-2006) 132 Personen, in Düsseldorf waren es 37 Personen. Ende 2006 ergab sich in Köln eine Inzidenz von 13,61 HIV-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner und in Düsseldorf eine Inzidenz von 6,46 HIV-Erstdiagnosen pro 100.000 Einwohner [RKI, B/2006].

2.1.2.3 Risikogruppen

Häufig betroffen von der HIV-Infektion sind bestimmte Risikogruppen, zu denen männliche Homo- und Bisexuelle (Männer, die Sex mit Männern haben, MSM; homo-/bisexuelle

Männer, HBM), intravenöse Drogenkonsumenten (injecting drug user, IDU) und heterosexuelle Intimpartner (heterosexual contact, HC; Prostituierte) zählen.

Ein kleiner prozentualer Teil von 8 Prozent (6.354 Fälle) der insgesamt neudiagnostizierten HIV-Fälle in der europäischen WHO im Jahr 2004 fiel auf die Risikogruppe der homo- oder bisexuellen Männer (MSM, HBM) [EuroHIV, 2006]. In Deutschland hingegen stellt die MSM die größte Risikogruppe bei den HIV-Neudiagnosen. Im Jahr 2005 erfolgte ein weiterer Anstieg um 15 Prozent im Vergleich zum Vorjahr [RKI, A/2006]. Die Ursache liegt vermutlich in den veränderten Strategien im Umgang mit einem potentiellen Infektionsrisiko und in einem erhöhten Risikoverhalten. Einen größerer prozentualer Anteil von 27 Prozent (20.463 Fälle) fiel auf intravenöse Drogenkonsumenten (injecting drug user, IDU) innerhalb der europäischen WHO. Es war eine deutlichen Zunahme von intravenösen Drogenkonsumenten größtenteils mit Herkunft aus Osteuropa (Russland mit über 50% und Ukraine) und Portugal zu verzeichnen. In Deutschland hingegen war die Tendenz rückläufig, allerdings nur außerhalb der IDU-Hochprävalenzstädte (unter anderem Düsseldorf). Dies wird wahrscheinlich verursacht durch eine Kombination aus sinkender HIV-Prävalenz unter intravenösen Drogenkonsumenten und einem verbesserten Wissen über den eigenen HIV-Serostatus.

Das Robert Koch-Institut ermittelt in Deutschland Daten zur Feststellung der Risikoverteilung auf verschiedene Gruppen und auch deren Entwicklung. Im Jahr 2005 war bei 84 Prozent der neudiagnostizierten HIV-Infektionen der Infektionsweg bekannt. Auch hier waren die Hauptbetroffenen Männer, die Sex mit Männern haben (MSM). Migranten stellten die zweitgrößte Risikogruppe, dicht gefolgt von der Gruppe des heterosexuellen Kontaktes, die sich nicht in HPL infizierten.

Tabelle 9 stellt ergänzend die weitere Verteilung der Risikogruppen in Deutschland dar.

Tabelle 9: Infektionsrisiken in Deutschland 2005 [RKI, A/2006]

Die 2.490 diagnostizierten HIV-Neuinfektionen in Deutschland erfolgten

- zu 16 Prozent auf unbekanntem Infektionsweg

- zu 84 Prozent bekannt:

- zu 59 Prozent durch homo-/bisexuellen Kontakt bei Männern

- zu 17 Prozent in Hochprävalenzländern

- zu 16 Prozent durch heterosexuellen Kontakt (und nicht aus HPL)

- zu 7 Prozent durch i.v. Drogengebrauch

- zu 1 Prozent durch prä-oder perinatale Infektion

Speziell in NRW kam es Ende 2006 zu einer ähnlichen Verteilung des Infektionsrisikos mit HIV wie im gesamten Deutschland 2005. In NRW lebten Ende 2006 insgesamt geschätzte 11.900 Personen mit HIV oder AIDS. Davon stellte die Hauptbetroffenengruppe mit 60 Prozent (7.100) die Männer, die Sex mit Männern hatten. Die nächste Gruppe stellten die Personen aus sogenannten Hochprävalenzländern mit 16 Prozent (1.900). Gefolgt von 12 Prozent (1.400) bei i.v. Drogengebern und 11 Prozent (1.300) bei Personen, die sich über heterosexuellen Kontakt infiziert haben. Ein vergleichsweise geringeres Infektionsrisiko teilte sich zwischen Hämophilen und Bluttransfusionsempfängern (150 = 1%) und Kindern, die die HIV-Infektion über ihre Mutter erworben haben (80 = 0,7%). Von den ungefähr 600 neuinfizierten Personen aus NRW Ende 2006 haben sich geschätzte 69 Prozent der Männer durch Sex mit Männer neuinfiziert, 17 Prozent über heterosexuellen Kontakt, 13 Prozent über

i.v. Drogengebrauch und < 1 Prozent durch eine Mutter-Kind-Transmission [Eckdaten RKI, 2006].

In **Tabelle 10** erfolgt eine geographische Aufteilung der gemeldeten HIV-Erstdiagnosen in NRW nach Infektionsrisiko in einem Zeitraum von 12 Monaten.

2.1.2.4 Heterosexuelle

Obwohl homo- und bisexuelle Männer die Hauptrisikogruppe in den westlichen Industrieländern ausmachen, gewinnt der Infektionsweg bei Personen mit Angabe eines heterosexuellen Übertragungsrisikos (HC) immer mehr an Bedeutung. 29 Prozent (21.286 Fälle) der HIV-Erstdiagnosen 2004 in der europäischen WHO verliefen über den heterosexuellen Kontakt. Eine signifikant hohe Anzahl ist in Osteuropa (Russland und Ukraine), sowie in England und einigen anderen westlichen Ländern zu finden [EuroHIV, 2006]. Laut UNAIDS erfolgte in Belgien, Dänemark, Frankreich, Schweden und Deutschland bis zu einem Drittel der Neuinfektionen im HC-Bereich vermutlich im Ausland (Südafrika) [UNAIDS/WHO, 2005].

Tabelle 10: Gemeldete HIV-Erstdiagnosen in NRW (1.07.2005-30.06.2006) [RKI, B/2006]							
	MSM	IVDA	Hetero	HPL	PPI	k.A. / andere	Inzidenz/ 100.000
Nordrhein- Westfalen	274	54	70	81	4	59	3,00
Köln	105	3	8	11	0	5	13,61
Düsseldorf	16	2	5	5	0	9	6,46
Essen	15	4	3	1	0	2	4,25
Dortmund	11	17	7	6	0	6	7,98
Duisburg	6	0	2	5	0	0	2,58
Bochum	6	0	2	4	1	1	3,61
Wuppertal	3	2	0	5	0	3	3,60
Bielefeld	6	1	4	1	0	2	4,27
Gelsenkirchen	2	0	0	2	0	0	1,48
Bonn	4	3	2	1	0	2	3,85
Mönchengladbach	7	1	0	1	0	1	3,82
Münster	18	0	7	3	0	1	10,74
Aachen	2	1	2	1	0	0	2,33
Übriges Land	73	20	28	35	3	27	1,50

In Deutschland erfolgte ein Anstieg der HIV-Erstdiagnosen durch heterosexuellen Kontakt von 276 Fällen im Vorjahr auf 344 Fälle im Jahr 2005. Vergleichsweise erfolgte anteilmäßig in der HC-Risikogruppe (25%) eine weitaus größere prozentuale Zunahme als bei MSM (15%), dennoch blieben die absoluten Zahlen geringer.

Das Robert Koch-Institut legt eine Kombination verschiedener Faktoren dem Anstieg von Erstdiagnosen in dieser Risikogruppe zugrunde. Dazu zählen die Zunahme der durch den rein heterosexuellen Kontakt Infizierten und eine zeitverzögerte Diagnosestellung [RKI, A/2006].

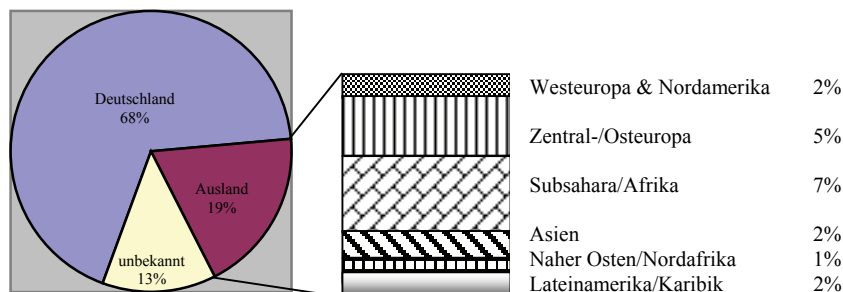
Tabelle 11 stellt ergänzend weitere mögliche Faktoren dar.

Tabelle 11: Gründe für die Zunahme der HIV-Infektion durch heterosexuellen Kontakt
[RKI, A/2006]

1. Zunahme HIV-Infektion bei bisexuellen Männern, die ihre Partnerinnen infizieren
2. Zunahme der Risikobereitschaft im Bereich des gewerbl. Sex
3. Zunahme der HIV-infizierten Sexarbeiterinnen aus HPL durch Globalisierung
4. Zunahme der rein heterosexuellen Infektionskette
5. Diagnose erst bei symptomatischer HIV-Infektion

Die Geschlechterverteilung der Personen, die sich durch heterosexuellen Kontakt infiziert haben, ist seit dem Jahr 2001 zu Ungunsten der männlichen Neuinfizierten weniger ausgeglichen. In dem Zeitraum von 2001 bis Mitte 2006 wurden insgesamt 616 HIV-Erstdiagnosen bei Frauen mit heterosexuellem Infektionsrisiko, ohne Personen mit Herkunft aus HPL vom RKI registriert. 68 Prozent (419 Frauen) erwarben ihre Neuinfektion durch heterosexuellen Kontakt in Deutschland und 19 Prozent (117 Frauen) infizierten sich im Ausland, hauptsächlich im Gebiet der Subsahara/Afrika. 13 Prozent (80 Frauen) waren sich der Infektionsregion nicht bewusst [RKI, B/2006].

Siehe in **Grafik 3** die Aufschlüsselung der Infektionsregionen der HIV-Erstdiagnosen bei Frauen aus der Gruppe mit heterosexuellem Infektionsrisiko, mit Ausnahme der Personen mit Herkunft aus HPL.



Grafik 3: Infektionsregion der HIV-Erstdiagnosen von Frauen mit HC-Infektionsrisiko, ohne Herkunft aus HPL, Deutschland 2001-06/2006 [RKI, B/2006]

2.1.2.5 Gynäkologische Patientinnen

Der Anteil der seropositiven Frauen nimmt seit Jahren stetig zu. Der Prozentsatz der Frauen an HIV-positiven Erwachsenen (15-49 Jahre) betrug im Jahr 2005 weltweit geschätzte 43 Prozent. In absoluten Zahlen betrug der Anteil der HIV-infizierten Frauen zwischen 15 und 49 Jahre 17,5 Millionen (16,2-19,3 Mio.), eine Steigerung um eine Million zum Jahr 2003. Davon lebten 77 Prozent (13,5 Mio.) in Südafrika. Gemessen daran lag der Anteil der HIV-positiven Frauen in West- und Mitteleuropa mit 190.000 deutlich niedriger [UNAIDS/WHO, 2005].

In der europäischen WHO haben sich im Jahr 2004 insgesamt 27.434 Frauen zwischen 15 und 49 Jahren neu mit HIV infiziert. Eine bedeutend negative Entwicklung fand in Osteuropa, Süd-, Südost- und Zentralasien statt. Die Mehrzahl der Neuinfizierten stammte aus Osteuropa (Russland, Ukraine) mit 19.569 Fällen, gefolgt von Westeuropa (England, Frankreich) mit 7.490 Fällen und Zentraleuropa (Polen, Rumänien) mit 375 Fällen [EuroHIV, 2006].

Im Jahr 2005 wurden in Deutschland ungefähr 350-490 HIV-serokonvertierte Frauen neudiagnostiziert. Die Mehrzahl der Frauen infizierten sich im Ausland (45%, 221 Fälle). Die zweitgrößte Gruppe infizierte sich über heterosexuellen Kontakt (29%, 142 Fälle). An dritter Stelle folgte die Gruppe der intravenösen Drogenkonsumenten (0,4%, 32 Fälle). Den restlichen Frauen war der Infektionsweg unbekannt [RKI, A/2006].

2.1.2.6 Schwangere Patientinnen

In Deutschland haben sich seit 1993 über 5.023 Frauen mit dem Virus infiziert, von denen sich bis zu 90 Prozent (4.483 Fälle) im reproduktionsfähigen Alter zwischen 15 und 49 Jahren befinden [RKI, 2005]. Im Jahr 2005 lag bei Frauen und Männern die höchste altergruppenspezifische HIV-Inzidenz in der Altersgruppe der 25- bis 29-Jährigen. Die am zweitstärksten betroffene Altersgruppe waren die 35- bis 39-jährigen Frauen, gefolgt von den 30- bis 34-Jährigen, den 40- bis 44-Jährigen und den 20- bis 24-Jährigen [RKI, 2005B].

Allgemein ist die HIV-Prävalenz unter den schwangeren Frauen abhängig von der Höhe der HIV-Prävalenz in der Gruppe der Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Es gibt eine Gruppe von Frauen, die nicht zu einer klassischen Risikogruppe gehören, sich durch heterosexuellen Kontakt infizieren, ohne sich des Risikos bewusst zu sein. Sie erfahren meist erst in einer bestehenden Schwangerschaft von ihrer Krankheit. Die andere Gruppe von Frauen weiß über ihren HIV-positiven Status Bescheid. Sie gehen das Risiko einer Schwangerschaft bewusst ein. Tatsächlich kommen in Deutschland ungefähr 300 Kinder HIV-positiver Mütter auf die Welt [RKI, 2004] [BMBF, 2003].

Unaids spricht von einer HIV-Infektionsrate unter den schwangeren Frauen von 20 bis 30 Prozent in Entwicklungsländern (Botswana, Swaziland, Lesotho, Namibia, Südafrika, Zimbabwe) [UNAIDS/WHO, 2005] [Richter-K., 2005] [Gupta, 2005]. EuroHIV gibt für Europa eine allgemeine HIV-Prävalenz bei schwangeren Frauen unter 0,5 Prozent an. In Westeuropa rangiert die HIV-Prävalenz zwischen 0,3 Prozent (Irland) und weniger als 0,03 Prozent (Finnland). HIV-Prävalenzen zwischen 0,03 und 0,3 Prozent finden sich in Deutschland, Italien, Spanien und England, variierend in Großstädten, Vororten oder Dörfern [EuroHIV, 2006]. Schon 1999 betrug in Deutschland die durchschnittliche Prävalenz HIV-positiver, schwangerer Frauen in Großstädten 0,5-0,6 Prozent und in den übrigen Regionen 0,1-0,2 Prozent [Marcus, 1999].

2.1.3 Reservoir

Grundsätzlich dient als einziges Reservoir der Mensch. Schimpansen können mit dem Virus infiziert werden, erkranken äußerst selten und mit sehr langer Inkubationszeit [RKI, 4/2006].

Auf molekularer Ebene entscheidet die Affinität des Virushüllen-Oberflächenproteins gp120 zu CD4-Molekülen, die sich auf der Oberfläche der menschlichen Zellen befinden, über den Tropismus des HIV für CD4-tragende T-Lymphozyten (T4-Helferzellen) und andere Zellen, die das T4-(CD4-) Molekül an ihrer Oberfläche tragen. Dazu zählen T4-Lymphozyten, B-Lymphozyten, Makrophagen/Monozyten, Langerhans-Zellen der Schleim-/Haut, Endothelzellen, Darmepithelzellen, Mikrogliazellen des ZNS und Neuronen.

Die HI-Viren sind in der Lage ihren genetischen Code in die Erbsubstanz der Wirtszellen zu integrieren und dort zu belassen [Koup, 2001].

2.1.4 Infektionsweg

Die Übertragung des HI-Virus erfolgt durch den Kontakt mit Körperflüssigkeiten (Blut, Sperma, Vaginalsekret, Muttermilch) durch Sexualverkehr, needle-sharing, sowie über infizierte Blutprodukte. Nach Eindringen des Virus in den Körper, heftet sich der Erreger

bevorzugt an Zellen des Immunsystems (T-Helferzellen, Makrophagen, dendritische Zellen und Monozyten), die durch ihren CD4-Rezeptor und die sogenannten Chemokin-Rezeptoren CCR-5 und CXCR4 die Penetration des Virus in die Wirtszelle ermöglichen. In der Zelle erfolgt der Einbau des fremden viralen Genmaterials, assistiert durch die reverse Transkriptase, die aus der viralen RNA einen DNA-Strang synthetisiert (RNA-abhängige DNA-Synthese). Der Erreger kann nun verschiedene Phasen (Vermehrungsphase, Ruhephase, Latenzphase) durchlaufen, die sich auch nach dem Status des Wirtskörpers richtet. Bei Eintritt des Virus in die Vermehrungsphase werden unterschiedliche Regulatorgene (*tat*, *nef*, *env*) ausgebildet, die die Wirtszelle dabei unterstützen, das genetische Fremdmaterial und Proteine des Virus zu produzieren. Daraus entwickeln sich neue Viren, die nun die Zelle verlassen können. Danach kommt es zur Schädigung und zum Untergang der menschlichen Wirtszelle. Diese Phase lähmt das Immunsystem und hat zur Folge, dass andere Erreger nicht mehr abgewehrt werden können. Ursprünglich harmlose Infektionen können sich durch Ausbleiben der Antikörperproduktion zu einer Gefahr für das Leben entwickeln. Opportunistische Infektionen und unterschiedliche Krebserkrankungen weisen auf das Vollbild der AIDS-Erkrankung hin, die ohne Therapie letztlich tödlich endet.

2.1.4.1 Sexuelle Transmission

Entscheidend für die Übertragung des Virus von einem Organismus auf den anderen sind nicht nur der Weg, sondern auch die Viruslast der infektiösen Körperflüssigkeit, sowie die Dauer der Exposition.

Laut Levy belegen verschiedene Studien bei 10 bis 30 Prozent der untersuchten Samenflüssigkeiten oder Vaginalsekreten HIV-infizierter Personen freies HIV oder virus-infizierte Zellen. Das Vaginalsekret enthält eher infizierte Zellen als freies HIV. Als Quelle der im Vaginalsekrete vorkommenden HI-Viren kommen sekretorische Drüsen der Vagina und der Zervix, Leukozyten aus dem Uterus und Menstrualblut in Frage [Levy, 1993]. Clemetson et al. isolierte mittels PCR aus 28 (33%) von 84 Zervixsekret-Proben und aus 13 (17%) von 77 Vaginalsekret-Proben HIV-infizierter Frauen virale DNA. Die HIV-Prävalenz erwies sich in den endozervikalen Proben höher als in den Proben aus der Vaginalwand [Clemetson et al., 1993]. In der Samenflüssigkeit wurde eine HIV-Prävalenz infizierter Zellen zwischen 0,01 bis 5 Prozent nachgewiesen. Eine hohe Leukozytenkonzentration, über die normale Konzentration von 10^6 im Ejakulat hinausgehend, bedingt eine höhere Belastung mit HIV-infizierten Zellen. Allgemein erhöht sich in den Körperflüssigkeiten (Samenflüssigkeit und Vaginalsekret) mit der Anzahl der Entzündungszellen auch die Konzentration an HIV-infizierten Zellen. Als Quelle der im Ejakulat nachweisbaren HI-Viren kommen die Testes, die Prostata und anderen sekretorischen Drüsen in Frage [Levy, 1993].

Die Übertragungswahrscheinlichkeit über ungeschützten Vaginal- (ca. 1:400-1:10.000, je nach Virämie) und Analgeschlechtsverkehr (1:33-1:1.000) ist sehr groß und kann bei Vorliegen anderer Geschlechtskrankheiten und vorbestehenden Fissuren oder Ulzera im Genital- und Analbereich um Zehnerpotenzen steigen [Kamps, 2006] [Khonkarly et al., 2004]. Ungeschützter rezeptiver Analverkehr hat demnach das höchste Transmissionsrisiko. Als eher gering einzustufen ist das Übertragungsrisiko über orale Schleimhäute.

Bei der sexuellen HIV-Transmission von infizierten Männern auf ihre weiblichen Partnerinnen liegt ein weitaus größeres Übertragungsrisiko vor als umgekehrt. Während eines vaginalen Geschlechtsverkehrs mit einem HIV-positiven Mann beträgt die durchschnittliche Transmissionsrate von dem Virusträger auf die Partnerin 0,1-0,2 Prozent pro heterosexuellem Paar [Gilling-Smith et al., 2001]. Die Transmissionsrate fällt auf 0,1 Prozent zurück bei dem Fall einer potentiellen Virustransmission durch vaginalen Geschlechtsverkehr bei einer HIV-positiven Frau und einem virusfreien männlichen Partner [Anderson, 1991] [ESG, 1992].

Einige diskordante Paare befinden sich in einem Zwiespalt zwischen ungewollter Kinderlosigkeit und risikobehafteter Konzeption. Die Transmissionsrate der HIV-Infektion im Rahmen einer heterologen Insemination ist gering. In der Zeit zwischen 1978 und 1985 wurden in Amerika bei 176 Frauen 710 Inseminationen mit dem Samen 6 verschiedener seropositiver Spender durchgeführt. Von den 134 Frauen, die sich auf HIV1-Antikörper testen ließen, wurde nur bei einer Frau im Verlauf eine Serokonversion festgestellt [Chiasson et al., 1990]. Semprini et al. berichtete über heterologe Inseminationen mit dem Samen HIV-positiver Männer bei 29 diskordanten Eheleuten. Bei keiner der HIV-negativen Frauen fand in dem Beobachtungszeitraum eine Serokonversion statt. Die 10 Kinder aus den 17 Schwangerschaften blieben auch HIV-negativ [Semprini et al., 1992].

Die Konstellation HIV-negativer Mann und serodiskordante Frau hingegen stellt ein Transmissionsrisiko für den Partner und das Kind dar.

2.1.4.2 Vertikale Transmission

Die vertikale Transmission kann vor und während der Geburt eines Kindes stattfinden. Bei der pränatalen Transmission handelt es sich um eine intrauterine (transplazentare) Infektion des Feten mit HIV. Die perinatale Transmission findet intrapartum, während der Geburt statt. Die postpartale Infektion des Kindes, meist über die Muttermilch, fällt unter die Bezeichnung der postnatalen Transmission oder auch horizontale Transmission.

1982 wurden die ersten Kinder mit einer Symptomatik beschrieben, die Verdacht auf eine HIV-Infektion durch vertikale Transmission zuliessen [CDC, 1982] [Rubinstein et al., 1983]. Im Jahr 2005 haben sich weltweit ungefähr 700.000 Kinder unter 15 Jahren neu mit dem Virus infiziert, die meisten in Ländern der Dritten Welt. In dem Jahr haben in Deutschland ungefähr 22 Kinder die HIV-Infektion über ihre Mutter erworben. Davon sind 13 Kinder in Deutschland zur Welt gekommen, sechs Kinder sind erst nach der Geburt nach Deutschland gekommen und über drei Kinder gibt es keine genaueren Angaben über das Geburtsland. Kinder, die nicht in Deutschland geboren sind, erfahren meist erst nach ihrer Einreise von ihrer Erkrankung [RKI, A/2006]. Im ersten Halbjahr 2006 wurden in Deutschland 8 HIV-infizierte Kinder zur Welt gebracht. Drei Kinder wurden im Ausland geboren, ein in Afrika geborenes und im Waisenhaus aufgewachsenes Kind (HIV-Status der Mutter unbekannt) wurde in die HPL-Herkunfts-Gruppe eingeordnet und vier Kinder wurden in Deutschland geboren. Der Infektionsstatus von zwei Müttern der in Deutschland geborenen Kinder war bekannt, doch trotz regelrechter Schwangerschaftsvorsorge und Prophylaxe kam es zu einer Mutter-Kind-Transmission. Die beiden anderen Fälle waren ein 1995 geborenes, klinisch nicht auffällig gewordenes Kind und ein 2002 geborenes Kind, bei deren Mütter in der Schwangerschaft keine HIV-Testung gemacht worden war und deswegen auch keine entsprechenden Maßnahmen ergriffen worden sind. Seit Anfang 2005 ist keine Mutter-Kind-Transmission registriert worden, die auf eine unterbliebene HIV-Testung in der Schwangerschaft im Rahmen der Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen zurückzuführen wäre [RKI, B/2006].

Siehe in **Tabelle 12** weitere ausführliche Auswertungen der prä- oder perinatalen (PPI) HIV-Erstdiagnosen im Verlauf der Zeit.

Tabelle 12: Prä-/perinatale HIV-Erstdiagnosen (1998 bis 06/2006) in Deutschland
[RKI, B/2006]

	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	Gesamt (1993- 06/2006)
insgesamt	7 (0,4%)	10 (0,6%)	18 (1,1%)	12 (0,8%)	21 (1,2%)	15 (0,8%)	14 (0,6%)	17 (0,7%)	7 (0,6%)	166 (0,6%)
männlich	5	4	6	9	8	9	7	8	3	81
weiblich	2	5	12	3	13	6	7	8	4	80
unbekannt	0	1	0	0	0	0	0	1	0	4

Nicht eindeutig definiert sind der Weg und der exakte Zeitpunkt der vertikalen Virustransmission. Soeiro et al. wies HIV-DNA in 30 Prozent (7 von 23 Aborten) der Aborte aus dem Ende des 2. Trimenons seropositiver Frauen nach, dabei fand die früheste Infektion bereits in der 11. Gestationswoche statt [Soeiro et al., 1992]. Sprecher et al. wies HIV-DNA in Wirtszellen aus der 15. Gestationswoche [Sprecher et al., 1985] und Jovaisas et al. in den Organen eines Feten aus der 20. Gestationswoche nach [Jovaisas et al., 1985]. Krivine et al. untersuchte in einer prospektiven Longitudinalstudie Blutproben von 50 Neugeborenen HIV-1 seropositiver Mütter in Paris mittels Polymerasekettenreaktion (PCR), Viruskultur und p24-Antigennachweis. 4-9 Wochen nach Geburt waren immer noch Serokonversionen nachweisbar, erst nach Ablauf der Inkubation gelang die vollständige Erfassung aller neuinfizierter Neugeborenen. Diese Beobachtung bekräftigte die Hypothese, dass viele maternofetale Transmissionen, ähnlich der Hepatitis B-Infektion, in der Spätschwangerschaft oder während des Geburtvorganges erfolgen [Krivine et al., 1992]. Geschätzte 40 Prozent der kindlichen Neuinfektionen finden in der perinatalen Zeit statt. Dunn et al. nimmt an, dass ein Drittel der maternofetalen HIV-Transmissionen intrauterin stattfinden und zwei Drittel der Transmissionen perinatal verlaufen [Dunn et al., 1995]. Dafür spricht auch die Tatsache, dass unter Wehenaktivität eine chorale und deziduale Zellaktivierung stattfindet, die eine Eihautpassage von HIV-Carrier-Zellen ermöglicht [Schäfer, 1996] [Rokos et al., 1998]. Die vertikale Transmissionsrate von der Mutter auf das Kind beruht auf einer multifaktoriellen Genese. Sie wird durch eine große Bandbreite unterschiedlichster mütterlicher, kindlicher und viraler Faktoren beeinflusst. Dazu gehören die mütterliche Viruslast, HIV-Infektionsstadium, CD4-Zellzahlen, vorzeitige Wehentätigkeit und die vaginale Geburt.

Tabelle 13 listet weitere Transmissionsrisiken auf.

Tabelle 13: Maternofetale Transmissionsrisiken

[Burns et al., 1997] [Landesmann et al., 1996] [Pitt et al., 1997]
 [ECS, 1997] [Newell et al., 1996]

virale Faktoren:	Viruslast im Blut/Vaginalsekret
	Resistenzentwicklungen
	Erregerstamm
mütterliche Faktoren:	klinischer/immunologischer Status
	Therapie-Compliance
	Substanzabhängigkeit
	(ungünstiges) soziales Umfeld
	psychiatrische/ somatische Komorbidität
	(HBV, HCV, Diabetes mellitus)
geburtshilfliche Faktoren:	vorzeitige Wehentätigkeit
	Mehrlingsschwangerschaft
	Frühgeburtlichkeit
	vorzeitiger Blasensprung
	Amnioninfektion
	präexistente gynäkologisch-geburtshilfliche Risiken

Studien belegen, dass eine zunehmende mütterliche RNA-Viruslast im Plasma das Mutter-Kind-Transmissionsrisiko erhöhen [Mayaux et al., 1997] [ECS, 1999], es allerdings trotz allem auch bei niedriger Viruslast besteht [Coll et al., 1997] [O'Shea et al., 1998] [Sperling et al., 1996]. Andererseits kann die Transmission des HI-Virus von der Mutter auf den Feten oder das Neugeborene trotz hoher Viruslast auch völlig ausbleiben. Im Gegensatz zu einem komplikationslosen Verlauf kann eine somatische Komorbidität, zeitgleich mit einer reduzierten CD4-Zellzahl kurz vor dem errechneten Geburtstermin die Transmissionswahrscheinlichkeit bedeutend erhöhen [ECS, 2001] [Leroy et al., 2002].

Die Übertragungsrate variiert zwischen weniger als 2 Prozent mit Interventionen, etwa 15-20 Prozent ohne Interventionen in Deutschland und über 40 Prozent, die aus Gebieten Afrikas berichtet werden [Weigel et al., 2001] [Bulterys, 1998].

2.1.4.3 Perinatale Transmission

Die perinatale Transmission findet im Zeitraum zwischen dem Ende der 28. Gestationswoche und dem 7. postnatalen Tag statt. Die Virustransmission wird ermöglicht durch perinatalen Kontakt des Kindes mit HIV-infiziertem mütterlichen Blut, virushaltiger Amnionflüssigkeit, Vaginal- und Zervikalsekret [John et al., 1997] [Loussert-Ajaka et al., 1997]. Da das HI-Virus aus Sekreten des kindlichen oropharyngealen Raumes [Gaillard et al., 2000] sowie der Magenschleimhaut [Nielson et al., 1996] [Ait-Khaled et al., 1998] angereichert werden kann, liegt die Vermutung nahe, dass das einen möglichen Infektionsweg darstellt. Zwillingsstudien ergaben eine erhöhte Transmissionsrate während der Passage des ersten Zwillings durch den Geburtskanal [Duliege et al., 1995] [Goedert et al., 1991]. Dies wird neuerdings als weniger bedeutender Faktor beschrieben [Biggar et al., 2003].

Die Höhe der mütterlichen zervikalen und vaginalen HIV1- Belastung korreliert oft mit der Höhe der HIV-RNA im Plasma, kann sich aber auch gegenläufig zu der HIV-RNA Plasmakonzentration verhalten [Kovacs et al., 2001]. Die Kontaktdauer des Kindes mit den infizierten mütterlichen Körperflüssigkeiten, sowie zervikale oder vaginale Ulcera sind

signifikant verbunden mit der Höhe des kindlichen Transmissionsrisikos [John et al., 2001] [Mandelbrot et al., 1999] [Iversen et al., 2004].

2.1.4.4 Postnatale Transmission

Eine postnatale Virustransmission ist durch engen Kontakt mit infizierten Körpersekreten der Mutter möglich, erfolgt aber hauptsächlich über die Ingestion des Kolostrum und der Muttermilch. Thiry et al. isolierte bereits 1985 das humane Immunschwächevirus aus zellfreier Muttermilch [Thiry et al., 1985]. Verschiedene Studien belegen seitdem eine hohe Transmissionsrate bei gestillten Kindern durch die Milch ihrer Mütter, die bei der Geburt noch HIV-negativ waren und erst postpartal serokonvertierten [Van de Perre et al., 1991] [Ziegler et al., 1985].

Ohne Interventionen kann das postnatale Transmissionsrisiko zwischen 5- 45 Prozent betragen [Palasanthiran et al., 1993]. Die Transmissionsraten variieren in Abhängigkeit verschiedener Faktoren (RNA-Viruslast, Dauer des Stillen, u.a.). Einen Hinweis für das Infektionsrisiko des Kindes durch die Muttermilch der HIV-infizierten Mutter gibt die mütterliche Plasma- p24-Antigen-, CD4-Zellzahl- (< 700-400/microliter) [ECS, 1992] und Vitamin A (< 20 microgramm/dL) -Konzentration, sowie die in der Muttermilch selber nachweisbaren HI-Viren und HIV-1-infizierten Lymphozyten (HIV-DNA/RNA) [Nduati et al., 1995] [Ruff et al. 1994]. Auch ein erhöhter Natrium-Spiegel in der Muttermilch, der als Indikator für eine Mastitis dient und eine erhöhte mütterliche Viruslast (700-900 Kopien/mL) gehen mit einem erhöhten Transmissionrisiko einher [Semba et al., 1999] [John et al., 2001].

In Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Erwerbs der mütterlichen Infektion alterniert die Viruslast und folglich das Transmissionsrisiko. Infiziert sich die Mutter pränatal, beträgt das zusätzliche Transmissionsrisiko durch Stillen 14 Prozent, die um weitere 15 Prozent auf 29 Prozent steigen, wenn sich die Mutter postnatal infiziert [Dunn et al., 1992] [Ziegler, 1993]. Laut einer Studie von Pillay et al. hingegen wird die Muttermilch-Viruslast nicht beeinflusst von dem Zeitpunkt der mütterlichen Erstinfektion oder dem mütterlichen Vitamin A-Gehalt, sondern korreliert positiv mit der mütterlichen Plasma-Viruslast, sowie dem Nachweis von HIV-1-DNA in mütterlichen genitalen Sekreten und negativ mit der mütterlichen CD4-Zellzahl [Pillay et al., 2000] [Rousseau et al., 2003]. John et al. fand heraus, dass die Dauer der Stillens Einfluss hat auf die Rate der kindlichen Neuinfektionen [John et al., P/2001].

In **Tabelle 14** werden Prozentangaben über die vertikalen Transmissionsraten in Abhängigkeit zum jeweiligen (Infektions-)Zeitpunkt gegeben.

Tabelle 14: Vertikale Transmissionsrate ohne Interventionen [WHO+Unicef, 2004]	
Zeitpunkt:	Transmissionsrate:
pränatal, während der Schwangerschaft	5-10%
perinatal, Wehen und Geburt	10-15%
Stillen	5-20%
Insgesamt, ohne Stillen	15-25%
Insgesamt, mit Stillen bis zum 6. Monat	20-35%
Insgesamt, mit Stillen bis zum 18.-24. Monat	30-45%

Verschiedene Substanzen aus der Muttermilch haben einen protektiven Effekt auf die Virustransmission. Darunter fallen die mütterlichen anti-HIV-Antikörper (IgM, IgA und IgG), Vitamin A, Lactoferrin und Secretory Leukozyten Protease Inhibitor [Van de Perre, 1999].

2.1.5 Inkubation

Die Inkubationszeit definiert sich über den Zeitraum zwischen Virusexposition und Eindringen des Erregers bis zu den ersten Krankheitssymptomen. Die Zeit zwischen dem Kontakt mit dem HIV-Erreger bis zum möglichen Auftreten der ersten unspezifischen, grippeähnlichen Symptome (unter anderem Fieber, Lymphadenopathie, Exanthem, Myalgien) beträgt einige Tage bis wenige Wochen [Gaines et al., 1988] [Vanhems et al., 2000]. Danach kann ein symptomfreies Intervall von Monaten bis vielen Jahren folgen.

2.1.6 Infektiosität

Nach HIV-Exposition dient der Infizierte lebenslang als Erregerreservoir. Grundsätzlich besteht eine Infektiosität, solange das Virus im Blut vorhanden ist. Die Infektiosität korreliert mit der Höhe der Viruslast [Coombs et al., 1989]. Sie ist zunächst stark ausgeprägt in der akuten Phase der Infektion durch die sehr hohe, virale Replikationsrate und die gleichzeitig ausbleibende Antikörperproduktion/Immunantwort. Danach richtet sich die Infektiosität nach der Höhe des viralen Setpoints, einer auftretenden Virämie, Kofaktoren (zeitgleich auftretende, andere sexuell übertragbare Krankheiten [Bremer et al., 2005], Ulcera u.a.) und dem erfolgreichen Einsatz antiretroviraler Medikation, die die Viruslast im Plasma unter die Nachweisgrenze reduziert.

2.1.7 Klinik

Die HIV-Erkrankung wird durch einen individuellen und heterogenen Krankheitsverlauf bestimmt, zu dem viele unterschiedliche Faktoren (Viruslast, antiretrovirale Kombinationstherapie, genetische Veranlagung, HLA-System usw.) beitragen. Allen Erkrankten gemeinsam ist der chronische und über Jahre progrediente Verlauf, dessen Spätstadium durch ein schweres, erworbenes Immunmangelsyndrom (acquired immunodeficiency syndrom, AIDS) gekennzeichnet ist.

In der akuten Phase der HIV-Infektion zeigen nicht alle infizierten Personen ein klinisches Krankheitsbild, das einem unspezifischen grippalen Infekt ähnelt. Zu den häufigsten Symptomen in dieser Phase zählen Fieber, Lymphadenopathie, Myalgie, Arthralgie, Pharyngitis, Lethargie, makulopapuläres Exanthem, Diarrhoe, Kopfschmerzen, Gewichtsverlust, Nachtschweiß und orale Ulcerationen. Das Auftreten und die Schwere der Symptome in der akuten Phase sind mit einer schnelleren Progression des Krankheitsverlaufes zu AIDS verbunden [Lindback et al., 1994] [Vanhems et al., 1998] [Sinicco et al., 1997] [Vanhems et al., 2000]. Die Viruslast im Plasma ist in dieser Phase sehr hoch, die T-Helferzellzahl im Blut stark abgefallen. Nach wenigen Wochen verschwinden die Symptome, die Viruslast ist rückläufig, die T-Helferzellzahl steigt wieder an. In dem nun folgenden symptomfreien Stadium bildet sich ein instabiles Gleichgewicht zwischen der Immunabwehr und der Virusreplikation, in der Mehrzahl der infizierten Personen, aus. Die Dauer des symptomfreien Intervalls ist individuell verschieden lang, ohne Therapie im Mittel ungefähr 10 Jahre. Währenddessen sind die Personen weiterhin durch die andauernde, virale Replikation infektiös. Mit dem weiteren Abfall der T-Helferzellzahl treten allmählich HIV-assoziierte Krankheitserscheinungen auf, die ein Fortschreiten der Erkrankung in das AIDS-Stadium anzeigen. In diesem symptomatischen Stadium herrschen Fieber, Nachtschweiß, Diarrhoe, Gewichtsabnahme, verminderte Leistungsfähigkeit und orale Pilzinfektionen mit *Candida albicans* vor. Letztendlich steigt die Viruskonzentration weiter an und die T4-Lymphozytenzellzahl sinkt auf Werte von weniger als 200 pro Mikroliter Blut. In Folge dieses progredienten Krankheitsverlaufs treten signifikante Laborveränderungen,

opportunistische Infektionen und maligne Neubildungen auf, die sich auf die fortschreitende Störung der zellulären Immunabwehr gründen. Das Vollbild des manifest erworbenen Immundefektsyndroms (AIDS) ist durch typische opportunistische Erkrankungen und Tumoren gekennzeichnet. Bei den opportunistischen Infektionen handelt es sich häufig um eine Pneumocystis-Pneumonie, einer Ösophagus-Candidose und eine zerebralen Toxoplasmose. Als maligne Neubildungen treten oft Kaposi-Sarkome, B-Zell-Lymphome und mit Humanen Papilloma-Viren (HPV) assoziierte Zervix- und Analkarzinome auf. Ohne therapeutische Intervention entwickeln fast 70 Prozent der Infizierten nach 14 Jahren das Vollbild der HIV-Infektion (AIDS) und ohne weitere medikamentöse Unterstützung sterben die Patienten im weiteren Verlauf an einer dieser HIV-assoziierten Erkrankungen [Buchbinder et al., 1994].

2.1.8 Schwangerschaft und HIV/AIDS

Die HIV-positiven Frauen bedürfen gynäkologisch einer besonderen Aufmerksamkeit. Hier finden sich neben den typischen HIV-Infektions-assoziierten opportunistischen Infektionen weitere bedeutende Erkrankungsmanifestationen. Dabei handelt es sich um Infektionen des weiblichen Genitaltraktes (vaginale Candidiasis, bakterielle Vaginosen, Virusinfektionen (HPV, HSV), Zervizitiden) mit Gefahr der Aszension und der zervikalen Dysplasien, sowie der intraepithelialen Neoplasien (CIN) [Gray et al., 2006]. Conley et al. untersuchte in einer prospektiven Kohorten-Studie 481 HIV-positive Frauen auf vulvovaginale und perianale Condylomata acuminata und intraepitheliale Dysplasien. Durch die Studie wurde das erhöhte Risiko aufgezeigt, vulväre, vaginale und zervikale Dysplasien mit Progredienz in ein invasives Vulvakarzinom entwickeln zu können [Conley et al., 2002].

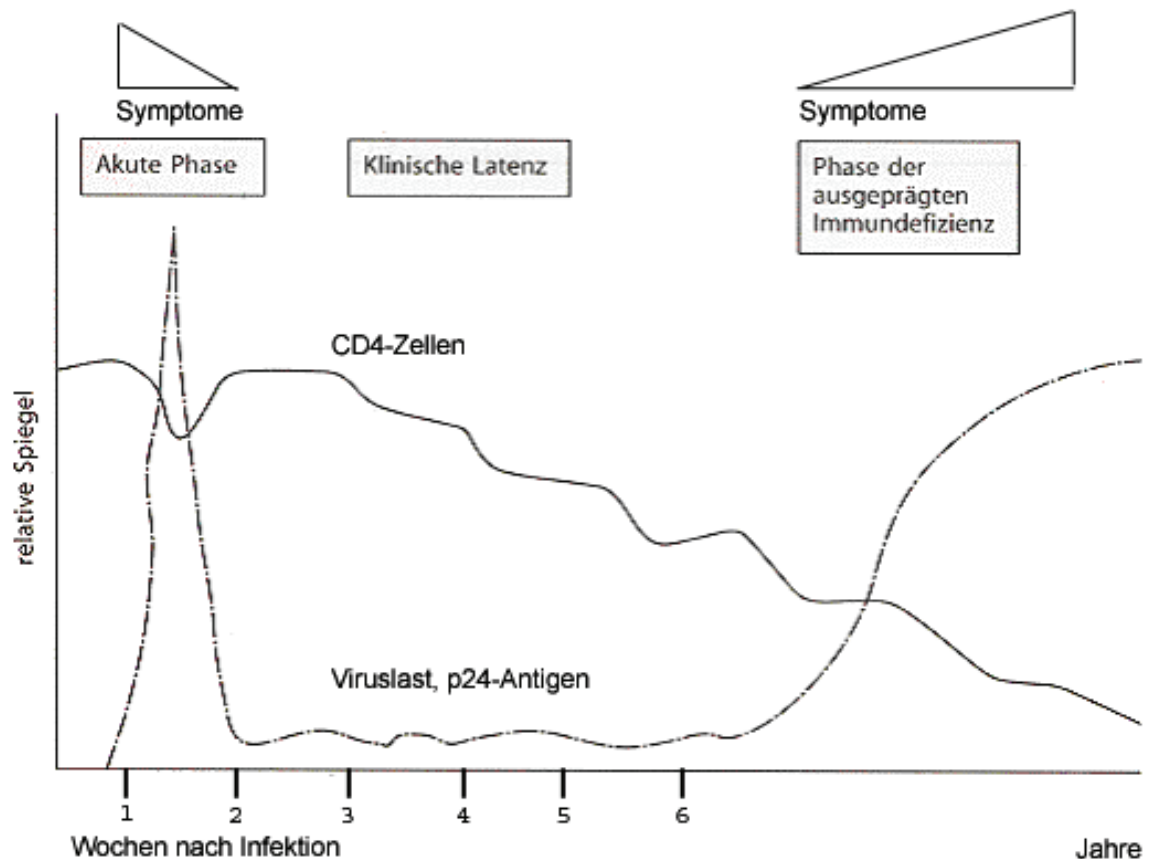
Bei HIV-positiven, wie auch immunkompetenten Schwangeren ist im Verlauf einer Gravidität eine mütterliche Immunsuppression zu beobachten. Bei nicht infizierten Schwangeren fällt die CD4-Helferzellzahl acht Wochen vor dem Geburtstermin auf ihren tiefsten Punkt, um kurz vor der Geburt stark anzusteigen und letztendlich wieder auf ihren Ausgangswert zurückzukehren. Bei infizierten Schwangeren fällt die CD4-Helferzellzahl während der Schwangerschaft, mit Ausnahme eines schwachen kurzfristigen Anstieges kurz vor der Geburt, ohne in der postpartalen Zeit ihren Ausgangswert wieder zu erreichen. Die CD8-Zellzahl ist bei den seropositiven Schwangeren kontinuierlich zunehmend und dies in einem stärkeren Umfang als vergleichsweise bei den nicht infizierten Schwangeren. Dies bekräftigt die Hypothese einer zunehmenden Progression der HIV-Erkrankung in der Schwangerschaft durch die HIV-bedingte CD4-Zellzahlerniedrigung [Biggar et al., 1989] [Kumar et al., 1997] und den damit einhergehenden Folgen für die Schwangere (erhöhte Infektionsrate) und das Kind (Frühgeburtslichkeit, retardiertes Wachstum, vermindertes Körpergewicht, persistierende Lymphadenopathie, Splenomegalie, Hepatomegalie) [Minkoff et al., 1990] [Abrams et al., 1995]. Es ist hingegen auszuschließen, dass mit uteriner HIV-Exposition in frühen Gestationswochen, im Gegensatz zur Röteln-Infektion, Anomalien oder Embryopathien des Neugeborenen, mit Ausnahme des retardierten Größenwachstums, assoziiert sind [Kesson et al., 1993] [Embree et al., 1989]. Laut neueren Studien erlauben jedoch anfangs weder Größe noch Gewicht des Kindes Auskunft über den HIV-Infektionsstatus. Dies ändert sich im Laufe der Entwicklung des infizierten Kindes, in Abhängigkeit vom Fortschreiten der HIV-Erkrankung [Newell et al., 2003]. Wohingegen eine schwangerschaftsinduzierte Krankheitsprogression mit daraus folgender maternaler oder kindlicher Schädigung bei einer asymptomatischen Graviden kaum anzunehmen ist [Alger et al., 1993].

Es gibt eine tendenzielle Entwicklung zur Abnahme der Morbidität und Mortalität HIV-infizierter Kinder seit Einführung therapeutischer Interventionen in der Schwangerschaft [Simpson et al., 2000] [Gray et al., 2001].

2.1.9 Diagnostik

Die HIV-Primärinfektion ist gekennzeichnet durch eine auf zwei Wochen bis einem Monat begrenzte Virämie mit > 50.000 Kopien/ml und Antigenpräsenz im Blut [Gaines et al., 1987] [Albert et al., 1987]. Die virusspezifische Antikörperproduktion beginnt in der Regel erst vier Wochen bis drei Monate nach der Infektion. Bei einem anamnestischen Expositionsrisiko ist in der Phase der akuten Infektion nur der Nachweis von HIV1-RNA und p24-Antigenen möglich. In der akuten Phase kann kein Nachweis der spezifischen Antikörper erbracht werden. Mit Zunahme der virusspezifischen Antikörper (Virusprotein p24 und Virus-Precursor-Protein pr55) [Lange et al., 1986] zeigt die Antigenkonzentration zunächst eine rückläufige Tendenz. Bei der chronischen HIV-Infektion und mit Fortschreiten der Immunsuppression minimiert sich die Konzentration der virusspezifischen, funktionslosen Antikörper und es kommt zu einer wiederholten Zunahme der viralen Antigene.

Die **Grafik 4** zeigt einen typischen HIV-Laborverlauf, ohne therapeutischen Einfluss, Wochen bis Jahren nach der viralen Exposition [www.hivinfo.de].



Grafik 4: Immunologischer HIV-Verlauf ohne therapeutischen Einfluss
[in Anlehnung an www.hivinfo.de]

Im Verlauf der Erkrankung eröffnen sich verschiedene Möglichkeiten unterschiedliche Testverfahren anzuwenden, jeweils in Abhängigkeit vom Stadium der HIV-Infektion. Zum Nachweis oder möglichen Ausschluss einer HIV-Infektion dienen direkte und indirekte diagnostische Methoden. Hierzu zählen die Methoden der Serodiagnostik (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA; Western-Blot oder ein Immunofluoreszenz-Test, IFT oder IFA; p24-Antigen-ELISA; nucleic acid testing, NAT) und die Virusisolierung mit Virusnachweis (Viruskultur).

Nach der Gemeinsamen Stellungnahme des Diagnostikausschusses der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und der Kommission für

Virologische Diagnostik der Gesellschaft für Virologie (GfV) gelten als diagnostische Standardmethoden zum Nachweis einer HIV-1/HIV-2-Infektion ein virusspezifischer Antikörpersuchtest, auch in Verbindung mit Bestimmung des p24-Antigens und bei positiver oder grenzwertiger Reaktion ein sich anschließender Bestätigungstest. Bei einem reaktiven Testergebnis muss grundsätzlich eine weitere, unabhängige Probe desselben Patienten untersucht werden, bevor die Diagnose endgültig bestätigt werden darf [RKI, 2005 D].

Die Kosten der unterschiedlichen Testverfahren variieren. Dabei sind generell die Suchtests meistens kostengünstiger als die sich anschließenden Bestätigungstests. Die Krankenkassen sind nur dann verpflichtet, die Tests zu bezahlen, wenn entsprechende Hinweise für eine HIV-Infektion sprechen. Im Gegensatz dazu bieten die Gesundheitsämter kostenlose HIV-Untersuchungen an, können dann jedoch für keine adäquate Weiterversorgung garantieren.

2.1.9.1 Indirekte Diagnostik

Die indirekte Diagnose einer HIV-Infektion basiert auf Methoden, die virusspezifische Antikörper idealerweise gegen alle möglichen HIV-Typen (HIV-1/HIV-2) und -Subtypen (HIV-1-N(ew), HIV-1-O(utlier), HIV-1-M(ajor) nachweisen. Üblicherweise werden als Suchtests das hochsensitive ELISA-Verfahren (enzyme-linkend immunosorbent assay) oder vergleichbare Verfahren (microparticle enzyme immunoassay, MEIA; "kompetitive" Tests; Schnelltest, rapid/simple test devices) genutzt, die durch Automatisierung viele Proben sicher und kostengünstig prüfen können. ELISA zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität (>99%) und Spezifität (95-99%) aus [UNAIDS, 1997 D]. Bei Stimulierung des Immunsystems durch Virusinfektionen, Schwangerschaft und Autoimmunerkrankungen (systemischer Lupus erythematodes) besteht die Möglichkeit eines falsch-reaktiven Ergebnisses des ELISA-Tests. Aus diesem Grund wird jedes reaktive ELISA-Testresultat durch einen hochspezifischen Bestätigungstest (Immunoblot oder Westernblot) gegengeprüft. Hier wird die Spezifität der Bindung der Antikörper aus der Probe an die viralen Proteine getestet. Der Westernblot ist mit einem höheren Kosten- und Arbeitsaufwand verbunden als das ELISA-Testverfahren.

2.1.9.2 Direkte Diagnostik

Neben der indirekten ist eine direkte Diagnose der HIV-Infektion durch Nachweis des Virus selbst oder seiner Bestandteile möglich. Dazu zählen die Virusisolierung mittels Anzucht in Zellkulturen und die Nachweise viraler Antigene (p24) mittels p24-Antigen-ELISA oder viraler Nukleinsäure (Virusgenom) mittels Nukleinsäureamplifikationsverfahren (nucleic acid testing, NAT). Durch den hohen Kosten- und Arbeitsaufwand handelt es sich bei der Virusanzucht mit Hilfe einer Zellkultur nicht um eine Routinediagnostik und es bedarf daher bestimmter Indikationen.

Eine wichtige Rolle spielt der Nachweis der p24-Antigene, der kombiniert wird mit Antikörper-Suchtests der 4. Generation, um das Zeitfenster der diagnostischen Lücke (siehe Punkt 2.1.9.3) so klein wie möglich zu halten.

Das Nukleinsäureamplifikationsverfahren zum Nachweis des Virus-Genoms ist empfindlicher als p24-Antigen-ELISA. Das quantitative HIV-RNA-NAT wird zur Verlaufs- und Therapiekontrolle eingesetzt. Der qualitative HIV-RNA-Test ermöglicht die Diagnose einer akuten Infektion und kann die Standard-Antikörper-Diagnostik bei bestimmten Fragestellungen ersetzen (Mutter-Kind-Transmission, "diagnostische Lücke", Infektiosität und anderes mehr).

Die Testverfahren in der direkten Diagnostik haben alle einen hohen Kostenfaktor, eine spezielle Laborausstattung und einen hohen Zeitaufwand gemeinsam.

2.1.9.3 Postnatale Diagnostik

Eine postnatale Diagnostik von Neugeborenen serokonvertierter Mütter erweist sich als schwierig. Virusspezifische Antikörper (IgG) der Mutter passieren die Plazentaschranke und können bis zum 18. Lebensmonat im kindlichen Kreislauf persistieren. Herkömmliche HIV-Antikörper-Suchteste können hier keine Anwendung finden. Eine mögliche kindliche HIV-Infektion wird durch direkten Virusnachweis diagnostiziert. Auch hier muss durch eine weitere Probe das Ergebnis verifiziert und in monatlichen Abständen wiederholt werden.

2.1.9.4 Diagnostische Lücke

Der Zeitraum zwischen dem Infektionszeitpunkt und dem labordiagnostischen Nachweis einer HIV-Infektion, routinemäßig durch den Nachweis virusspezifischer HIV-Antikörper, wird diagnostische Lücke oder diagnostisches Fenster genannt. Vom Zeitpunkt der Infektion vergehen meistens mehrer Tage bis zu drei Monaten, bis ein HIV-Test Antikörper nachweisen kann. In dieser Zeit können die getesteten Personen virämisch und hochgradig infektiös sein.

Die gängigen Suchtests diagnostizieren eine HIV-Infektion zu 80 Prozent nach sechs Wochen und zu nahezu 100 Prozent nach zwölf Wochen. In Ausnahmefällen wird die HIV-Infektion erst nach drei bis sechs Monaten diagnostiziert. Das Zeitfenster kann durch spezielle Testverfahren (Suchtest der 4. Generation) verkürzt werden [Ly et al., 2001]. Dabei besteht das Problem der diskontinuierlichen p24-Antigen-Konzentration, da das p24-Antigen nur in der Anfangsphase und in der Spätphase der Infektion nachweisbar ist. Somit entsteht auch hier eine diagnostische Lücke [Meier et al., 2001]. Beginnt die Serokonversion gerade, so kann der Suchtest schwach reaktiv sein. Der Westernblot zeigt zu diesem Zeitpunkt hingegen keine Banden oder ein unvollständiges Bandenmuster. Obwohl die p24-Bande oft als erste erscheint ist diese Reaktion nicht abzugrenzen von einer unspezifischen Reaktion eines Nichtinfizierten.

Ein negativer HIV-Antikörpernachweis bei unauffälliger Klinik bedeutet, dass HIV-Antikörper im Blut zum Testzeitpunkt nicht nachgewiesen werden konnten. Entweder sie liegen tatsächlich nicht vor oder sie liegen in noch nicht erfassbarer niedriger Konzentration vor. Nur Verlaufskontrollen ohne weitere Expositionsrisiken erlauben eine sichere Diagnose.

2.1.10 Therapie

Die Strategie der Therapie umfasst die Stabilisierung des Immunsystems, antiretrovirale Medikation, sowie Behandlung und Prophylaxe opportunistischer Infektionen, Tumorerkrankungen und HIV-assoziiierter Begleiterkrankungen.

Die HIV-Infektion lässt sich therapeutisch gut beeinflussen. Sie ist gekoppelt mit einer Dauermedikation, die den individuellen Gegebenheiten (Compliance, Begleiterkrankungen, Begleitmedikation, Wechselwirkungen, Nebenwirkungen) anzupassen ist.

2.1.10.1 Antiretrovirale Therapie

Ziel der antiretroviralen Therapie ist die Unterbrechung des Infektions- und Replikationszyklus des Virus auf unter 20-50 Virusgenomkopien/ml Blut [Raboud et al., 1998], um die klinische Progression der Infektion hinauszuzögern, sowie die Vermeidung von Kreuzresistenz-/Resistenzentwicklungen [RKI, 2005 T]. Entscheidend war die Entwicklung und Einführung hochaktiver antiretroviraler Kombinationstherapien (Highly Active Antiretroviral Therapy, HAART) im Jahre 1996. Seitdem sind mehr als 20 zugelassene

Einzel- und Kombinationspräparate, aus den folgenden vier wichtigen Wirkstoffklassen, auf dem Markt:

1. Nukleosid- und Nukleotidanaloga (NRTIs) (Enzyminhibitor)
2. Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTIs) (Enzyminhibitor)
3. Proteaseinhibitoren (PIs) (Enzyminhibitor)
4. Fusionsinhibitor T-20

Die Standardtherapie setzt sich aus einer Kombination von zwei Nukleosidanaloga plus geboostertem PI oder einem NNRTI oder einem weiteren NRTI zusammen. Der ideale Zeitpunkt zum Einstieg in den Therapiebeginn (Viruslast und CD4-Helferzellzahl) und mögliche strukturierte Therapiepausen bleiben weiterhin umstritten. Grundsätzlich hat sich die Prognose seit Einführung der antiretroviralen Kombinationstherapie drastisch verbessert [Egger et al., 2002].

2.1.10.2 HIV-Therapie in der Schwangerschaft

Auch hier ist das Ziel klar definiert. Es wird eine Minimierung des maternofetalen Transmissionsrisikos auf unter 2 Prozent bei optimaler Einstellung der mütterlichen HIV-Infektion unter Beachtung HIV-bedingter Begleiterkrankungen und auftretender Neben- und Wechselwirkungen für Mutter und Kind angestrebt.

Jede HIV-positive Schwangere erhält zu den üblichen Schwangerschaftsvorsorgeuntersuchungen eine besondere Überwachung ihrer Krankheitsparameter (monatliches Blutbild, alle 2 Monate Infektionsmarker-Bestimmung u.a.). Zusätzlich werden individuelle antiretrovirale Interventionen und Prophylaxe dem aktuellen Krankheitsverlauf, Resistenzentwicklungen und geburtshilflichen Risiken, entsprechend der aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft, angepasst [DAIG, 2005 T]. Das Neugeborene selber wird anschließend für einige Wochen vorbeugend behandelt.

Empfohlen wird ein HIV-Suchtest mit anschließendem HIV-Bestätigungstest routinemäßig im ersten Trimenon. Ergibt sich daraus ein nicht reaktives Testergebnis, wird eine weitere Testung zu Beginn des dritten Trimenons bei bestehendem Infektionsrisiko angeraten. Ergibt sich ein reaktives Ergebnis, wird daraus eine individuelle und risikoadaptierte (gesundheits-, zustandsabhängige-, viruslastabhängige-, T-Helferzellzahlabhängige-) Vorgehensweise erarbeitet.

Das maternofetale Transmissionsrisiko, die mütterliche Krankheitsprogression [Pellegrin et al., 2005] und die embryotoxischen Risiken einer antiretroviralen Therapie während des ersten Trimenons [Lorenzi et al., 1998] sind gegeneinander abzuwägen. Die aktuellen Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft empfehlen eine Unterbrechung der antiretroviralen Therapie im ersten Trimenon der Schwangerschaft bei medizinischer Vertretbarkeit [DAIG, 2005 T].

2.1.11 Prophylaxe

Ohne kurative Behandlungsmöglichkeit verbleibt als einzig wirksame vorbeugende Maßnahme zur Verhütung einer HIV-Erkrankung die effektive Infektionsprophylaxe durch Schutzmassnahmen (Kondome, Hygiene, Screening von Blut/-produkten) und Umstellung des Risikoverhaltens (Kenntnis über Transmissionwege, kein "needle sharing").

Eine besondere Bedeutung kommt der HIV-Prophylaxe in der Schwangerschaft zu.

Die letzten Schwangerschaftswochen bis kurz nach der Geburt sind mit einem relativ hohen Mutter-Kind-Transmissionsrisiko verbunden.

Siehe in **Tabelle 15** eine Zusammenfassung der empfohlenen HIV-Prophylaxe in der Schwangerschaft.

Tabelle 15: Prophylaxe in der Schwangerschaft [Petra Study Team, 2002]
[Guay et al., 1999] [Leroy et al., 2002] [Dabis et al., 1999] [Shaffer et al., 1999]

Das prä- und perinatale Transmissionsrisiko einer HIV-infizierten Mutter beträgt 15-25 Prozent. Stillen durch eine HIV-infizierte Mutter erhöht das Risiko um 5-20 Prozent auf insgesamt 20-45 Prozent.

Das Risiko kann durch eine Kombination von antiretroviraler Prophylaxe während der Schwangerschaft/Geburt, einer elektiven Sectio caesarea und eines Stillverzichts auf unter 2 Prozent minimiert werden.

Nach Einführung der antiretroviralen Therapie schien eine Senkung der Mutter-Kind-Transmissionsrate möglich. Selbst in einer stillenden Population konnte alleine durch kurzzeitige, peripartaler Gabe antiretrovirale Medikation noch Monate nach der Geburt des Kindes die Transmissionsrate um ungefähr die Hälfte, auf 10 Prozent, gesenkt werden [Petra Study Team, 2002] [Guay et al., 1999] [Leroy et al., 2002] [Dabis et al., 1999]. Der positive Effekt der antiretroviralen Therapie auf die Mutter-Kind-Transmission hängt mit der Senkung der mütterlichen viralen Konzentration in allen Körperflüssigkeiten während und nach der Geburt zusammen [Shaffer et al., 1999]. Liegen Komplikationen (Mehrlingsschwangerschaft, vorzeitiger Blasensprung, u.a.) vor, sollte eine risikoadaptierte Transmissionsprophylaxe erfolgen. Besteht keine mütterliche Behandlungsindikation während der Schwangerschaft, beginnt eine peripartale antiretrovirale Therapie ab der 32+0 Schwangerschaftswoche, um eine größtmögliche Viruslastreduktion bis zur Geburt zu erreichen, denn die Viruslast ist direkt proportional zum vertikalen Transmissionsrisiko. Besonders bei HIV-infizierten Müttern ohne oder nur mit kurzzeitiger antiretroviraler Therapie während der Schwangerschaft, zeigte sich als weitere effektive Prophylaxe der Mutter-Kind-Transmission eine elektive Sectio caesarea [Read et al., 2005]. Folglich wurde zur wirksamen Prophylaxe der perinatalen Transmission eine Sectio caesarea in der 37 + 0 bis 37 + 6 Schwangerschaftswoche vor Ruptur der Fruchtblase eingeführt, die das Transmissionsrisiko um nahezu 50 Prozent reduzieren kann [International Perinatal HIV Group, 1999] [European Mode of Delivery Collaboration, 1999].

Zur postnatalen Prophylaxe gehören die antiretrovirale Therapie des Neugeborenen und ein Stillverzicht [DAIG, 2005 T]. Trotz der Nutzen der Muttermilch innerhalb der ersten sechs Monate, wird auch bei einem kleinen Risiko in industrialisierten Ländern Europas und Nordamerikas als Präventivmaßnahme HIV-infizierten Müttern von dem Stillen abgeraten, da ausreichend industrielle Milchprodukte erhältlich sind [Ruff, 1994]. Denn solange weiter gestillt wird, verbleibt das Risiko für das Kind an HIV zu erkranken, unabhängig von den Interventionen, die getroffen werden, um andere Risikofaktoren so gering wie möglich zu halten [Petra Study Team, 2002] [Leroy et al., 2003] [Leroy et al., 2002] [Newell, 2001]. Eine antiretrovirale Therapie während der Schwangerschaft, die mütterliche CD4-Zellzahl, und die Höhe der Viruslast (HIV- RNA Konzentration), der Entbindungsmodus und das Gestationsalter des Kindes sind während der perinatalen Transmission zu beachtende und zu beeinflussende Faktoren. Daraus resultiert bei optimaler Einstellung eine Senkung der Transmissionsrate auf unter 2 Prozent, durch die Kombination einer antiretroviralen Prophylaxe mit einer selektiven Sectio caesarea und einem anschließenden Stillverzicht [ECS, 2005] [Simonds et al., 1998] [Newell, 2006].

2.2 Hepatitis B

2.2.1 Erreger

Die Hepatitis B ist eine Infektionskrankheit, die sich an der Leber manifestieren kann. Sie wird hervorgerufen durch das hepatotrope Hepatitis B-Virus aus der Familie der Hepadnaviren. Es handelt sich um ein partiell doppelsträngiges DNA-Virus, das durch eine reverse Transkriptase aus einer RNA-Zwischenstufe synthetisiert wird. Die RNA-Zwischenstufe und die hohen Replikationszyklen begünstigen Mutationen, die in unterschiedlichen Genomregionen auftreten können. Das Viruspartikel besteht aus einem ikosaedrischen Nukleinsäure-Capsid-Komplex, aufgebaut aus dem Core-Antigen (HBcAg), der die HBV-DNA mit verschiedenen Enzymen enthält. Die im Plasma gelöste Form des HBc-Proteins wird als HBe-Protein bezeichnet.

Der Nukleinsäure-Capsid-Komplex wird von einer lipidhaltigen Hülle umgeben. Ein in die Virushülle integriertes Oberflächenprotein (Hepatitis B-Oberflächenantigen, Hepatitis B surface antigen, HBsAg) spielt eine Rolle für den serologischen Nachweis einer akuten oder chronischen Infektion.

Es sind acht Genotypen (A-H) und acht HBsAg-Subtypen bekannt, die regional unterschiedlich vorkommen. Eine besondere Rolle spielen die ubiquitär, aber selten vorkommenden Hepatitis B-Escape-Mutanten in der Diagnostik.

2.2.2 Vorkommen & Epidemiologie

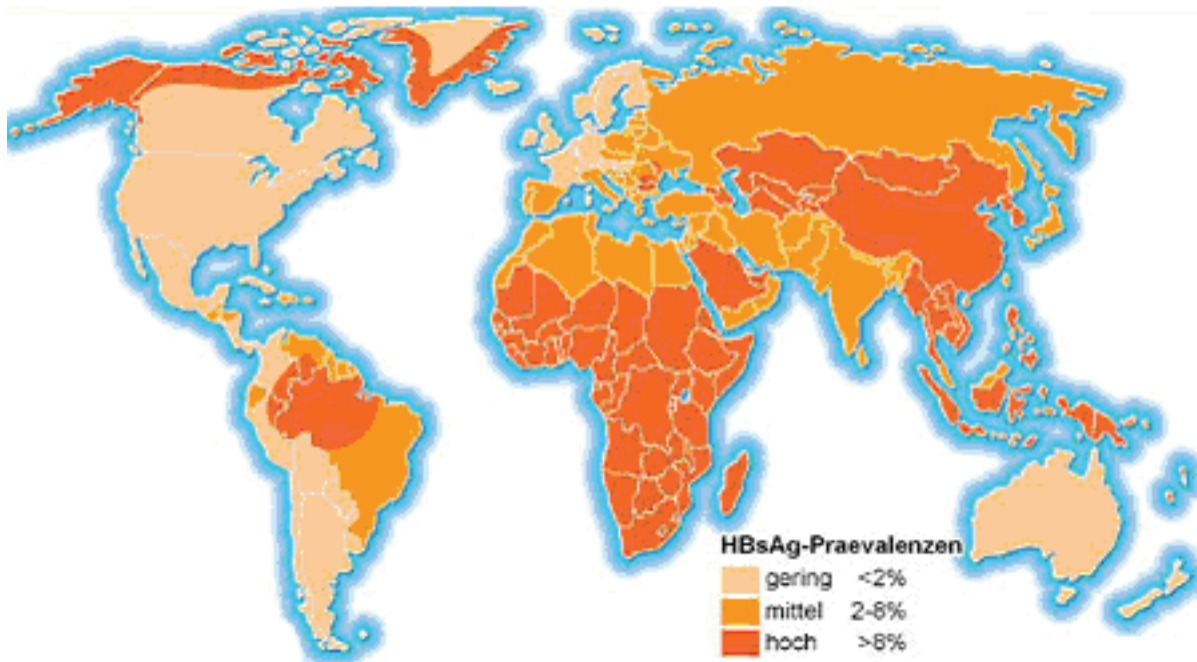
2.2.2.1 Weltweit

Die Hepatitis B ist eine häufige und ernsthafte Infektionskrankheit, die sehr viele Menschen weltweit betrifft. Mehr als 2 Milliarden Menschen haben weltweit bereits eine Infektion durchgemacht, über 350 Millionen Menschen entwickelten sich anschließend zu chronischen Infektionsträgern [WHO/OMS, 2003] [Erhardt et al., 2005]. Diese Infektionskrankheit fordert jährlich bis zu einer Millionen Menschenleben [Mahoney, 1999]. Und trotz Einführung eines Impfstoffes 1982 ist kein signifikanter Rückgang der Neuinfizierten registriert worden.

Die WHO unterteilt die weltweite Ausbreitung des Virus in den Ländern nach der Prävalenz chronischer Infektionsträger in hohe ($>8\%$), mittlere ($2-8\%$) und geringe ($<2\%$) Risikobereiche [Previsani et al., 2002].

Siehe in **Grafik 5** die weltweite Verteilung der Hepatitis B-Prävalenz.

Die Rate an Infektionsträgern ist häufig in Entwicklungsländern mit schlechter medizinischer Versorgung erhöht. Zu den Ländern mit einer hohen Prävalenz ($>8\%$) zählen Afrika (Subsahara), Indonesien, Südkorea, Philippinen, das Amazonasbecken, das Pazifische Becken (außer Japan, Australien und Neuseeland), Teile des Mittleren Ostens, Zentralasien, Süd-Ost-Asien, einschließlich China, sowie einige Länder in Osteuropa. In den Hochprävalenzländern sind zwischen 8 und 20 Prozent der Bevölkerung Infektionsträger. Zu den Ländern mit einer mittleren Prävalenz ($2-8\%$) zählen Teile Osteuropas, der Mittelmeerraum, Russland, Süd-West-Asien und Südamerika. Zu den Ländern mit geringer Prävalenz ($<2\%$) zählen Nord-, West- und Zentraleuropa, sowie Nordamerika und Australien. Hier sind weniger als 2 Prozent Infektionsträger und durchschnittlich 5 Prozent der Bevölkerung mit HBV infiziert [Previsani et al., 2002].



Grafik 5: Hepatitis B-Prävalenz weltweit (1996/2001) [Frädrich, 2006]

2.2.2.2 Europa - Deutschland

Innerhalb Europas gibt es große regionale Unterschiede. Die Hepatitis B-Prävalenz ist in Ländern mit hohem Lebensstandard und guter medizinischer Versorgung am geringsten.

Im Jahr 2004 lag in Westeuropa (Andorra, Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Frankreich, Griechenland, Island, Israel, Irland, Italien, Liechtenstein, Luxemburg, Monaco, Niederlande, Norwegen, Österreich, Portugal, San Marino, Schweden, Schweiz, Spanien, Vereinigtes Königreich) die Prävalenz unter zwei Prozent. Besonders England, Skandinavien und andere europäische Länder zeigten eine niedrige Prävalenz von weniger als 0,1 Prozent an chronisch Hepatitis B-Infizierten. Doch trotz Einführung und Umsetzung eines Impfprogramms gegen die Hepatitis B stieg die Inzidenz deutlich an. Die zunehmende Zahl an Neuinfizierten erklärt sich durch fehlenden Impfschutz und Einwanderung aus Hochprävalenzländern [WHO, 2006H].

In der europäischen Mitte (Albanien, Bulgarien, Kroatien, Malta, E.j.R. Mazedonien, Montenegro, Polen, Rumänien, Serbien, Slowakei, Tschechische Republik, Türkei, Ungarn, Zypern) ist seit dem Jahr 2002 mit einer Zunahme der Inzidenz zu rechnen [WHO, 2006H]. Anders hingegen sind die Zahlen in Ost- und Südeuropa (Armenien, Aserbaidshan, Estland, Georgien, Kasachstan, Kirgisistan, Lettland, Litauen, Republik Moldau, Russische Föderation, Tadschikistan, Turkmenistan, Ukraine, Usbekistan, Weißrussland). Seit Jahren nehmen die Zahlen an Neuinfizierten ab und bewegen sich mittlerweile fast auf der Höhe der Westeuropäer. Allerdings ist die Prävalenz von bis zu 8-20 Prozent sehr hoch [WHO, 2006H].

Im internationalen Vergleich gehört Deutschland zu den Ländern mit niedriger Hepatitis B Prävalenz. Deutschland hat eine Durchseuchungsrate von ungefähr 7 Prozent (anti-HBc positiv), davon entwickelten sich 0,6 Prozent (300.000 bis 650.000) zu chronischen Infektionsträgern (HBsAg-Träger) [RKI, 2005H]. Es werden in Deutschland ungefähr 5.000 Neuinfektionen und ungefähr 200 Todesfälle jährlich neu gemeldet.

Siehe einen Umriss der Hepatitis B Epidemiologie in Deutschland in **Tabelle 16**.

Tabelle 16: Hepatitis B Epidemiologie in Deutschland
[RKI, 2006H] [Uni, 2001]

- 1. ungefähr 5.000 gemeldete Neuerkrankungen jährlich**
- 2. ungefähr 200 gemeldete Todesfälle jährlich**
- 3. Durchseuchungsrate ungefähr 4,3-7,7% (anti-HBc positiv)**
- 4. chronische Infektionsträger ungefähr 0,4-0,8%**
- 5. 0,8 % der Schwangeren sind chronische Infektionsträger [Parasher, 2001]**
- 6. bei 750.-800.000 Geburten jährlich 3.000-6.400 HbsAg-positive Schwangere [RKI, 2004H]**

Seit 1997 ist in Deutschland ein tendenzieller Rückgang der Zahlen Neuinfizierter ersichtlich. Mit Einführung des Infektionsschutzgesetzes 2001 erfolgen die Meldungen akuter Hepatitis B-Infektionen nach Referenzdefinitionen (klinisches Bild und labordiagnostischer Nachweis), so dass die chronischen Hepatitis B-Infektionsträger nicht mehr fälschlicherweise in der Statistik mitgeführt werden. Seitdem zeigt sich eine stärkere Abnahmetendenz durch verbesserte Datenqualität. Das Robert Koch-Institut bestätigte 2.371 Fälle für das Jahr 2001, 1.425 Fälle für das Jahr 2002, 1.304 Fälle für das Jahr 2003 und 1.235 Fälle für das Jahr 2005, gemäß der Referenzdefinition [RKI, 2004H] [RKI, 2006H]. Allein in NRW wurden im Jahr 2005 vom RKI 236 Fälle Hepatitis B-Neuinfizierter registriert, bis zum Meldeschluss im Jahr 2006, allerdings im vergleichbaren Zeitraum zu 2005, waren es bereits 258 Fälle Neuerkrankter. Weniger dicht gefolgt wird die Auflistung von Bayern mit 129 Fällen (2005) und 102 Fällen (2006), Baden-Württemberg mit 107 Fällen (2005) und 98 Fällen (2006) und Niedersachsen mit 104 Fällen (2005) und 78 Fällen (2006) [RKI, 2006H]. Daraus ergibt sich für Deutschland insgesamt eine Inzidenz von 1,5 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner für das Jahr 2004, sowie für das Jahr 2005 [RKI, 2006H]. In Deutschland können regionale Unterschiede in der Inzidenzverteilung festgestellt werden. So hatte Berlin (2,4 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) eine höhere Hepatitis B-Inzidenz als Thüringen (0,7 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) im Jahr 2004 [RKI, 2005H], Sachsen-Anhalt (2,8 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) eine höhere Inzidenz als Brandenburg (0,6 Erkrankungen pro 100.000 Einwohner) im Jahr 2005. Dies kann in unterschiedlichem Risikoverhalten der Einwohner und unterschiedlichem Meldeverhalten der Mediziner begründet liegen.

2.2.2.3 Risikogruppen

Zu den Personengruppen mit erhöhtem HBV-Infektionsrisiko zählen Neugeborene HBsAg-positiver Mütter, Gemeinschaftseinrichtungen mit Virusträgern (Kindergärten, Schulklassen, Gefängnisse etc.), Kind-Kind-Transmission, Familienmitglieder von HBsAg-Trägern, Sexualpartner von HBsAg-Trägern (MSM, HC), intravenöse Drogenkonsumenten (injecting drug user, IDU), zahn-/medizinisches Personal, Personen aus Hochprävalenzländer, Reisende in HPL, Dialysepatienten, HIV-Positive, Prostituierte und Empfänger von Blut und Blutprodukten.

Die Verteilung der Risikogruppe weist auf regionale Unterschiede hin. In Entwicklungsländern, Afrika und Asien stellen die Kinder HBsAg-positiver Mütter, Benutzer von Gemeinschaftseinrichtungen und unsterile medizinische Geräte (unsterile Nadeln) die Hauptbetroffenengruppe. Vor Einführung des Impfprogramms machten in Westeuropa die Risikogruppen Mutter-Kind und Kind-Kind ein Drittel der chronischen Infektionen aus. Mittlerweile stellt die Hauptbetroffenengruppe junge Erwachsene, nicht geimpfte

Sexualpartner von HBsAg-Trägern mit 60 bis 70 Prozent an den Neuinfektionen. Angehörige bestimmter Risikogruppen (intravenöse Drogenkonsumenten, MSM, Prostituierte), nicht geimpftes zahn-/medizinisches Personal, sowie Migranten aus Hochprävalenzländern zählen in den Industrieländern mit zu den gefährdesten Risikogruppen [WHO, 2000H]. Hepatitis B hat ähnliche Risikogruppen und Infektionswege wie HIV.

2.2.2.4 Sexualpartner

In Deutschland sind die Männer doppelt so häufig betroffen wie die Frauen. 2004 lag die Hepatitis B-Inzidenz für Männer bei 2,1 Erkrankung pro 100 000 Einwohner und für Frauen bei 1 Erkrankung pro 100 000 Einwohner. Es zeigte sich generell ein geschlechtsspezifischer Inzidenzunterschied in den Altersgruppen, außer in der Altersgruppe der 25- bis 29-Jährigen. In dieser Altersgruppe haben Männer und Frauen beide ihren Häufigkeitsgipfel. Im Kindesalter haben Männer und Frauen beide die niedrigste Inzidenz. Dafür dominieren die Männer die Altersgruppe der 15- bis 19-Jährigen und der 30- bis 39-Jährigen (sogar dreifach) [RKI, 2005H].

2.2.2.5 Schwangere Patientinnen

Bedeutend ist, dass gerade Frauen ihren höchsten Erkrankungsgipfel im reproduktionfähigen Alter haben. In Deutschland werden jährlich ungefähr 5.000 HBsAg-positive Schwangere gemeldet [Uni, 2001]. Seit 1994 wird in Deutschland ein generelles HbsAg-Screening aller Schwangeren ab der 32. Schwangerschaftswoche, möglichst nahe am Geburtstermin, in den Mutterschaftsrichtlinien empfohlen. Die Untersuchung ist Teil der Schwangerenvorsorge und muss im Mutterpass festgehalten werden. Dennoch ist hierzulande bei vielen Frauen zum Zeitpunkt der Geburt der tatsächliche HbsAg-Status unbekannt. Nach einer Studie von Dausch et al., die die Durchführung und Effizienz des Vorsorge-Screenings bei 6.083 Schwangeren in elf bayrischen Kliniken untersuchten, wurden nur bei ca. 4.806 (ca. 80%) Frauen zum Zeitpunkt der Entbindung ein vollständig erfasster HBsAg-Status nachgewiesen. Es wurden 3.398 Schwangere (70% der Getesteten) im empfohlenen dritten Trimenon untersucht, der Rest, 1.408 Frauen (29,3% der Getesteten) bereits im ersten oder zweiten Trimenon. Durch das HBsAg-Screening wurde bei 43 Schwangeren (0,6%) ein HBsAg-positiver Status nachgewiesen. Immerhin fehlte bei 1.277 (21%) Schwangeren der sichere Nachweis im Mutterpass [Dausch et al., 2001]. Eine andere Studie von Parasher et al. kam zu einem vergleichbaren Ergebnis. Bei einer retrospektiven Datenerhebung in den Jahren 1996 bis 1998 wurden 4.174 Geburten erfasst und 3.963 Geburtsprotokolle ausgewertet. Dadurch konnte bei 33 Schwangeren (1,17%) ein HBsAg-positiver Status nachgewiesen werden. Davon waren 25 Frauen (76%) Ausländerinnen. Bei 1.148 Schwangeren (nahezu 30%) fehlte zunächst ein Vermerk über den HBsAg-Status. Durch Nachtestung konnte bei 12 Frauen (1,05%) das HBsAg nachgewiesen werden, davon waren neun Frauen (75%) Ausländerinnen. 1998 ergab eine Umfrage durch den Landesverband der Gynäkologen in Mecklenburg-Vorpommern ähnliche Resultate. Dabei waren 40 Prozent der Schwangeren zum Zeitpunkt der Entbindung ohne vollständigen HBsAg-Status [Parasher et al., 2001]. Ein Grund für die auffallende Untererfassung kann an dem späten Vorsorgeuntersuchungsstermin auf Hepatitis B liegen, ein anderer Grund kann sein, dass nur ungefähr ein Drittel der Schwangeren einer typischen Risikogruppe zuzuordnen ist [Parasher, 2001] [Grob et al., 1994] [Jilg, 1996].

2.2.3 Reservoir

Das HBV hat ein enges Wirtsspektrum, das sich hauptsächlich auf den Menschen bezieht. Der menschliche Hepatitis B-Virusträger stellt das Reservoir für weitere Infektionen dar.

Dabei befindet sich das Virus hauptsächlich in den Hepatocyten und im Blut. Große Affen (Orang-Utahn, Schimpansen und Gorillas) können sich auch mit dem Virus infizieren und eine Hepatitis entwickeln. Sie stellen theoretisch ein Reservoir, jedoch ist der Infektionsweg über direkten Intimkontakt zum Menschen eher ausgeschlossen [Previsani et al., 2002].

2.2.4 Infektionsweg

Genauso wie HIV wird das Hepatitis B-Virus parenteral übertragen durch Kontakt mit Blut oder Körperflüssigkeiten (Sperma, Vaginalflüssigkeit, Tränenflüssigkeit, Menstrualblut, Kolostrum, Aszites und Speichel) einer infizierten Person.

Das HBV besitzt einen ausgeprägten Organotropismus, der speziell zu einer Schädigung der Wirtszellen in der Leber führt. Nach Eindringen des Virus in den Körper durch eine Haut- oder Schleimhautverletzung, bindet es sich über HBsAg an einen Rezeptor (Transferrin-Rezeptor, Asialoglykoprotein-Rezeptor und humanes Leber-Endonexin) des Hepatocyten. Das fremde virale Genmaterial wird in den Zellkern der Hepatocyten geschleust. Im Zellkern erfolgt die Vervollständigung der partiell doppelsträngigen HBV-DNA. Der Erreger repliziert sich entweder durch Sekretion eines neuen Virions oder durch Vervielfältigung des viralen Genoms innerhalb des Zellkerns. Das Virus verbleibt nach der Primärinfektion in den Hepatocyten. Es besitzt Eigenschaften, die es dem Virus ermöglichen, von der Immunabwehr unbehelligt in den Hepatocyten zu persistieren. Ein direkter zytopathogener Effekt des HBV auf die Wirtszelle ist eher selten. Dafür wirkt sich die Replikation des viralen Genoms letztendlich störend auf das Wirtsgenom aus.

2.2.4.1 Sexuelle Transmission

Hepatitis B gehört zur Gruppe der sexuell übertragbaren Krankheiten (STD). Gerade in Ländern mit geringer Prävalenz chronischer Infektionsträger ist die sexuelle Transmission des HBV der Hauptübertragungsweg. Das RKI schätzt, dass in Deutschland 60 bis 70 Prozent der Hepatitis B-Neuinfektionen über sexuellen Kontakt stattfinden. Des Weiteren ergab eine Auswertung von 2.095 gemeldeten HBV-Fällen im Jahr 1994 eine sexuelle Exposition als häufigsten Risikofaktor. Diese Auswertung und die durchschnittliche Altersgruppenverteilung ließen das Robert Koch-Institut darauf schließen, dass die sexuelle Transmission in Deutschland der häufigste Infektionsweg ist [RKI, 2004H] [RKI, 2005H]. Galt zunächst in der Gruppe der MSM die (homo-)sexuelle Transmission als großer Risikofaktor, so spielt der heterosexuelle Kontakt mittlerweile eine zunehmende Rolle in der Verbreitung des HBV. Auch hier sind für die Übertragung des Virus von einem Organismus auf den anderen nicht nur der Weg, sondern auch die Viruslast der infektiösen Körperflüssigkeit, sowie die Dauer der Exposition entscheidend. Hinzu kommt die Anzahl der Partner, vorbestehende Geschlechtskrankheiten und eventuell eine positive Serologie für Syphilis [Hou et al., 2005]. Bei Intimpartnern von Risikogruppen (intravenösen Drogenkonsumenten, Prostituierten u.a.) besteht ein erhöhtes Transmissionsrisiko [Alter et al., 1994].

Bei der sexuellen HBV-Transmission von infizierten Männern auf ihre weiblichen Partnerinnen, kann die gesunde Frau durch eine Impfung wirksam vor einer Infektion geschützt werden. Umgekehrt schützt eine Impfung zuverlässig den gesunden Mann vor einer sexuellen HBV-Transmission durch eine infizierte Frau. Die Konstellation HBV-positiver Mann und serodiskordante, geimpfte Frau hingegen kann ein Transmissionsrisiko für das Kind darstellen. Auch die in-vitro Fertilisation wird als Übertragungsrisiko in Betracht gezogen [Simon et al., 1999].

2.2.4.2 Vertikale Transmission

Die vertikale Transmission spielt gerade in asiatischen HBV-Hochprävalenzländern eine bedeutende Rolle [Yao, 1996]. Aber auch in Deutschland kommen weiterhin HBV-neuinfizierte Kinder auf die Welt. Betrug 2001 die HBsAg-Prävalenz bei Schwangeren, die nicht aus HPL stammten, zwischen 0,4 bis 1 Prozent und das durchschnittliche, vertikale Transmissionrisiko ungefähr 6 Prozent [Enders, 1991] [Peterson, 1994], so hätten sich statistisch zwischen 180 bis 480 Kinder neu mit HBV infizieren können. Davon hätten 90 Prozent (statistisch zwischen 162 bis 432 Kinder) [RKI, 2006H] bei fehlenden therapeutischen Interventionen (virusspezifische Immunglobuline plus passive Impfung) [Freitag, 1996] eine chronische HBV-Erkrankung entwickeln können. Allgemein gesagt ist in Deutschland bei ungefähr 750.000 bis 800.000 Geburten im Jahr und einer HBV-Prävalenz von 0,4 bis 0,8 Prozent, von 3.000 bis 6.400 Kinder HBV-infizierter Mütter auszugehen [RKI, 2004H]. Besondere Beachtung gilt Kindern von Mütter aus Hochprävalenzländern, die eine, um ein vielfaches erhöhte HBsAg-Prävalenz (durchschnittlich 4 Prozent) haben können [Enders, 1991]. Gemeldete Fälle Hepatitis B-infizierter Neugeborener liegen dem Robert Koch-Institut für das Jahr 2004 und 2005 vor. Im Jahr 2004 wurden sieben Hepatitis B-infizierte Kinder gemeldet [RKI, 2005H], im Jahr 2005 hat sich diese Zahl um einen Fall auf acht, bis zum zweiten Lebensjahr an Hepatitis B erkrankten Kinder erhöht [RKI, 2006H].

Es gibt drei mögliche Wege, über die das HBV auf das Kind übertragen werden kann. Dabei handelt es sich entweder um eine intrauterin-diaplazentare, perinatale oder postnatale Transmission. Die postnatale Transmission findet während der Pflege des Kindes oder des Stillens statt.

Es gibt unterschiedliche Wege und Zeitpunkte einer intrauterinen Transmission. Laut einer Studie in China trat bei 95 HBsAg-positiven Frauen eine intrauterine HBV-Infektion in 3,7 bis 9,9 Prozent der Schwangerschaften auf, bei 33 HBsAg- und HBeAg-positiven Schwangeren erhöhte sich die Infektionswahrscheinlichkeit für das Ungeborene auf 9,8 bis über 17 Prozent [Xu et al., 1999] [Wang et al., 2003]. In einer weiteren Studie aus China wurde ein Zusammenhang zwischen HBeAg-positiven Schwangeren und vorzeitigen Kontraktionen auf die intrauterine Transmission hergestellt. Uterine Kontraktionen während der Schwangerschaft führten zu einer Störung der Plazentabariere und damit zu einem Übertritt des infizierten mütterlichen Blutes in den Kreislauf des Kindes [Lin et al., 1987] [Ohto et al., 1987]. Es wurde auch belegt, dass bei einer hohen mütterlichen Viruslast das HBV durch infizierte Plazentazellen (Deciduazellen, Kapillar-Endothelzellen, Trophoblast, Mesenchymzellen) über kindliche Zellen in den kindlichen Kreislauf gelangt. Damit stellen die Viruslast der Mutter (HBV-DNA-Genomzahl $> 10^7/\text{ml}$), HBeAg-positive Mütter, „zellulärer“ Transfer, sowie vorzeitige Wehen die größten Risikofaktoren für eine intrauterine Transmission [Zhang et al., 2004] [Zwiauwer, 2005].

Es besteht auch die Möglichkeit einer paternofetalen Transmission durch infizierte Spermien. In die Spermatozoen integrierte Virus-Nukleinsäure, aber auch infektionstüchtiges Virus im Ejakulat gehen in den anderen Organismus über [Hadchouel et al., 1985] [Dejucq et al., 2001]. Die paternofetale Transmission war Gegenstand einer Studie in China. Dort kamen acht HBV-positive Feten auf die Welt, deren Mütter HBsAg-negativ, aber deren Väter HBsAg-positiv waren. Die hohe Übereinstimmung der HBV-Genomsequenzen zwischen Vater und Kind ließen die Vermutung einer paternofetalen Transmission über infizierte Spermien zu [Wang et al., 1999].

Siehe die vertikale Transmissionrate des Hepatitis B-Erregers mit therapeutischen Interventionen (aktive und passive Impfung) oder bei fehlenden Interventionen und anderen Komplikationen in **Tabelle 17**.

Tabelle 17: Vertikal HBV-Transmission

[Enders, 1991] [Stevens et al., 1979] [Xu et al., 1985] [Peterson, 1994]

ohne Interventionen:	> 90% bei akuter Virämie (HBsAg- und HBeAg-positiv)
	6% bei HBsAg-positiv
mit Interventionen	< 5% (Risikoverminderung durch simultane Impfung)

2.2.4.3 Perinatale Transmission

Viele maternofetale Transmissionen, ähnlich der HIV-Infektion, erfolgen im letzten Trimenon oder finden während bis kurz nach der Geburt statt [Krivine et al., 1992] [Michielsen et al., 1999] [Beath et al., 1992] [Heijtkink et al., 1984] [Krause et al., 1992]. Bekanntermaßen übertragen 60 Prozent der Schwangeren, die eine akute Hepatitis B-Infektion in diesem Zeitraum erworben haben, den Virus auf das Kind [Levy et al., 1991]. Eine Erklärung wird der unvermeidbare Kontakt des Kindes mit dem mütterlichen infizierten Blut oder anderen infizierten Körperflüssigkeiten, vorwiegend während der Geburtsphase, sein. Die Inzidenz einer perinatalen Transmission ist abhängig vom Infektionsstatus der Mutter. Eine Untersuchung aus der Vorimpfära ergab ein Hepatitis B-Infektionsrisiko von 70 bis 90 Prozent für ein Neugeborenes einer sowohl HBsAg- als auch HBeAg-positiven Mutter [Stevens et al., 1979] [Xu et al., 1985], wohingegen das HBV-Infektionsrisiko für das Kind nur noch bei 10 bis 30 Prozent liegt, wenn die Mutter HBsAg-positiv und HBeAg-negativ ist. Das Infektionsrisiko liegt bei 20 bis 25 Prozent, wenn die Mutter HBeAg-negativ ist und bei 10 Prozent, wenn die Mutter anti-HBe positiv ist [Simon et al., 1999].

Auch für die perinatale Transmission stellen die Viruslast der Mutter, HBeAg-positive Mütter, „zellulärer“ Transfer, sowie uterine Kontraktionen mit Störung der Plazentabariere die Hauptrisikofaktoren.

2.2.4.4 Postnatale Transmission

Das infektiöse Material (HBsAg) ist sowohl im Colostrum als auch in der Muttermilch enthalten, allerdings in bedeutend geringerer Konzentration als im Blut. Die WHO erwähnt in einer Stellungnahme „Hepatitis B and breastfeeding“ zwei Studien, die ein postnatales Transmissionrisiko durch alleiniges Stillen zwischen Mutter und Kind als sehr gering einstufen [WHO, 1996H]. Die erste Studie aus Taiwan untersuchte 147 Neugeborene in dem Lebensalter von 3 Monaten und nochmals mit durchschnittlich 11 Monaten. Daraus ergab sich eine vergleichbare Transmissionfrequenz zwischen 92 gestillten und 55 nicht-gestillten Kindern [Beasley et al., 1975]. Eine britische Studie wertete zwischen 1971 und 1978 Untersuchungen der 126 Kinder von 102 HBsAg-positiven Müttern aus. Die Untersucher ermittelten kein erhöhtes Transmissionrisiko der gestillten Kinder von infizierten Müttern. Des Weiteren zeigten sie einen fehlenden Zusammenhang zwischen der postnatalen Transmissionsrate und dem HBe-Status der Mutter auf [Woo et al., 1979]. Durch den fehlenden Beweis bestärkt und eine Impfung des Kindes vorausgesetzt, empfehlen die WHO und UNICEF die Kinder zu stillen, um den protektiven Effekt der Muttermilch auszunutzen. Obwohl das Transmissionsrisiko weitaus höher ist beim direkten Kontakt des Kindes mit dem infizierten Blut der Mutter, warnen Experten vor Läsionen an der stillenden Brust, die das Risiko einer HBV-Transmission in diesem Rahmen deutlich erhöhen.

2.2.5 Inkubation

Die Inkubationszeit richtet sich nach der Erregerkonzentration, die in den Wirtsorganismus gelangt. Der Zeitraum zwischen Virusexposition, Eindringen des Erregers bis zu den ersten Krankheitssymptomen beträgt in der Regel 60-90 Tage, kann aber auch in dem Zeitfenster von 40-180 Tagen liegen [Gitlin, 1997].

2.2.6 Infektiosität

Auch hier besteht die Infektiosität, wie bei dem HIV, solange das Virus, HBV-DNA, HBsAg, oder HBeAg als Zeichen der Virusreplikation im Blut und in den anderen Körperflüssigkeiten vorhanden sind [RKI, 2004H]. Allerdings ist HBV im Vergleich 50- bis 100- mal infektiöser als HIV [Bell et al., 1992]. Die Infektiosität korreliert mit der Höhe der Viruslast und der Art des Kontaktes. Bei einer hohen Viruskonzentration sind bereits 0,1µl Blut für eine Übertragung ausreichend [Simon et al., 1999]. Die Infektiosität ist zunächst in der akuten Phase der Infektion durch die sehr hohe, virale Replikationsrate und die gleichzeitig ausbleibende Immunabwehr, die erst nach 1 bis 6 Monaten ausgereift ist, stark ausgeprägt.

2.2.7 Klinik

Die Hepatitis B-Infektion kann sehr variabel verlaufen. Die Infektion hat verschiedene klinische Manifestationen (ikterische, anikterische, asymptomatische, akute, persistierende und chronische Hepatitis), die sich nach dem jeweiligen individuellen und virusspezifischen Aktivitätszustands der Immunabwehr, nach dem Alter des Infizierten, aber auch nach der Heterogenität des Virus richten.

In einem immunkompetenten Organismus, meistens im Jugendlich- bis Erwachsenenalter, verläuft die Infektion durch eine geringe Erregerdosis häufig klinisch inapparent mit anschließender Elimination des Virus und Ausbildung einer Immunität. Trifft der Organismus auf eine höhere Erregerdosis manifestiert sich eine akuten Hepatitis B in 10 bis 30 Prozent der Fälle, oft mit kompletter Ausheilung. In seltenen Fällen tritt im weiteren Verlauf eine Chronifizierung auf.

Eine perinatal bis zum zweiten Lebensjahr erworbene Infektion wird selten klinisch manifest. In dem immunologisch unreifen Organismus entwickelt sich durch den frühzeitigen Kontakt des HBV jedoch eine fehlgeleitete Immuntoleranz, die eine ausgeprägte Virämie fördert [Hou et al., 2005]. In diesen immunsupprimierten Organismen (Neugeborene, intravenöse Drogenkonsumenten, Dialysepatienten u.a.) persistiert das Virus und die Erkrankung kann in bis zu 90 Prozent der Fälle in einer chronisch-persistierenden oder chronisch-aggressiven Hepatitis münden.

Kinder, die vor ihrem dritten Lebensjahr infiziert werden, entwickeln noch bis zu 60 Prozent [McMahon et al., 1985] und Kinder, die im frühen Schulalter infiziert werden, nur noch bis zu 30 Prozent eine chronische Hepatitis B [AWMF, 2004H]. Danach besteht das Risiko, eine chronische Hepatitis B-Erkrankung zu entwickeln, zu weniger als 1 bis 12 Prozent [Hyams, 1995].

Die milde Form der akuten Hepatitis B verläuft klinisch inapparent mit einem nachweisbaren Transaminaseanstieg im Blut und nur eventuell auftretenden unspezifischen, grippeähnlichen Symptomen (Appetitlosigkeit, Unwohlsein, Erbrechen, Fieber), Juckreiz, Exantheme und Gelenkschmerzen. Die ikterische Form der akuten Hepatitis beginnt mit einem Prodromalstadium (unspezifische Symptome), das 4 Tage bis 3 Wochen dem Ikterus vorausgeht. Der Ikterus bildet sich nach spätestens einem Monat wieder zurück. In einem Prozent der Fälle entwickelt sich eine fulminante Hepatitis, die gekennzeichnet ist durch

einen progredienten Ikterus, veränderten Blutwerten (Transaminase, Gerinnungsfaktoren, Leberwerte) und einem möglichen Leberversagen.

Die chronische Hepatitis definiert sich durch die Persistenz des HBsAg im Serum über 6 Monate. Bei der gutartigen chronisch-persistierenden Hepatitis B sind die entzündlichen Veränderungen in der Leber begrenzt und eine spontane Heilung ist häufig. Die chronisch-aggressive Hepatitis B führt zum Verlust des Lebergewebes und zur Entwicklung einer Zirrhose und möglicherweise eines Leberzellkarzinoms [RKI, 2004H] [RKI, 2006H].

In **Tabelle 18** ist tabellarisch der typische Krankheitsverlauf mit möglichen Spätfolgen einer Hepatitis B-Infektion dargestellt.

Tabelle 18: Hepatitis B Krankheitsverlauf [RKI, 2006H]

- 1. Inkubationszeit: 40-180 Tage [Gitlin, 1997]**
- 2. Dauer des komplikationslosen, akuten, klinischen Verlaufs: 6 Wochen bis 6 Monate**
- 3. 10% der infizierten Erwachsenen, 90% der infizierten Neugeborenen werden zu chronischen Infektionsträgern**
- 4. Leberzirrhose und primäres Leberzellkarzinom sind mögliche Spätfolgen**

2.2.8 Schwangerschaft und Hepatitis B

Eine von 1.000 Schwangeren erkrankt in der Schwangerschaft an einer Lebererkrankung und in fast der Hälfte der Fälle in Form einer akuten Hepatitis. Die akute Hepatitis ist häufig (in über 60%) viralen Ursprungs, zumeist aus der Gruppe der hepatotropen Viren A, B, C, D und E stammend. Bei einer akuten Hepatitis der Graviden durch das Hepatitis B-Virus ähnelt der Krankheitsverlauf (Symptomen, Komplikationen und Prognose) dem einer Nicht-Schwangeren [Grob et al., 1994]. Auch bei einer bereits chronisch infizierten Graviden führt die Schwangerschaft nicht zu einer Reaktivierung oder Veränderung des Krankheitsverlaufs. Nach derzeitigen Erfahrungen nimmt eine Hepatitis B-Infektion in der Schwangerschaft weder Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf (Abort, Totgeburt), noch auf die Entwicklung des Kindes. Wird die Infektion im letzten Trimenon erworben, besteht eine erhöhtes Risiko der Frühgeburt [Levy et al., 1991]. Es ist allerdings im Gegensatz zur Röteln-Infektion keine embryonale oder fetale Schädigung (Missbildungen) durch eine HBV-Infektion in der Schwangerschaft bekannt [Enders, 1991] [von Harnack et al., 1997]. Dennoch ist bei der Graviden auf eine potentielle Risikoexposition (Intimkontakt zu einer Risikoperson) während der Schwangerschaft zu achten, um rechtzeitig mögliche Interventionen einleiten zu können. Zu diesen Interventionen zählen Schutzimpfungen, spätestens für das Neugeborene kurz nach der Geburt, um ein Transmissionsrisiko so gering wie möglich zu halten. Während bei der Mutter ein symptom- und komplikationsloser Erkrankungsverlauf möglich ist, führt die ausgeprägte Virämie (HBsAg + HBeAg + HBV-DNA) im Blut der Mutter sehr häufig zur Infektion des Neugeborenen [RKI, 2006H]. Grundsätzlich ist eine Unterbrechung der Schwangerschaft nicht indiziert [Enders, 1991].

2.2.9 Diagnostik

Das Hepatitis B-Virus befindet sich in der Leber und geht von dort aus in den Blutkreislauf über. Je nach Phase der Erkrankung befinden sich das Virus und/oder dessen Antigene nachweisbar im Blut. Zur Diagnosefindung einer Hepatitis B dienen die Klinik, Blutwerte

(Bestimmung der Leberenzyme, Gerinnungsfaktoren) und bestimmte serologische Hepatitis B-Marker (siehe **Tabelle 19**).

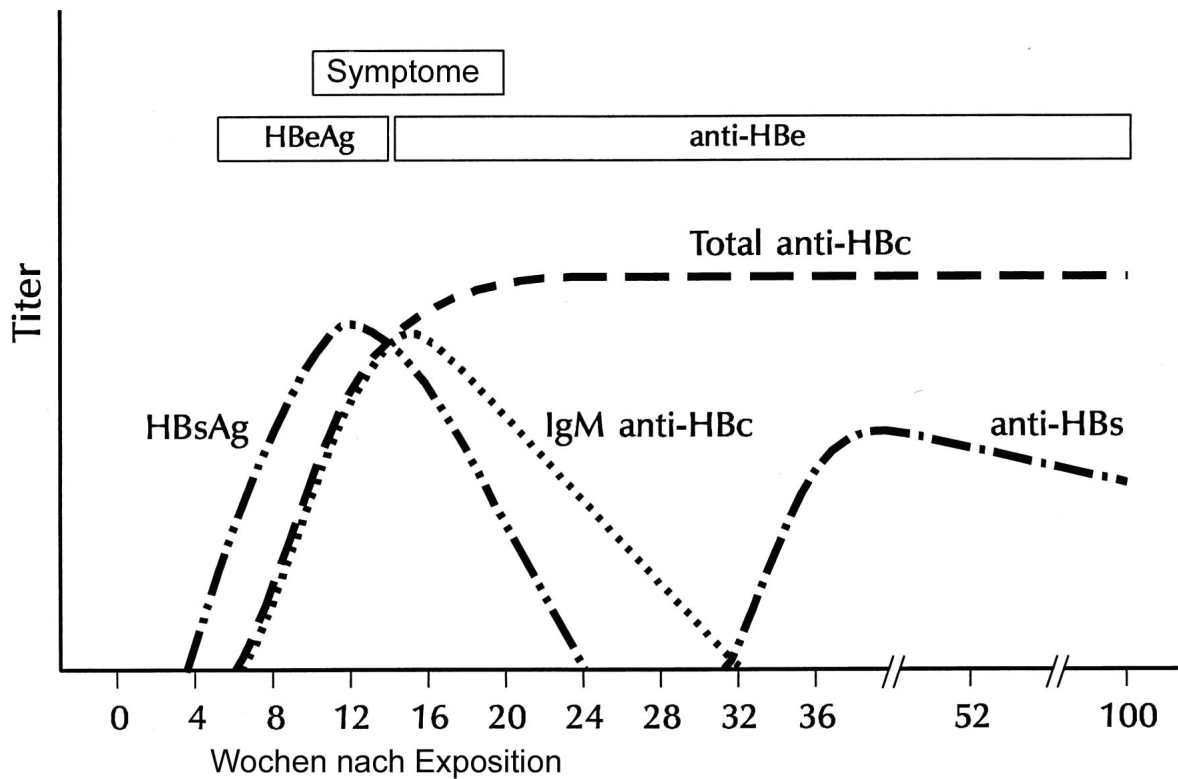
Tabelle 19: Serologische Hepatitis B –Marker [Hahn et al., 1994]	
HBsAg	Hepatitis B-Oberflächenantigen
HBcAg	Hepatitis B-Kernantigen
HBeAg	Hepatitis Be-Antigen
Anti-HBs	Antikörper gegen HBsAg
Anti-HBc	Antikörper gegen HBcAg
Anti-HBe	Antikörper gegen HBeAg
Anti-HBc-IgM	Antikörper gegen HBsAg-IgM
HBV-DNA	Hepatitis B-Virus-DNA

Während der akuten Hepatitis B geht HBsAg den Blutbildveränderungen der Leberenzyme (Transaminaseanstieg) um einige Zeit voraus und bildet den ersten serologischen Marker, der in der Regel 4 bis 12 Wochen nach der Infektion im Blut nachweisbar ist. In der Mehrzahl der Fälle sinkt der HBsAg-Titer mit einem komplikationslosen Krankheitsverlauf 12 bis 20 Wochen nach Beginn der Symptome oder Leberenzym erhöhungen wieder ab. Persistiert das HBsAg über 6 Monate ist von einer Chronifizierung der Erkrankung auszugehen (siehe **Tabelle 20**).

Tabelle 20: HBsAg-ELISA Testmethode und deren Auswertung [Gitlin, 1997] [Mahoney, 1999] [Previsani et al., 2002] [RKI, 2004H] [Erhardt et al., 2005] [Hahn et al., 1994]	
Testmethode	Auswertung
HBsAg-ELISA	• Routinediagnostik • Nachweis des Oberflächenantigens • frühestens 4 Wochen nach Infektion nachweisbar • Maß für die Infektiosität: HBs Ag+ HBV-DNA = hohe Infektiosität HBV-DNA-negativ = geringe Infektiosität • > 6 Monate = chronische Infektion • 5 bis 10% der HBV-Infektionen sind HBsAg negativ • HBsAg + IgM-anti-HBc = akute Infektion

Die Hepatitis B-Kernproteine selber sind im Serum nicht nachweisbar, die Antikörper gegen HBcAg treten während der akuten Infektionsphase der Hepatitis B als erste nachweisbare Antikörper, frühestens 1 bis 2 Wochen nach Erscheinen der HBsAg, auf. Die akute Hepatitis B wird über den HBsAg-Titer und zusätzlich durch den Nachweis von Antikörper der IgM-Klasse gegen HBcAg verifiziert. In besonderen Fällen fällt der HBsAg-Titer trotz akuter Hepatitis B-Infektion unter die Nachweisgrenze. Hier verkürzt eine IgM-anti-HBc-Bestimmung das diagnostische Fenster. Der IgM-Antikörper-Titer bleibt 8 bis 16 Wochen nachweisbar, sinkt zeitgleich mit dem Verschwinden der Symptome und verbleibt höchsten bei einer Chronifizierung in mäßig erhöhter Konzentration im Blut. In **Grafik 6** ist der

Laborverlauf verschiedener Infektionsparameter einer akuten Hepatitis B, die in einer Ausheilung mit körpereigener Immunität endet, in der zeitlichen Abfolge mehrerer Wochen bis Jahre dargestellt.



Grafik 6: Laborverlauf akute Hepatitis B [Mahoney, 1999]

Der IgG-Antikörper-Titer ist später als die IgM-Antikörper nachweisbar, persistiert dann hingegen jahre- bis ein Leben lang (siehe **Tabelle 21**).

Tabelle 21: IgM- und Anti-HBc-ELISA Testmethoden und deren Auswertungen
[Gitlin, 1997] [Mahoney, 1999] [Previsani et al., 2002] [RKI, 2004H]
[Erhardt et al., 2005] [Hahn et al., 1994]

Testmethode	Auswertung
Anti-HBc-ELISA	• Nachweis des Antikörpers gegen das Kernprotein • frühestens 5 Wochen nach Infektion nachweisbar • differenziert die Phasen (aktiv/chronisch/ausgeheilt) • IgG persistiert • unabhängig von einer Impfung • Parameter für die HBV-Prävalenz
IgM-anti-HBc-ELISA	• IgM-anti-HBc + HBsAg = akute Infektion • verschwindet nach ungefähr 4 Monaten

Anti-HBs erscheint erst 12 bis 16 Wochen nach Beginn der Infektion. Handelt es sich um eine akute Hepatitis ist HBsAg zu diesem Zeitpunkt oft nicht mehr nachweisbar. Die Bildung von anti-HBs bedeutet Immunität für den Organismus. Anti-HBs kann sowohl bei einer ausgeheilten Infektion als auch nach einer Impfung nachgewiesen werden (siehe **Tabelle 22**).

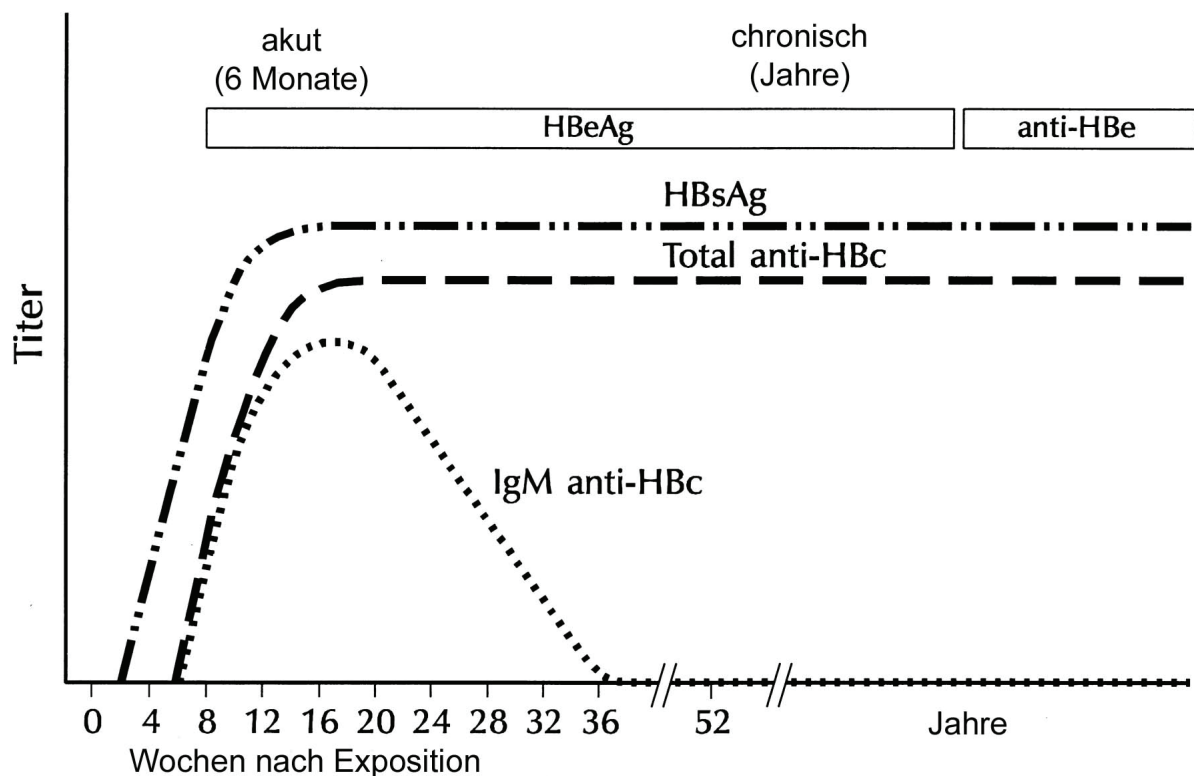
Tabelle 22: Anti-HBs-ELISA Testmethode und deren Auswertung

[Gitlin, 1997] [Mahoney, 1999] [Previsani et al., 2002]
 [RKI, 2004H] [Erhardt et al., 2005] [Hahn et al., 1994]

Testmethode	Auswertung
Anti-HBs-ELISA	• Nachweis der Antikörper • Nachweis für Immunität: - anti-HBs + anti-HBc = ausgeheilte Infektion - nur anti-HBs = Impfung

HBeAg ist in der akuten Infektionsphase erhöht und zeigt die ausgeprägte Replikationsrate und Virämie an. Der Nachweis von HBeAg ist für die Diagnostik eher unbedeutend, da Mutanten im Bereich des Kernproteins (HBeAg-negative und anti-HBe-positiven chronisch replikativen Patienten) nicht richtig erfasst werden. Persistiert das HBeAg über 20 Wochen, so zeigt es eine mögliche Chronifizierung an. Antikörper gegen HBeAg sind nach Verschwinden des HBeAg für mehrere Jahre nachweisbar.

In **Grafik 7** wird der Laborverlauf einer Hepatitis B dargestellt, die Wochen nach Exposition einen chronischen Verlauf entwickelt. Auch hier spielen verschieden Infektionsparameter eine Rolle, die nach diagnostischer Bestätigung einen chronischen Verlauf anzeigen.



Grafik 7: Laborverlauf chronische Hepatitis B [Mahoney, 1999]

HBV-DNA ist nicht aussagekräftig bezüglich der Unterscheidung zwischen einer akuten oder chronischen Infektion, lässt jedoch Aussagen über Höhe der Virämie (Infektiosität) und die Wirkung einer therapeutischen Behandlung zu (siehe **Tabelle 23**) [Gitlin, 1997] [Mahoney, 1999] [Previsani et al., 2002] [RKI, 2004H] [Erhardt et al., 2005] [Hahn et al., 1994].

Tabelle 23: HBV-DNA-PCR/Hybridisierungsreaktion Testmethoden und deren Auswertungen

[Gitlin, 1997] [Mahoney, 1999] [Previsani et al., 2002]
[RKI, 2004H] [Erhardt et al., 2005] [Hahn et al., 1994]

Testmethode	Auswertung
HBV-DNA-PCR	• Replikation und (direkter) Nachweis des HBV-DNA, sehr empfindlich • Quantifizierung der Infektiosität • Kontrolle der Therapie und des Krankheitsverlaufs • Nachweisgrenze von 400 Kopien/ml
HBV-DNA-Hybridisierungsreaktion	• weniger sensitiv • reproduzierbare Messmethode • Nachweisgrenze von 100 000 Kopien/ml

2.2.9.1 Postnatale Diagnostik

Auch bei Neugeborenen erfolgt die venöse Blutuntersuchung mittels ELISA auf HBsAg, IgM-anti-HBc und zur genaueren Analyse die HBV-DNA-PCR. Dadurch können Prä-Core-HBV-Mutanten (HBsAg-positiv, HBeAg-negativ und HBV-DNA-positiv) ermittelt werden, doch frische HBsAg-negative HBV-Infektionen oder andere mögliche Mutationen bleiben unentdeckt [Simon et al., 1999]. Das Blut sollte möglichst nicht Nabelschnurblut sein, wegen mütterlicher „Verunreinigung“ der Laborwerte.

2.2.9.2 Diagnostische Lücke

Die Problematik mit dem Umgang der diagnostischen Lücke liegt in der hohen Inzidenz der HBV-Erkrankung und der ausgeprägten Länge des diagnostischen Fensters. Vom Zeitpunkt der Infektion vergehen meistens ungefähr 4 bis 6 Wochen, bis ein HBsAg-ELISA-Test Antigene nachweisen kann. Auch der IgM-anti-HBcAg-ELISA-Test reagiert erst in der späten Inkubationsphase auf die entsprechenden Antikörper. In diesem Zeitraum können die getesteten Personen bereits virämisch und infektiös sein. Der Nachweis kann erschwert werden durch das Auftreten von mutierten HBV-Versionen, die in den Standardtestverfahren (HBsAg und IgM-anti-HBcAg) nicht erkannt werden [Jongerijs et al., 1998].

Das Zeitfenster kann durch spezielle Testverfahren (HBV-DNA-PCR) verkürzt werden. Jagodzinski et al. gelang durch Einsetzen eines HBV-DNA-Nachweisverfahrens eine Verkürzung des Zeitfensters um 14 bis 35 Tage bevor der HBsAg-Nachweis positiv wird [BfG, 2000]. Dabei besteht das Problem der niedrigen Zahl der HBV-Genome pro ml Serum, da die erforderliche Sensitivität (von 100 Genomen pro ml) der Nachweisverfahren nicht gewährleistet ist. Fehlende oder in niedriger Konzentration vorliegendes Antigen in der Spätphase der Infektion bedürfen einer besonders empfindlichen Testmethode. Somit verbleibt auch hier eine diagnostische Lücke, die trotz Kombination verschiedener Testverfahren nicht vollständig aufgedeckt werden kann [Schreiber et al., 1996].

Ein negativer HBsAg-Nachweis und fehlende Antikörper bei symptomloser Klinik bedeuten, dass das HBsAg und die IgM-anti-HBcAg im Blut zum Testzeitpunkt nicht nachgewiesen werden konnten. Entweder es fand tatsächlich keine Infektion statt oder sie liegen in noch nicht erfassbarer niedriger Konzentration vor. Nur Verlaufskontrollen und genauere Diagnostik mittel HBV-DNA-PCR ohne weitere Expositionsrisiken erlauben eine sichere Diagnose.

2.2.10 Therapie

Im Allgemeinen besteht keine Therapieindikation einer akuten, immuntoleranten Hepatitis B mit geringer Virusreplikation, allerdings sollte medikamentös interveniert werden bei einem symptomatischen oder sogar fulminanten Verlauf. Da mehr als 90 Prozent der Erwachsenen die Infektion ausgeheilt überstehen, liegt überwiegend Handlungsbedarf bei chronisch Infizierten zur Unterbindung einer Krankheitsprogression, die mit einem erhöhtem Risiko einer Leberzirrhose oder schlimmstenfalls eines Leberkarzinoms einhergeht. Die Ziele der HBV-Therapie liegen in der dauerhaften Virussuppression oder sogar Elimination des Virus, Verbesserung der Lebererkrankung und verbesserter Krankheitsprognose mit Reduzierung der Krankheitsprogression und des Karzinomrisikos.

2.2.10.1 Antiretrovirale Therapie

Die Indikation zum Therapiebeginn wird nach der Höhe der HBV-DNA-Konzentration und der Höhe der Transaminasen als Maß für die Leberentzündung bemessen. Interferon α , das Nukleosidanalogen Lamivudin, das Nukleotidanalogen Adefovir und das PEG-IFN- α -2a sind die derzeit zugelassenen Präparate zur Behandlung einer Hepatitis B. Die Standardtherapie besteht aus einer Monotherapie, dessen Medikament den jeweiligen Besonderheiten (Grad der Leberentzündung, Infektionszeitpunkt: Erwachsener oder Kind, Mutationen, HBeAg-positiv/negativ) der Hepatitis-erkrankung angepasst erscheint [Erhardt et al., 2005]. Interferon α -2a und Interferon α -2b wirken nicht nur antiviral auf die HBV-Replikation, sondern auch immunmodulatorisch. Nachteilig ist die hohe Zahl an Nebenwirkungen. Lamivudin ist ein Nukleosidanalogen, das inhibitorisch auf die HBV-Polymerase und somit auf die virale Replikation wirkt. Nachteilig ist der reversible Effekt nach Absetzen der Therapie [Previsani et al., 2002] und eine Resistenzentwicklung bei einer Dauertherapie [Erhardt et al., 2005].

2.2.10.2 Antiretrovirale Therapie in der Schwangerschaft

Hier gilt als erstrebenswertes Ziel die Minimierung des Mutter-Kind Transmissionsrisikos bei optimaler Einstellung der mütterlichen HBV-Infektion. Dazu zählt, die Infektiosität der Mutter so gering wie möglich zu halten.

Eine Schwangerschaft gilt als Kontraindikation für eine Interferon-Therapie der chronischen Hepatitis B [Gitlin, 1997] [Previsani et al., 2002]. Allerdings stehen das Nukleosidanalogen Lamivudin und das Nukleotidanalogen Adefovir bei bestimmten Indikationen zur Verfügung. Die Indikationen umfassen die Progression der Hepatitis mit Gefährdung der Schwangeren und eine ausgeprägte Virämie. Dabei ist Lamivudin das Medikament der Wahl und Adefovir eine Alternative [Erhardt et al., 2005]. Erhardt et al. berichtet von einer Studie über hochvirämische Schwangere, die ab der 32. Schwangerschaftswoche bis zu einem Monat nach der Geburt mit Lamivudin therapiert wurden. Das Ergebnis wies eine Verbesserung der Transmissionrate und eine 21 prozentige Senkung (von 39% auf 18%) der HbsAg-Prävalenz unter den Kindern auf [Erhardt et al., 2005]. Das Neugeborene selber wird anschließend vorbeugend behandelt.

2.2.11 Prophylaxe

Neben der Einhaltung eines gewissen Hygienestandards im Gesundheitswesen ist ein weitaus bedeutenderer Faktor der sichere Schutz durch eine Impfung, die seit 1982 verfügbar ist. Da in der Bundesrepublik Deutschland keine Impfpflicht besteht, richtet sich die oberste Gesundheitsbehörde der Länder nach Empfehlungen der Ständigen Impfkommission am Robert Koch-Institut (STIKO) [STIKO, 2006]. Es wurde eine Impfstrategie entwickelt, mit

dem langfristigen Ziel einer Hepatitis B Eradikation. Seit 1995 empfiehlt die STIKO in ihrem Impfkalender eine generelle Impfung zum Schutz vor Hepatitis B im Säuglings-, Kinder- und Jugendalter [RKI, 2005H]. Zur näheren Erläuterung der Hepatitis B-Impfempfehlung der STIKO siehe **Tabelle 24**.

Tabelle 24: Hepatitis B Impfstrategien [RKI, 2005H]	
1. Kinderimpfung:	Grundimmunisierung vier Injektion im Abstand von 4 Wochen, bzw. 6 Monaten
2. Jugendlichenimpfung:	zwischen dem 11.-18. Lebensjahr
3. Risikogruppen-Impfung:	Arbeitsmed. Indikation: Med. Personal (BG-Empfehlung; Biostoff-Verordnung) Gefährdete Arbeitnehmer allgemein (EU-Direktive) Med. Indikation (Dialysepatienten, Hämophile, u.a.) Reisende

Seit 1994 gewähren die Mutterschaftsrichtlinien im Rahmen der Schwangerenvorsorge eine weitere Sicherheit für Schwangere und deren Nachwuchs durch Untersuchungen des mütterlichen Bluts auf den Hepatitis B-Virus zum Ende der Schwangerschaft, möglichst nach der 32. Schwangerschaftswoche. Wenn schon vor der 32. Schwangerschaftswoche bei einer Schwangeren das erhöhte Risiko für eine Hepatitis B-Neuinfektion durch einen HBsAg-positiven Partner oder Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe u.a. besteht, so hat die Schwangere die Möglichkeit, eine aktive Immunisierung mit gentechnisch hergestellten HBsAg durchführen zu lassen. Eine aktive Immunisierung gegen Hepatitis B in der Frühschwangerschaft bleibt laut Levy et al. ohne Folgen für den Fetus oder Embryo [Levy et al., 1991].

Neugeborene von HBsAg-positiven Müttern sollten innerhalb von 12 Stunden nach der Geburt simultan zur ersten aktiven HBsAg-Impfung eine passive Immunisierung mit Hepatitis B-spezifischen Hyperimmunglobulinen (HBIG) als postexpositionelle Prophylaxe erhalten [Gitlin, 1997]. Danach erfolgt die Vervollständigung der Grundimmunisierung durch zwei weitere Impfungen und eine Verlaufskontrolle. Das passive-aktive Immunisierungsschema wird ausdrücklich von der STIKO empfohlen, um in 85 bis 90 Prozent der Fälle eine Neuinfektion des Kindes durch die HBsAg-positive Mutter zu vermeiden [RKI, 2005H] [Beasley et al., 1983] [WHO, 2000H] [Hill et al., 2002].

Bei einem unbekanntem HBV-Infektionsstatus der Mutter empfiehlt die STIKO eine sofortige aktive Immunisierung bei Risikoneugeborenen, die bis zu 7 Tage postnatal durch eine passive Immunisierung des Neugeborenen ergänzt werden kann [STIKO, 2006], wenn durch eine Nachtestung der Mutter deren Infektionsstatus geklärt werden konnte.

Im Gegensatz zur Risikoreduktion bei HIV durch eine elektive Sectio caesarea, besteht bei der Hepatitis B keine Empfehlung eine Sectio caesarea durchzuführen, um die perinatale Transmission zu reduzieren.

2.3 Röteln

2.3.1 Erreger

Der Erreger der Rötelerkrankung ist das hämagglutinierende, ätherempfindliche Röteln-(Rubella-)Virus. Es ist ein Einzelstrang-RNA-Virus aus der Familie der Togaviridae (Genus Rubivirus) mit nur einem Serotyp.

Das Virus besteht von innen nach außen aus einem mittig angeordnetem RNA-Knäuel, der geschützt wird von einem antigen-wirkenden Ikosaeder-Capsid. Das Nukleocapsid (der Komplex aus Nukleinsäure und Capsid) wird umgeben von einer weiten Hülle (Toga), unter der sich eine Membran (M-Protein) befindet. In der Lipidhülle befinden sich zwei Glykoproteine E1 und E2, sogenannte „spikes“, die zusammen mit dem Capsid, bestehend aus einem Coreprotein, für die Immunantwort verantwortlich sind. So spielen die E1-, E2a- und E2b-Strukturproteine für die Induktion der humoralen (hämagglutinierenden, hämolysierenden und neutralisierenden) Aktivitäten eine Rolle. Das Epitop des C-Proteins hingegen ist für die Induktion der zellulären CD4- und T-zellbedingten Immunantwort von Bedeutung [Ou et al., 1993]. Die Hämagglutininfähigkeit des E1-Strukturproteins ist nicht nur relevant für die Infektion der Wirtszelle, sondern auch für die Diagnostik der Erkrankung [RKI, 2003R].

Es sind 2 Clades mit sieben Genotypen und drei vorläufigen Röteln-Genotypen bekannt. Diese Differenzierung ermöglicht den Wildtyp vom Impftyp zu unterscheiden und die Verknüpfung zu Infektionsverläufen und Importinfektionen herzustellen [Enders, 2005].

2.3.2 Vorkommen & Epidemiologie

2.3.2.1 Weltweit

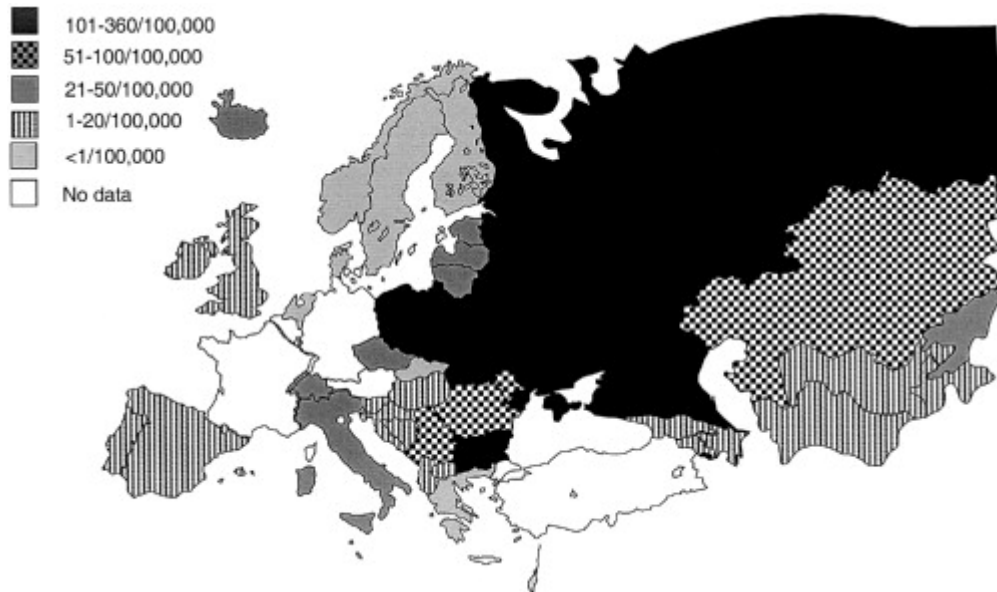
Das Rötelnvirus ist weltweit endemisch verbreitet. Es tritt zu bestimmten Jahreszeiten (moderate Temperaturen im Frühling und Herbst) bevorzugt auf. Neben sporadisch auftretenden Einzelfällen kommt es alle paar Jahre (4-6-8 Jahre) durch eine entsprechende Anzahl heranwachsender, nicht-geimpfter Menschen zu epidemischen Häufungen. In einer nicht-geimpften rötelnempfänglichen Population tritt die typische Kinderkrankheit in 80-90 Prozent der Fälle in den Industrieländern zwischen dem 3. und 10. Lebensjahr und in den Entwicklungsländern zwischen dem 2. und 8. Lebensjahr auf [WHO, 2000R]. Die restlichen 10-20 Prozent erreichen das Erwachsenenalter ohne entsprechende Immunität und können jederzeit erkranken.

Weltweit erkranken jährlich mehr als 300.000 Menschen an dem Rötelnvirus. Im Jahr 2005 waren davon besonders die Europäische Region der WHO mit 206.359 gemeldeten Rötelnfällen und die Westpazifische Region mit 28.659 Fällen betroffen. Im Jahr 2005 wurde die Inzidenzliste der gemeldeten Rötelnfälle, aufgestellt von der WHO, von der Russischen Föderation (144.985 Fälle), China (25.446 Fälle) und der Ukraine (22.248 Fälle) angeführt [WHO, 2006R]. Weniger dicht gefolgt von Jordanien (13.879 Fälle), Bangladesch (9.229 Fälle), Kasachstan (8.783 Fälle) und Polen (7.946 Fälle).

2.3.2.2 Europa – Deutschland

Die Europäische Region der WHO umfasst 52 Mitgliedsländer mit einer Gesamtpopulation von ungefähr 876 Millionen Menschen [CDC, 2005R]. Die WHO teilt die Europäische Region in drei übersichtlichere Teilregionen (Westeuropäische Staaten mit Israel und Zypern; Staaten Mittel- und Osteuropas einschließlich der Türkei; Länder der ehem. Sowjetunion, nun neue unabhängige Staaten), wie bereits beschrieben im HIV-Text.

Ein bemerkenswerter Rückgang der gemeldeten Rötelnfallzahlen findet seit 1999 in der Europäischen Region (von 804.567 Fälle auf 206.359) und vor allem in Westeuropa (von über 60.000 Fälle auf ungefähr 6.000) statt [RKI, 2004R]. Es gibt weiterhin Länder innerhalb der Teilregionen, die den Impfschutz gegen Röteln noch nicht als Standard eingeführt haben. Als Folge dessen sind in diesen Ländern erhöhte Fallzahlen zu verzeichnen. Dazu gehören insbesondere die Russische Föderation, Rumänien und die Türkei. Im Jahr 2003 wurden insgesamt 304.320 Rötelnfälle gemeldet, von denen sich 41 Prozent (125.187 Fälle) in der Russischen Föderation und weitere 40 Prozent (120.377 Fälle) in Rumänien ereigneten [CDC, 2005R]. Siehe in **Grafik 8** die, über 5 Jahre (1996-2000) gemittelte Rötelninzidenz der Europäischen Region (WHO).



Grafik 8: Die mittlere 5-Jahres-Rötelninzidenz (1996-2000) der Europäischen Region (WHO)
[Spika et al., 2003]

Im

Gegensatz dazu existiert in Deutschland eine Empfehlung der STIKO bezüglich der Rötelnimpfung. Sie wurde 1974 in die Impfempfehlung für die Bundesrepublik Deutschland aufgenommen, seit 1980 als Kombination mit Masern und Mumps (MMR-Vakzine). Erst nach der Wiedervereinigung übernahmen die neuen Bundesländer die Impfempfehlung inklusive der Rötelnimpfung, aus diesem Grund bestand in Deutschland zunächst ein regionales Gefälle. Mit Einführung der MMR-Vakzine in den neuen Bundesländern sank die Anzahl der erfassten Rötelerkrankungen innerhalb von 11 Jahren (1989-2000) signifikant (560 Rötelerkrankungen im Jahr 1989 auf 2,5 Erkrankungen im Jahr 2000 pro 100.000 Einwohner) [RKI, 2004R].

Die akute Rötelerkrankung ist, mit Ausnahme des CRS (koninatales Röteln Syndrom), laut Infektionsschutzgesetz (IfSG) nicht meldepflichtig. In den neuen Bundesländern erfolgte unabhängig von der Meldepflicht des IfSG eine Seroprävalenzstudie, die die regionalen Unterschiede verdeutlichte. Da in den alten Bundesländern keine gesonderte Erfassung stattfindet, ist eine vollständige Meldung auftretender Rötelnfälle selten möglich.

2.3.2.3 Risikogruppen

Generell als Risikogruppe zählt der Teil der Bevölkerung ohne entsprechenden, eventuell nicht wirksamen Impfschutz oder ohne durchgemachte Infektion mit nachfolgender Immunität. Dabei handelt es sich überwiegend um Kinder, die bisher weder geimpft wurden noch direkten Kontakt mit dem Erreger hatten. In dieser Risikogruppe besteht die größte Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Erregerübertragung. 80-90 Prozent der Infektionen finden im Kindesalter zwischen dem 6. bis 12. Lebensjahr statt, selten mit Manifestation schwerer Komplikationen. Weitaus bedeutender ist der Teil der nicht-geimpften und rötelnempfindlichen Erwachsenen zwischen 14 und 49 Jahren. Dieser Populationsanteil stellt die Immunitätslücke dar, die durch eine fehlende oder ausbleibende Bildung von Rötelnantikörpern definiert wird. Hier gibt es eine spezielle Risikogruppe, die mit einem größeren Risiko bezüglich weitreichender Folgen behaftet ist. Dabei handelt es sich um Frauen im reproduktionsfähigen Alter. Bei einer Seroprävalenzstudie in Deutschland wurde immerhin zwischen den 18- bis 30-jährigen Frauen ein rötelnempfindlicher Status von 52.000 bis 194.000 (0,8 bis 3 Prozent) betroffenen Frauen nachgewiesen und dies trotz Impfempfehlung der STIKO [RKI, 2003R] [Enders, 2005].

2.3.2.4 Schwangere Patientinnen

Üblicherweise ist eine Infektion mit dem Rötelnvirus eine harmlose Kinderkrankheit, die aber, in einer Schwangerschaft erworben, zu einer ernsthaften Bedrohung für das ungeborene Kind werden kann. Im Gegensatz zu Ländern wie Finnland, Schweden und den USA, in denen die Elimination der konnatalen Rötelninfektion nahezu erfolgreich umgesetzt werden konnte, treten weltweit, besonders in Entwicklungsländer mit schlechter medizinischer Versorgung und Prävention, immer noch jährlich mehr als 100.000 Fälle des kongenitalen Rötelsyndrom (Congenital Rubella Syndrom, CRS) auf [WHO, 2000R] [Robertson et al., 2003]. In den Jahren 2001 (21 Fälle), 2002 (14 Fälle), 2003 (12 Fälle) und 2004 (17 Fälle) wurden in der Europäischen Region insgesamt 64 Fälle des kongenitalen Rötelsyndrom gemeldet. Auch hier ereignete sich die Mehrzahl der (gemeldeten) CRS-Fälle in der Russischen Föderation und Rumänien [WHO Europa, 2005]. Dabei wurden 32 Prozent (15 CRS-Fälle) aus der Russischen Föderation und 36 Prozent (17 CRS-Fälle) aus Rumänien gemeldet [CDC, 2005R] [Rafila et al., 2004]. Durch die Unvollständigkeit der Datenerhebung in den verschiedenen Ländern liegt vermutlich eine hohe Dunkelziffer vor.

Aber auch in Deutschland gibt es weiterhin empfängliche Erwachsene, im Besonderen seronegative Frauen im gebärfähigen Alter [RKI, 35/2004R]. Hier erweist sich die Immunitätslücke als groß genug, um einzelne, aber auch epidemische Rötelnfälle unter schwangeren oder reproduktionsfähigen Frauen ermöglichen zu können. Laut Infektionsschutzgesetzes (gemäß §7 (3) IfSG) ist das konnatale Rötelsyndrom (CRS) nicht namentlich meldepflichtig. In den Jahren 1995/1996 (104 Fälle), 1999 (4 Fälle), 2000 (5 Fälle), 2001 (1 Fall), 2002 (1 Fall), 2003/2004 (4 Fälle) und 2005 (9 Fälle) wurden alleine in Deutschland, allerdings mit signifikant abnehmendem Trend, insgesamt 128 Fälle des kongenitalen Rötelsyndrom gemeldet [RKI, 2003R] [Enders, 2005]. Auch hier wird eine erhebliche Untererfassung vermutet, da erst später erkennbare Symptome des kongenitalen Rötelsyndroms (z.B. Hördefekt) nicht mehr mit einer mütterlichen Rötelninfektion während der Schwangerschaft in Bezug gebracht werden.

Um eine akute Rötelninfektion inklusive der Bedrohung für das ungeborene Kind in der Schwangerschaft zu vermeiden, dient die Bestimmung der rötelnspezifischen Antikörper vorzugsweise vor der Schwangerschaft oder eine Testung während der Schwangerschaft entsprechend der Mutterschaftsrichtlinien zur Schwangerenvorsorge. Eine Studie, von Enders et al. geleitet, stuft 543 von 21.248 untersuchten Graviden trotz allem als rötelnempfindlich

ein. Die ermittelte Seronegativrate unter den Schwangeren ergab weniger als 3 Prozent, ähnlich der der Frauen im reproduktionsfähigen Alter [Enders, 2005]. Auch nach einer retrospektiven Datenerhebung der Geburtenprotokolleintragen von 4.174 Geburten in dem Zeitraum von 1996 bis 1998 in der Geburtshilfe und der Kinderklinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin durch Parasher et al., fand sich in 91 Prozent (3.806) der Protokollen entsprechende Dokumentationen über den Rötelnstatus der Entbindenden. Demzufolge verfügten ungefähr 90 Prozent (3.405 Frauen) der entbindenden Frauen über einen ausreichenden Röteltiter und bei ungefähr 5 Prozent (205 Frauen) fehlte die Rötelnimmunität komplett. In weiteren 5 Prozent (196 Frauen) war der Rötelnstatus zur Zeit der Entbindung nicht bekannt [Parasher et al., 2001]. Auch das RKI bestätigt in einem Situationsbericht wichtiger Infektionskrankheiten die hohe Zahl positiver Rötelntest unter Schwangeren [RKI, 35/2004R]. Die Studien weisen auf die wenig in Anspruch genommene, aber zustehende Schwangerenvorsorge hin. Des Weiteren bestätigen sie ein vorliegendes Risiko, dem sich Frauen im gebärfähigen Alter und deren möglicher Nachwuchs, aussetzen.

2.3.3 Reservoir

Das Rötelnvirus ist außerhalb des Körpers nicht lange beständig und hat ein enges Wirtsspektrum. Dabei sucht sich das Rötelnvirus den Menschen als einzigen, natürlichen Wirt [RKI, 2003R]. Ein wichtiges Reservoir für die Zirkulation des Rötelnvirus stellt der Teil der Bevölkerung, der seronegativ durch Impfversagen oder fehlenden Infektionsschutz und somit weiterhin rötelnempfindlich ist. 5 bis 13 Prozent der Männer zwischen 18 und 30 Jahren stellen das potentielle Reservoir durch Rötelnempfindlichkeit. Das infektiöse Rötelnvirus kommt zellfrei oder mit Zellen (Lymphozyten, weiße Blutkörperchen) aus Speichel, Blut, Urin, Fäces und Konjunktivalsekret, sowie bei Arthralgien auch in der Synovialflüssigkeit assoziiert vor [Edlich et al., 2005] [Chantler et al., 1982].

2.3.4 Infektionsweg

Die Übertragung des Rötelnvirus erfolgt durch Schmierinfektion oder typischerweise aerogen durch Tröpfcheninfektion bei Kontakt von einem Wirtsorganismus auf einen rötelnempfindlichen Organismus. Das Virus bevorzugt als Eintrittspforte die Schleimhaut des oberen Respirationstraktes. Dort nutzt es seine Fähigkeit in lebende Zellen einzudringen und deren Stoffwechselapparat zur eigenen Replikation und zur Vermehrung zu verwenden. Danach bleibt die Infektion nicht auf die Eintrittspforte beschränkt, sondern breitet sich von dort weiter aus, vornehmlich über den Lymph- und Blutweg. Das führt zu einer ausgeprägten Virämie mit unterschiedlicher Organmanifestation (Haut, Schleimhaut des Respirations- und Urogenitaltraktes, Gelenk-Synovialgewebe, perivaskuläres Hirngewebe, Plazenta). In einem gesunden und immunkompetenten Organismus erfolgt die Elimination des Rötelnvirus aus dem Körper, gefolgt von einer lebenslangen Immunität gegen diesen Erreger.

2.3.4.1 Vertikale Transmission

In Deutschland tritt in vermeidbar hoher Zahl das kongenitale Röteln Syndrom auf, das auf einer kongenitalen Rötelninfektion (CRI) während einer Schwangerschaft basiert. Grundsätzlich verläuft eine postnatal erworbene Rötelninfektion mild oder sogar asymptomatisch, selten mit Komplikationen. Dies gestaltet sich jedoch anders bei einer in der Schwangerschaft erworbenen Rötelnstinfektion. Bei einer Rötelnvirämie im mütterlichen Organismus besteht die Möglichkeit der diaplazentaren Übertragung auf das ungeborene Kind. Das Virus nimmt den Weg über die plazentaren Blutgefäße. Es gelangt über das

mütterliche Kapillarendothel und Chorionepithel in den fetalen Kreislauf des immunologisch unausgereiften Organismus des Kindes. Dort verhält sich das Rötelnvirus ähnlich wie in dem Organismus der Mutter und breitet sich während der Virämie aus. Es gelangt auf diese Weise an alle rötelnempfindlichen Organe. Das Rubellavirus besitzt die Fähigkeit in viralen Zellanhäufungen in bestimmten Organen des immuninkompetenten Organismus sogar bis nach der Geburt zu persistieren. Diese Art der vertikalen Infektion auf das Kind kann grundsätzlich zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft erfolgen. Der Infektionszeitpunkt hat jedoch Einfluss auf die weitere Prognose für das ungeborene Kind. Je früher der Infektionszeitpunkt, desto schwerwiegender ist der Folgeschaden für das Kind. Findet die Infektion des mütterlichen Organismus innerhalb der ersten Schwangerschaftswochen statt, so gibt die Schwangere die Infektion mit einer hohen Wahrscheinlichkeit diaplazentar weiter [NHMRC, 2003] [Enders, 2005]. In einer Studie von Miller et al. wurden 1982 über 1.000 Frauen mit bestätigter Rötelnreinfektion in der Schwangerschaft untersucht. Hierbei wurde eine Transmissionsrate von über 80 Prozent innerhalb der ersten 12 Schwangerschaftswochen und 54 Prozent innerhalb der 13. bis 14. Schwangerschaftswochen ermittelt. Zum Ende des zweiten Trimenons fiel die Transmissionsrate auf 25 Prozent ab [Miller et al., 1982], laut einer skandinavischen Studie von Grillner et al. sogar auf 17 Prozent [Grillner et al., 1983]. Die Transmissionsrate nimmt zum Ende der Schwangerschaft wieder deutlich zu. In **Tabelle 25** erfolgt eine Auflistung der Risiken einer kongenitalen Rötelninfektion durch vertikale Transmission in Abhängigkeit zu den verschiedenen Schwangerschaftswochen.

Tabelle 25: Risiko einer kongenitalen Rötelninfektion durch vertikale Transmission [Miller et al., 1982] [Grillner et al., 1983]	
➤ 1.-11. SSW	> 90% - 70%
➤ 12.-17. SSW	54%
➤ 18.-38. SSW	17% - 35%
➤ Ende der SS	90%

Weiterhin besteht ein vertikales Transmissionsrisiko nach Reinfektion der Mutter [Aboudy et al., 1997]. Die mütterliche Reinfektion kann trotz früher natürlich durchgemachter Rötelninfektion oder aber erworbener Impfmunität, sogar in Anwesenheit von rötelnspezifischen Antikörpern stattfinden. In 112 Fällen bestätigter kongenitaler Rötelsyndrome in einem 22-jährigen Zeitraum zwischen 1982 und 2004, ermittelte das Labor von Dr. M. Enders bei 22 Prozent (25 Fälle; 15 Fälle bestätigt, 8 Fälle fraglich) der untersuchten Proben eine Rötelnreinfektion in der Gravidität trotz Impfung vor Schwangerschaftsbeginn [Enders, 2005]. In dem Fall einer maternalen Reinfektion ist die fetale Infektion seltener kombiniert mit einem kongenitalen Rötelsyndrom als vergleichsweise bei einer mütterlichen Rötelnreinfektion in der Schwangerschaft [Watson et al., 1998].

2.3.4.2 Perinatale Transmission

Die Transmissionsrate von dem mütterlichen Organismus auf das Kind mit Gefahr einer kongenitalen Rötelninfektion steigt im perinatalen Zeitraum noch einmal signifikant an [Miller et al., 1982]. Die perinatal übertragene Rötelninfektion führt zu neonatalen und

frühpostnatalen Rötelerkrankungen des Neugeborenen, ohne ein besonders erhöhtes Risiko Komplikationen zu entwickeln.

2.3.4.3 Postnatale Transmission

Eine nosokomiale Virusinfektion durch medizinisches Personal auf Patienten und umgekehrt ist durchaus möglich. Eine postnatale Infektion kann auch durch infizierte Patienten, Kleinkinder (wichtig bei Mehrgebärenden), Erwachsene, sowie pränatal infizierte Kinder, die bis zu zwei Jahre nach der Geburt noch kontagiös sind, genauso wie durch Erwachsene mit möglicher Reinfektion stattfinden.

2.3.5 Inkubation

Die Zeit zwischen Ansteckung nach Virusexposition bis zu den ersten Krankheitssymptomen beträgt durchschnittlich 15 bis 17 Tage, kann aber auch in einem Zeitfenster von 12 bis 21 Tagen liegen [RKI, 2003R] [Watson et al., 1998] [Frieze et al., 1998].

2.3.6 Infektiosität

Ungefähr eine Woche (7-9 Tage) nach Exposition mit dem Rötelnvirus und anschließender viraler Replikation setzt die Virämie für insgesamt 5 bis 7 Tage ein. Die höchste virale Konzentration tritt wenige Tage später nach der Ansteckung, zwischen dem 10. und 12. Tag, auf. Dabei kommt das Virus entweder frei oder an Lymphozyten gebunden, im Blut vor. Mit Einsetzen der humoralen und zellulären Immunabwehr endet die Virämie. Zeitgleich mit der akuten Phase der Virämie, zwischen dem 10. bis 12. Tag nach Ansteckung, beginnt die Virusausscheidung aus dem Rachen. Die Infektiosität ist zunächst in der akuten Phase der Infektion durch die hohe, virale Replikationsrate und die fehlende lokale IgA-Antikörperbildung, stark ausgeprägt. Die Ausscheidung der viralen Partikel endet erst wenige Tage bis zu einer Woche nach Beginn der ersten Symptome (Exanthem) mit Einsetzen der Produktion lokaler Antikörper [RKI, 2003R]. Der Manifestationsindex beträgt nur ungefähr 30 Prozent, bei engem Kontakt bis zu 70 Prozent.

2.3.7 Klinik der postnatalen Rötelninfektion

Vor Einführung einer Vakzine war die Rötelerkrankung eine typische Kinderkrankheit. Die Infektion im Kindesalter verläuft in über der Hälfte der Fälle symptomarm bis klinisch inapparent. Das erste klinische Manifestationszeichen einer Rötelninfektion, nach zweiwöchiger Inkubationszeit (16 bis 20 Tage nach der Ansteckung), ist oft ein kurzfristiges Exanthem, das hinter den Ohren beginnt und sich auf Brust, Bauch und Extremitäten weiter ausdehnt [Jia-Yee et al., 2000]. Das typische Blutbild und die krankheitstypischen indolenten postaurikulären, subokzipitalen und zervikalen Lymphknotenschwellungen überdauern oft das Exanthem. Dies kann begleitet sein von bis zu zwei Tagen andauernden katarrhalischen Erstsymptomen und einer subfebrilen Temperaturerhöhung. Bei der akuten postnatalen Rötelninfektion können vorübergehende Komplikationen wie Polyarthritiden, Polyarthralgien und rheumatische Beschwerden, gehäuft bei jugendlichen Frauen, auftreten. Äußerst selten hingegen treten Komplikationen wie thrombozytopenische Purpura bei Kindern (1: 3.000) und Mengingoenzephalitiden bei jugendlichen Erwachsenen (1: 6.000) auf, die sich dann aber häufig ohne Therapie wieder zurückbilden [Watson et al., 1998]. Siehe eine Zusammenfassung der postnatalen Röteln-Klinik und deren unterschiedlichen Infektionsmanifestationen in der **Tabelle 26**.

Tabelle 26: Postnatale Röteln-Klinik [Jia-Yee et al., 2000] [Watson et al., 1998] [von Harnack et al., 1997]	
=> >50 Prozent inapparente Infektion	
=> klinisch manifeste Infektion:	makulopapulöses Exanthem Lymphknotenschwellung Subfebrile Temperatur Halsschmerzen
=> Komplikationen:	Arthralgien Thrombozytopenische Purpura (1 : 3.000) Postinfektiöse Enzephalitis (1: 6.000) Progressive Röteln-Panenzephalitis (sehr selten)

2.3.8 Klinik der pränatalen Rötelninfektion

Eine kongenitale Rötelninfektion des Kindes innerhalb der ersten vier Schwangerschaftsmonate resultiert häufig in Defekten, die zu Spontanaborten, Frühgeburten, Organmissbildungen, zum kongenitalen Rötelsyndrom und zu therapeutischen Schwangerschaftsabbrüchen führen können [WHO Europa, 2005]. Dies beruht auf dem teratogenen Effekt des Rötelnvirus auf menschliche Zellen, besonders in der empfindlichen Phase der fetalen Organentwicklung innerhalb der ersten 12 Gestationswochen. Eine Studie aus Stuttgart mit 61 schwangeren Frauen mit bestätigter Rötelninfektion ergab trotz maternaler Rötelninfektion um den Konzeptionszeitpunkt herum bis zu 10 Tage nach der letzten Menstruation, in 62 Prozent (bei 38 von 61 Schwangerschaften) der Fälle keine fetale Rötelninfektion und auch keine nachweisbaren fetalen Defekte [Enders et al., 1988]. Bei einer kongenitalen Rötelninfektion in der sensiblen Zeit der Organogenese innerhalb des ersten Trimenons hingegen entwickeln sich bei über 90 Prozent der infizierten kindlichen Organismen einzelne oder multiple Defekte, die eine hohe Abortrate, Frühgeburtlichkeit und eine erhöhte perinatale Mortalität nach sich ziehen [Jia-Yee et al., 2000] [Enders, 2005]. Nachfolgend nimmt das Risiko einer kongenitalen Rötelninfektion mit lebensbedrohlichen multiplen Defekten (z.B. Herzfehler) für das Kind signifikant ab. Bei einer prospektiven Untersuchung von Miller et al. führten kongenitale Rötelninfektionen in der 13.-16. Schwangerschaftswoche in 35 Prozent der infizierten Kinder zu Einzelmanifestationen, häufig in Form eines Hördefektes [Miller et al., 1982]. Das australische Immunisationshandbuch (NHMRC) weist bei einer kongenitalen Rötelninfektion in der 16. Schwangerschaftswoche einen bleibenden Schaden bei 10-20 Prozent der infizierten Feten aus [NHMRC, 2003]. M. Enders berichtet von fetaler Manifestation eines einzigen Defektes in 16 bis 18 Prozent der Fälle bei einer Infektion zwischen der 13. bis 20. Schwangerschaftswoche [Enders, 2005]. Bei einer kongenitalen Rötelninfektion nach der 17. Schwangerschaftswoche treten seltener kongenitale Defekte auf, werden aber weiterhin beobachtet [Jia-Yee et al., 2000]. **Tabelle 27** stellt das Verhältnis zwischen der jeweiligen Schwangerschaftswoche und dem Risiko, ein kongenitales Rötelsyndrom zu entwickeln, dar.

Tabelle 27: Risiko eines kongenitalen Rötelsyndroms
 [NHMRC, 2003] [Jia-Yee et al., 2000] [Enders, 2005]
 [Miller et al., 1982] [von Harnack et al., 1997]

➤ Konzeptionszeitpunkt	sehr selten
➤ 1.-11. SSW	> 90%
➤ 12.-17. SSW	10% - 35%
➤ 18.-38. SSW	17% - 35%

Mit dem kongenitalen Rötelsyndrom ist in 50 bis 70 Prozent der Fälle die von Gregg beschriebene klassische Trias mit Defekten am Herz (offener Ductus arteriosus, atrialer/ventrikulärer Septumdefekt u.a.), an den Augen (Katarakt, Glaukom, Chorioretinitis u.a.) und den Ohren (Innenohrtaubheit, sensoneurinale Hörschäden, u.a.) assoziiert. Zusätzlich kann intrauterin und postnatal eine Wachstumsretardierung auftreten, vermutlich durch hohe Konzentrationen an Interferon (inhibiert die Zellteilung) und viraler Anhäufung in den Epiphysen [Watson et al., 1998]. Mit dem erweiterten kongenitalen Rötelsyndrom können noch viele, unterschiedliche Symptome einhergehen. **Tabelle 28** stellt eine Zusammenfassung der möglichen Manifestationen kongenitaler Rötelninfektionen auf.

Tabelle 28: Manifestationen der kongenitalen Rötelninfektion
 [Watson et al., 1998] [von Harnack et al., 1997] [Frieze et al., 1998]

➤ **Greggsche Trias:**

1. Herzdefekte (offener Ductus arteriosus, Pulmonal-Aortenstenose)	50-80%
2. Augendefekte (Katarakt, Glaukom, Retinopathie)	50-55%
3. Hördefekte (sensoneurinal)	>60%

Weitere Manifestationen:

Neurologische Symptome (Mikrozephalus, Retardierung, u.a.)	40%
Viszerale Symptome (Heptosplenomegalie, Thrombozytopenie, u.a.)	45- 60%
Thrombozytopenische purpura	45%
Spätmanifestationen (endokrine Störungen, Hörschäden u.a.)	

Das Late-onset-Rubellasyndrom ist eine weitere Manifestation der kongenitalen Rötelninfektion mit einer ausgesprochen hohen Letalität (70%). Es verläuft in Kombination verschiedener Symptome, beginnt jedoch erst 4 bis 6 Monate nach der Geburt [Frieze et al., 1998]. In **Tabelle 29** erfolgt eine nähere Beschreibung des Late-onset Rötelsyndroms. Die Gesamtletalität des kongenitalen Rötelsyndroms beträgt 15 bis 20 Prozent [RKI, 2003R].

Tabelle 29: Late-onset Rötelsyndrom [Wieland, 2006] [Frieze et al., 1998]

- **Beginn zwischen dem 4.-6. Monat nach Entbindung**
- **Sehr hohe Letalität**
- **Symptome: Wachstumsstillstand, chronisches Exanthem, rekurrende Pneumonie, bakterielle Infektionen, IgG und IgA -Hypogammaglobulinämien, u.a.**
- **Spätmanifestationen: Diabetes mellitus, Progressive Röteln-Panenzephalitis**

2.3.9 Schwangerschaft und Röteln

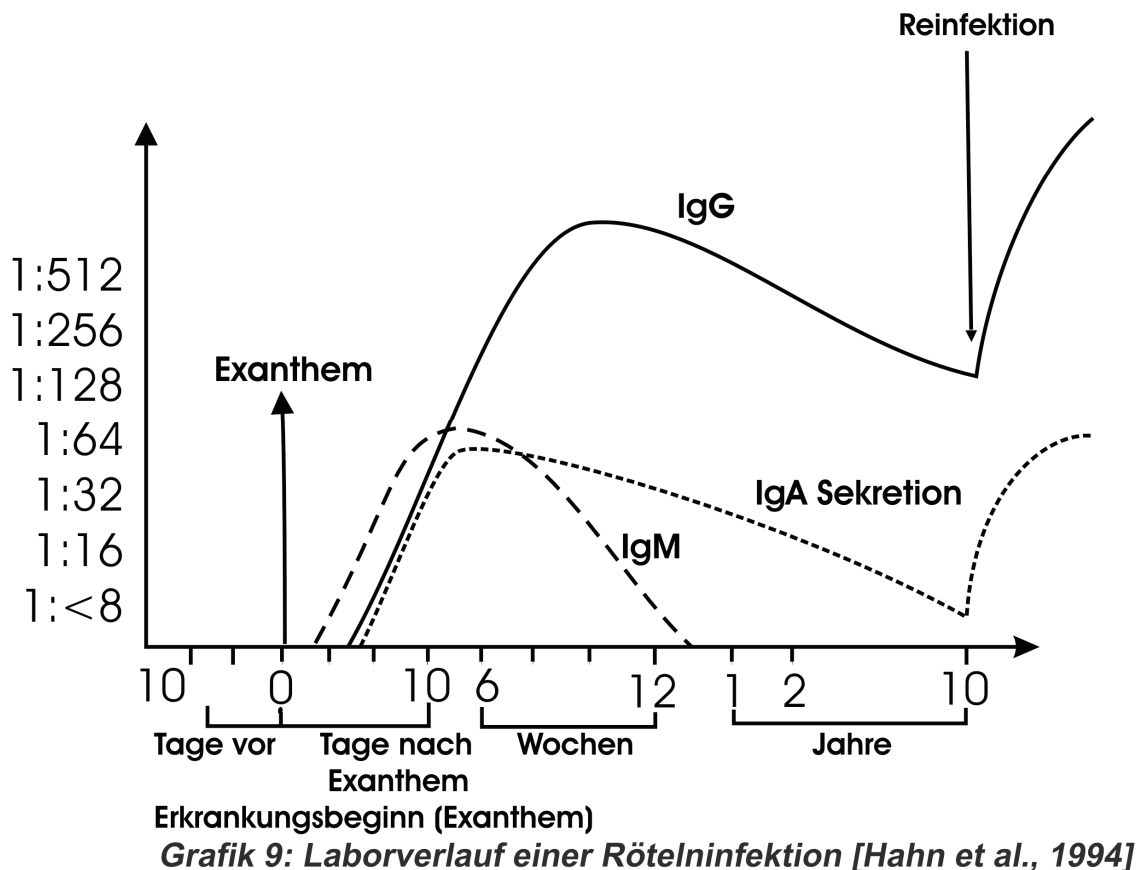
Bei einer akuten Erkrankung der Graviden durch das Rötelnvirus ähnelt der Krankheitsverlauf (Symptomen, Komplikationen und Prognose) der Frau dem einer Nicht-Schwangeren. Nach derzeitigen Erfahrungen kann eine Rötelninfektion in der Schwangerschaft hingegen gravierenden Einfluss auf den Schwangerschaftsverlauf (Abort, Totgeburt) und auf die Entwicklung des Kindes haben. Eine embryonale oder fetale Schädigung (Missbildungen) durch eine Rötelninfektion in der Schwangerschaft ist nachgewiesen [WHO Europa, 2005] [Jia-Yee et al., 2000] [Enders, 2005]. Das Risiko einer diaplazentaren Transmission ist unabhängig von dem klinischen Verlauf der maternalen Rötelninfektion. Eine klinisch unauffällige Rötelnkrankung der Mutter kann genauso zu einer kongenitalen Rötelninfektion führen wie eine klinisch manifeste Erkrankung. Von Bedeutung ist die Infektiosität der viralen Erreger und mit Beginn der Virämie besteht das Risiko einer vertikalen Übertragung für das Ungeborene.

Bei einer Rötelninfektion in den ersten Gestationswochen ist eine Unterbrechung der Schwangerschaft medizinisch vertretbar [Hahn et al., 1994].

2.3.10 Diagnostik

Unabhängig vom Zeitpunkt der Infektion, beginnt die Erkrankung mit der Ausbreitung des Virus und dessen Antigene über den Lymph- und Blutweg. Im Verlauf kommt es zur Bildung virusspezifischer Antikörper, deren Nachweis bereits in der 22. Gestationswoche gelingt. Parallel dazu erscheinen krankheitstypische Blutbildveränderungen, die im Labor untersucht werden können (siehe **Grafik 9**). Der klinische Verlauf richtet sich nach dem Zeitpunkt der Infektion (post- oder pränatal) und dem jeweiligen Immunstatus des Betroffenen. Das Auftreten rötelntypischer Symptome verläuft variabel. Eine klinische Verdachtsdiagnose kann durch verschiedene virusspezifische Nachweismethoden verifiziert werden. Dabei besteht die Möglichkeit das Virus direkt durch Isolierung, Züchtung und Identifizierung, dessen Virusprodukte (Antigene) oder die krankheitsspezifischen Produkte (Antikörper) nachzuweisen.

Die Virusisolierung ist aufwendig, nicht routinemäßig, deswegen kostenintensiver und wird nur bei bestimmten Indikationen eingesetzt (kongenitale Rötelninfektion). Der Nachweis der entstehenden rötelnspezifischen Produkte erfolgt auf serologischer Basis. Die einzelnen Methoden haben jeweils ihre Vor- und Nachteile, sind insgesamt einfacher in der Anwendung als die Virusisolierung und Anzüchtung, und in der klinischen Routine integriert. Es gibt verschiedene Testmethoden, die in der Virusserologie Anwendung finden, speziell in der Rötelnserologie dominieren der Hämagglutinations-Hemmungstest (HAH-Test; HAH; HHT; Hirst-Test) und der ELISA-Test (Enzyme-linked immuno-sorption assays) in der Standarddiagnostik [Hahn et al., 1994].



Grafik 9: Laborverlauf einer Rötelninfektion [Hahn et al., 1994]

2.3.10.1 Klinische Diagnostik

Hinweisend sind ein nicht-konfluierendes, sich ausbreitendes Exanthem und Lymphknotenschwellungen, allerdings ist durch die Vielzahl der krankheitsassoziierten Symptome, aber auch durch deren mögliches Ausbleiben, eine Diagnose nur aufgrund des klinischen Bildes nicht zuverlässig. Tatsächlich verlaufen bis zu 50 Prozent der Rötelninfektionen subklinisch [Watson et al., 1998] oder die Symptome treten erst zeitlich verzögert auf, wie die Hörschäden kongenital infizierter Kinder und können somit nicht erfasst werden. Arthralgische Beschwerden können nicht nur von einer Rötelninfektion herrühren, sondern auch durch eine Infektion mit dem Parvovirus B19. Des Weiteren kann das krankheitstypische Exanthem auch hervorgerufen werden durch andere Erreger. Eine vergleichbare Klinik mit typischer Hautveränderung ist ebenso zu finden bei Ansteckung durch ein Parvovirus (Erythema infectiosum), Adenovirus und Enterovirus, sowie einer allergischen Reaktion (Arzneimittlexanthem) [Hahn et al., 1994]. Zur Bestätigung möglicher Verdachtsfälle kann das klinische Bild wegweisend sein. Es bedarf jedoch weiterer serologischer Abklärung, besonders im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft [Best et al., 2002].

2.3.10.2 Serologische Diagnostik

Die serologische Diagnostik ist indiziert bei Rötelnverdacht in einer Schwangerschaft, kongenital erworbenen Röteln und einem Immunitätsnachweis vor Eintritt einer Gravidität. Der normale Impfverlauf wird routinemäßig nicht serologisch festgehalten.

Nach Exposition mit dem Virus erscheinen im Blutbild des Rötelninfizierten Veränderungen in Form von einer Leukopenie mit Lymphozytose, Plasmazellvermehrung und atypischen Lymphozyten, aber auch ein Anstieg verschiedener krankheitstypischer Produkte. Die

serologische Diagnose einer akuten Rötelninfektion wird routinemäßig über den Nachweis virusspezifischer IgM-Antikörper gestellt. Dabei können persistierende IgM-Antikörper und eine Kreuzreaktion mit anderen Viruserregern (Parvovirus B19) oder Rheumafaktoren den Nachweis erschweren. Um diese Störanfälligkeit der Standardtestmethoden (HAH, IgG/IgM-ELISA) zu umgehen, können weitere Testmethoden (μ -capture assay, Aviditäts-Testung des rötelnspezifischen IgG-Antikörpers, Immunoblot) zur genaueren Absicherung der Verdachtsdiagnose erfolgen [RKI, 2003R]. **Tabelle 30** gibt eine Zusammenfassung der typischen HAH- und ELISA-Testergebnisse.

Tabelle 30: HAHT und ELISA-Testmethoden und deren Auswertungen [RKI, 2003R]	
Testmethode	Auswertung
HAHT (Hämagglutinations-Hemmtest)	• Routinediagnostik • Norm: 1:<8
Röteln-IgG-ELISA	• Norm: negativ
Röteln-IgM-ELISA	• Norm: negativ

Der Hämagglutinations-Hemmungstest (Erstbeschreiber Hirst) ist die Standardmethode zur Bestimmung der rötelnviruspezifischen IgG- und IgM-Antikörper. Der Test ist störanfällig gegenüber unspezifischen Inhibitoren aus dem Patientenserum. Die jahrelang persistierenden, virusspezifischen Antikörper lassen hier eine Aussage über die Immunitätslage des Einzelnen zu. Der Test kann auch genutzt werden, um eine frische Rötelninfektion festzustellen, dann bedarf es jedoch noch einer weiteren Testung in der zweiten Krankheitswoche, um einen Titerverlauf festhalten zu können. Bei einem erstmaligen virusspezifischen Antikörpernachweis oder bei Feststellung eines mindestens vierfachen Titeranstieges zwischen den Blutabnahmen ist von einer frischen Rötelninfektion auszugehen. Die Titer können zwischen 1:16 und 256 liegen, bei einer akuten Infektion sogar bis auf 1:1024 steigen. Nach einer Impfung liegt der Titer grundsätzlich in einem niedrigeren Bereich und sinkt auch schneller wieder ab als nach einer natürlich durchgestandenen Infektion. Siehe in **Tabelle 31** die diagnostischen Auswertungen der Testergebnisse alter Rötelninfektionen oder Impfungen mittels HAH-Test.

Die Immunität des ausgereiften, erwachsenen Organismus beruht auf Antikörpern der Klasse IgG und IgA. Zum Nachweis der Immunität dient sowohl der HAH-Test als auch der ELISA-Test. Der indirekte IgG-ELISA-Test weist den virusspezifischen IgG-Antikörper-Anteil bei einem erhöhten Titer im HAH-Test nach. Bei Titern unter 1:16 dient der IgG-ELISA-Test als Nachweis für eine bestehende Rötelnimmunität.

Tabelle 31: Interpretation der HAH-Testergebnisse [RKI, 2003R]	
➤ 1:<8	kein ausreichender Impfschutz, Grundimmunisierung empfohlen
➤ 1: 8-16	fraglicher Impfschutz, Auffrischung empfohlen, besonders bei Frauen im reproduktionsfähigen Alter, falls IgG-ELISA positiv
➤	ist Immunität anzunehmen
➤ 1:32	ausreichender Impfschutz

Der indirekte IgM-ELISA-Test wird auch als Nachweismethode einer frischen Rötelninfektion eingesetzt. Die virusspezifische IgM-Antikörperproduktion findet bei mehr als 95 Prozent der infizierten Organismen auch bei asymptomatischer Klinik statt. Die rötelnspezifischen IgM-Antikörper lassen sich bis acht Wochen, selten auch länger nach Krankheitsbeginn nachweisen. Zur Unterscheidung einer frischen Rötelninfektion von einer persistierenden IgM-Antikörperproduktion nach einer Impfung oder natürlich durchgestandener Rötelninfektion, empfiehlt sich genauere anamnestische Abklärung.

Tabelle 32 fasst mögliche Testergebnisse einer frischen Rötelninfektion zusammen.

Tabelle 32: Frische Rötelninfektion [RKI, 2003R]

- **Vierfacher Titeranstieg im HAH-Test**
- **+/- IgM-ELISA positiv**
- **IgM-Antikörper (indirekter EIA, μ -Capture-EIA, EIA mit rekombinantem Antigen; Maximum nach 7-10 Tagen und verbleiben bis zu einem Monat nach Symptombeginn)**

Um genauere Aussagen über den Infektionszeitpunkt treffen zu können, werden die IgA-Antikörper aus dem Patientenserum nachgewiesen, sowie eine Bestimmung der IgG-Antikörper-Avidität mittels ELISA. Dadurch gelingt eine Differenzierung zwischen einer frischen Rötelninfektion von einer Reinfektion oder Impfung. Eine niedrige Avidität der IgG-Antikörper zeigt eine unmittelbare Rötelninfektion der letzten 4 Wochen an [RKI, 2003R].

2.3.10.3 Pränatale Diagnostik

Eine maternale Rötelninfektion kann zu jedem Zeitpunkt in der Schwangerschaft über die Plazenta an das ungeborene Kind weitergegeben werden. Das noch nicht vollständig ausgereifte Immunabwehrsystem im kindlichen Organismus führt zu einer partiellen Immuntoleranz des plazentagängigen Rötelnvirus. Das eingetretene Rötelnvirus kann aus dem Organismus nicht vollständig eliminiert werden, sondern persistiert in verschiedenen Organen bis nach der Geburt. Dabei sind die Viruspartikel besonders im Rachensekret, Urin, Kammerwasser und Gehirngewebe zu finden. Ab der 10. bis 13. Gestationswoche reagiert der kindliche Organismus auf die Virämie mit der Produktion rötelnspezifischer IgM-Antikörper. Darauf folgt ab der 16. Gestationswoche die Bildung virusspezifischer IgG-Antikörper und ab der 30. Gestationswoche die Sekretion von IgA-Antikörpern. Zur pränatalen Standarddiagnostik nach Verdacht auf kongenitaler Rötelninfektion wird sowohl der Antikörpernachweis als auch der direkte Virusnachweis eingesetzt [Friese et al., 1998]. Virusspezifische RNA und selbstgebildete IgM-Antikörper aus dem fetalen Blut können mittels empfindlicher Rötelntests ab der 22.-23. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden [Tang et al., 2003]. Mit der Polymerasekettenreaktion (PCR) gelingt der Nachweis des Rötelnvirus aus entnommenem Chorionzottenbiopsiematerial in der Frühschwangerschaft.

In **Tabelle 33** wird die pränatale Diagnostik der kongenitalen Rötelninfektion aufgelistet.

Tabelle 33: Pränatale Diagnostik der kongenitalen Rötelninfektion [RKI, 2003R]**Direkter Virusnachweis:**

- Chorionzotten 8.-16. SSW
- Fruchtwasser ab 23. SSW
- PCR und Virusanzucht

Indirekter Antikörperrnachweis:

Viruspezifische IgM-Antikörper aus Nabelschnurblut 20.-24. SSW

2.3.10.4. Postnatale Diagnostik

Spätestens bei der Geburt liegen im Serum des rötelninfizierten Kindes nachweisbare eigene IgM-Antikörper und hauptsächlich von der Mutter übertragene IgG-Antikörper vor. Die nach der Geburt weiterhin stattfindende IgM-Produktion des kindlichen Organismus dient als Indikator des Immunschadens. Die Höhe der IgM-Konzentration im Blut des Neugeborenen verhält sich in Abhängigkeit vom kongenitalen Rötelninfektionszeitpunkt. Je früher die kongenitale Rötelninfektion stattgefunden hat, desto höher ist die rötelnvirusspezifische IgM-Konzentration am Ende der Gravidität. Liegt der Verdacht eines kongenital rötelninfizierten Kindes vor, so ist die Antikörperstandarddiagnostik aus dem Blut des Neugeborenen indiziert. Dabei sollte das nicht-rötelnspezifische Gesamt-IgM und -IgG bestimmt werden, sowie ein IgM/IgG-ELISA zur Unterscheidung zwischen mütterlicher hämagglutinationshemmender IgG-Produktion und kindseigener IgM-Bildung (nicht plazentagängig) stattfinden. Bei einer Verdachtsbestätigung durch positive Testergebnisse im Hämagglutination-Hemmungstest und im ELISA, erfolgt der Nachweis rötelnspezifischer IgM-Antikörper. Zusätzlich sollte eine postpartale Virusisolierung aus einer Blut-, Urinprobe oder eines Rachenabstrichs mittels Züchtung in Zellkulturen mit einer anschließenden Amplifikation der viralen Nukleinsäuren mittels einer Polymerasekettenreaktion erfolgen.

Bei selten auftretenden, bis zu 4 Monaten verzögerten IgM-, IgA und IgG-Antikörperproduktionen ist anfangs nur der direkte Virusnachweis aus dem Rachensekret, Urin, Kammerwasser und Gehirngewebe möglich [Friese et al., 1998] [Hahn et al., 1994] [RKI, 2003R]. Siehe in **Tabelle 34** die postnatale Diagnostik der kongenitalen Rötelninfektion aufgeführt.

Tabelle 34: Postnatale Diagnostik der kongenitalen Rötelninfektion
[RKI, 2003R] [Friese et al., 1998] [Hahn et al., 1994]**Direkter Virusnachweis:**

- Rachensekret
- Urin
- Liquor mittels PCR
- Zellkultur

Indirekter Antikörperrnachweis:

Viruspezifische IgM-Antikörper

Virusspezifische IgG-Antikörper > 7 Monate, sonst maternal, da plazentagängig

In der Schwangerenvorsorge soll eine frühzeitige Röteldiagnostik die Gravide auf ein mögliches Risiko in der Schwangerschaft hinweisen und dem ungeborenen Kind eine sicherere Schwangerschaft gewährleisten. In dem Fall bedeutet ein HAH-Titer unter 1:8 einen seronegativen Rötelnstatus, das heißt die Frau ist empfänglich für das Rötelvirus und sollte ihrer Umgebung im eingetretenen Fall einer Schwangerschaft vermehrte Aufmerksamkeit zukommen lassen. Bei HAH-Titern von 1:8 oder 1:16 sollte der Immunstatus durch andere Nachweismethoden (ELISA) überprüft werden. HAH-Titer von 1:32 und höher stehen für Rötelnimmunität der Frau und zeigen eine sicherere Schwangerschaft bezüglich einer kongenitalen Rötelninfektion an [Mutterschaftsrichtlinien, 2003]. Allerdings sind die Ergebnisse in der Diagnostik nicht immer ganz eindeutig. Viele verschiedene Faktoren haben einen Einfluss auf die Reaktion und das Ergebnis der Nachweismethoden. Positive IgM-Antikörpertiter ohne Klinik, mit eventuell erhöhten IgG-Antikörpertitern, weisen nicht nur auf eine akute oder länger zurückliegende Rötelninfektion, sondern auch auf kürzliche oder länger zurückliegende Rötelnimpfungen hin. Es kommt auch vor, dass die IgM-Titer erhöht sind bei einer Reinfektion, nach einer Impfung oder bei persistierend hohen IgM-Titern nach einer Rötelninfektion. Subklinisch verlaufende Infektionserkrankungen mit anderen Erregern (Epstein-Barr-Virus, Cytomegalievirus u.a.) können zu einer Kreuzreaktion und einem falsch-positiven Ergebnis im Nachweis führen. Um diese Unsicherheit zu umgehen, werden weitere abklärende Untersuchungen empfohlen [Friese et al., 1998] [RKI, 2003R].

2.3.10.5 Diagnostische Lücke

Besondere Bedeutung kommt dem Zeitraum zwischen kongenitaler Infektion und dem ersten Zeitpunkt zu, an dem die IgM-Antikörperproduktion des Kindes nachweisbar ist. Dabei handelt es sich um mehr als drei Wochen, da die IgM-Antikörperproduktion vor der 21. Woche zu gering für einen eindeutigen Nachweis sein kann. Als Folge dessen erfolgt eine Untersuchung des kindlichen Blutes erst ab der 22. Woche, um falsch-negative Befunde zu vermeiden.

Die Länge der diagnostischen Lücke in der pränatalen Diagnostik ist bedeutend für Eltern, die eine Entscheidung zu fällen haben. Findet eine maternale Rötelninfektion innerhalb der ersten 12. Gestationswochen statt, so kann aufgrund der hohen Missbildungsrate bei einer kongenitalen Rötelninfektion ein Schwangerschaftsabbruch indiziert sein [RKI, 2003R].

2.3.11 Therapie

Im Allgemeinen besteht keine Therapieindikation bei einer akuten Rötelninfektion mit unkompliziertem Verlauf, allerdings kann interveniert werden bei einem symptomatischen und schwerwiegenden Verlauf. Um postinfektiöse Komplikationen und kongenitale Rötelninfektionen zu vermeiden, empfiehlt sich die frühzeitige Prävention durch eine Impfung.

2.3.11.1 Röteln-Therapie in der Schwangerschaft

Der Einsatz rötelnspezifischer Hyperimmunglobuline erfolgt bei Graviden in den ersten Schwangerschaftswochen mit seronegativem oder ungeklärtem Rötelnimmunstatus nach nachgewiesener oder vermuteter Rötelnexposition. Laut Mutterschutzrichtlinien ist der Einsatz der Röteln-Immunglobuline nur bis zu sieben Tage nach Rötelnkontakt, vor Einsetzen der Virämie, sinnvoll, um den größtmöglichen Schutz für das ungeborene Kind zu ermöglichen. Bei zeitgleicher Gabe mit der Virämie wird diese durch die Immunglobuline vermindert, der Ablauf der Infektion zeitlich, eventuell über die ersten kritischen 12 Schwangerschaftswochen hinausgezögert. Die Wirksamkeit der passiven Immunabwehr ist

jedoch nicht absolut sicher, es bleibt die Gefahr einer kongenitalen Rötelnembryopathie bestehen. Des Weiteren verläuft die maternale Rötelninfektion nach Immunglobulin-Gabe klinisch unauffällig und mit einer verzögerten IgM-Antikörperproduktion. Dieser Verlauf ist schwer von einer ausbleibenden Infektion zu differenzieren. Daher erscheinen wiederholte serologische Antikörperkontrollen im Abstand von 2 Wochen angebracht [Mutterschaftsrichtlinien, 2003]. Durch die serologischen Kontrollen kann das Ausbleiben einer maternalen Infektion, aber auch der Zeitpunkt der kongenitalen Rötelninfektion relativ genau definiert werden und somit mögliche Konsequenzen gezogen werden.

Im Falle einer Impfung, die in den Zeitraum der Konzeption oder der Frühschwangerschaft fällt, ist selten mit Komplikationen zu rechnen [Friese et al., 1998]. Dales et al. rät jedoch von einer Impfung in dieser Zeit ab [Dales, 1982]. Auch in den Mutterschaftsrichtlinien wird explizit von einer aktiven Rötelnschutzimpfung in der Schwangerschaft abgeraten.

2.3.12 Prävention

Mittlerweile wird von dem Erwerb einer Rötelnimmunität mittels natürlicher Durchseuchung abgeraten. Die beste Prävention besteht in einer Schutzimpfung, deren Impfstoff attenuierte Viren enthält. 1996 benutzten zunächst nur 36 Prozent der WHO-Länder (78 von 214 Ländern) die empfohlene Impfstrategie. 2002 setzten immerhin 58 Prozent (124 von 214 Ländern) die Empfehlung um. Wie sehr der Impfstoff zum Einsatz kommt ist abhängig von verschiedenen Faktoren (sozialer und ökonomischer Status, Kosten u.a.) des jeweiligen Landes. Dabei erfolgt ein 100-prozentiger Einsatz in Industrieländern, 71-prozentiger Einsatz in Ländern, die sich im ökonomischen Umbruch befinden und nur 48-prozentiger Nutzen in Entwicklungsländern [Robertson et al., 2003] [Spika et al., 2003].

Deutschland hat sich die Reduktion des kongenitalen Rötelsyndroms (CRS) auf <1 pro 100.000 Lebendgeburten bis 2010 zum Ziel gemacht [RKI, 2004R]. Es scheiterte bisher an der Akzeptanz der empfohlenen Impfungen. Die Schutzimpfung wird für alle Kinder zwischen dem 12. und 15. Lebensmonat von der STIKO als Kombinationsimpfung mit Masern und Mumps (MMR-Vakzine) empfohlen. Die erste Impfung mit MMR-Vakzine erreicht eine Impfquote von 80 bis 85 Prozent. Zur Schließung der Impflücke sollte eine zweite Impfung im 6. Lebensjahr erfolgen. Ab der zweiten MMR-Impfung lässt die Impfakzeptanz in der Bevölkerung vergleichsweise jedoch beträchtlich nach [RKI, 2003R]. Unabhängig vom Röteltiter folgt eine dritte Impfung vor der Menarche von Mädchen zwischen dem 10.-14. Lebensjahr, gewünscht wird eine Wiederholungsimpfung auch bei Jungen, um die allgemeine Immunitätslage gegenüber seronegativen Schwangeren zu erhöhen.

Siehe in **Tabelle 35** eine Zusammenfassung der Röteln-Prävention.

Tabelle 35: Röteln-Prävention [Mutterschaftsrichtlinien, 2003] [Friese et al., 1998]

- **Aktive Expositionsprophylaxe: aktive Schutzimpfung mit attenuierten Rötelnviren**
- **Postexpositionsprophylaxe: passive Immunisierung (Gabe von Hyperimmunglobulin innerhalb von 72 Stunden nach Rötelnexposition bei Gravidität – Schutz nicht sicher)**

3. Material und Methodik

3.1 Material

In der vorliegenden Studie wurden retrospektiv klinische Daten aus Akten von 945 Sterilitätspatientinnen und deren Ehepartnern, die sich in der Kinderwunschprechstunde der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf in dem Beobachtungszeitraum von 1989 bis 2001 vorstellten, gesichtet und ausgewertet. Von diesen Patientinnen wurden verschiedene Daten aus den Akten ermittelt. Dabei handelte es sich um den Namen der Patientin in verschlüsselter Form, um den Datenschutz zu gewährleisten, das Geburtsdatum, die serologischen Ergebnisse des HIV-, Hepatitis B- und Röteln-Screenings der Frau und den HIV-Status des Mannes mit den dazugehörigen Testmethoden, falls vorhanden, (sowie das angewandte Verfahren der assistierte Reproduktion) mit dem entsprechenden Behandlungsjahr.

Diesen ermittelten Informationen wurden Daten von 4.607 Patientinnen aus dem Patientengut der Frauenklinik des Universitätsklinikums Düsseldorf in dem Beobachtungszeitraum vom 01.01.2001 bis 01.03.2006 gegenübergestellt, die keine assistierte Reproduktionsmedizin in Anspruch nahmen, sondern deren serologische Daten im Mutterpass erst zum Zeitpunkt der Entbindung vorlagen und dokumentiert wurden. Bei diesen Patientinnen wurden ebenso Daten ermittelt. Hierbei handelte es sich um den Namen der Patientin, das Geburtsdatum und den entsprechenden Vermerk über das HIV-, Hepatitis B- und Röteln-Screening der Entbindenden. Die daraus gewonnenen Daten wurden miteinander in Bezug gesetzt.

3.2 Methodik

Serologische Untersuchungen auf das Vorliegen der Infektionsparameter von Hepatitis B (Hepatitis B-surface-Antigen) und Röteln (Röteln-Immunglobulin-Antikörper) bei der Patientin, sowie HIV (HIV-Antikörper) bei der Patientin und deren Ehemann sind Voraussetzung zur Durchführung reproduktionmedizinischer Therapien. Dabei handelt es sich um durch die Krankenkassen abrechenbare Leistungen, allerdings mit Eigenbeteiligung. Im Falle einer natürlich erzeugten Schwangerschaft fallen die Ermittlungen der Infektionsparameter in den Bereich der Schwangerenvorsorge und werden zu komplett von den Krankenkassen abrechenbaren Leistungen.

Es gibt viele verschiedene Testmethoden, die in der Virusserologie Anwendung finden. Speziell in den serologischen Untersuchungen auf die HIV-, Hepatitis B- und Rötelninfektionsparameter finden in der Studie folgende Methoden Anwendung:

1. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), Enzymimmunoassay (EIA)
2. Immunfluoreszenztest (IFT)
3. Radioimmunoassay (RIA)
4. Hämagglutinations-Hemmungstest (HAH-Test; HAH; HHT; HAHT) (Hirst-Test)
5. Hämolysen-in-Gel-Test (HIG)

Die Testmethoden beruhen auf der Reaktion zwischen Antigenen und den entsprechenden Antikörpern, die zur Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes führen. Dabei kann jeweils mindestens eine Komponente (Antigen oder Antikörper) gentechnologisch oder synthetisch produziert und wird testspezifisch hinzugefügt. Dies gewährleistet eine reproduzierbare Spezifität und erlaubt aussagekräftige und vergleichbare Ergebnisse.

3.2.1 HIV-Diagnostik

Die Standarddiagnostik zum Nachweis oder Ausschluss einer HIV-Infektion bei den Patientinnen und deren Ehemännern in dieser Studie ist der HIV-Antikörper-Suchtest

(ELISA) und der Antigen-Nachweis mittels Enzymimmunoassays (EIA). Es handelt sich dabei um quantitative immunologische Analyseverfahren mit Markierung von Antigenen oder Antikörpern durch die kovalente Bindung von Enzymen. Auch der Immunfluoreszenztest, eigentlich ein Bestätigungstest, fand Anwendung in der HIV-Diagnostik. Grundsätzlich folgt auf einen positiven HIV-Antikörper-Nachweis mittels ELISA oder EIA ein Bestätigungstest. Der sogenannte Enzym-gekoppelte Immunosorbentassay (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) ist eine empfindliche und spezifische Nachweismethode zur Bestimmung virusspezifischer Antikörper verschiedener Immunglobulinklassen. Dabei dient eine Trägersubstanz als Grundlage. An diese Trägersubstanz liegt entweder ein Labor-Virusantigen gebunden vor, das sich mit den homologen, korrespondierenden IgG- oder IgM-Antikörpern des Patientensерums verbindet, oder an die Trägersubstanz liegt ein μ -kettenspezifisches Antiserum gebunden vor, das nur das IgM aus dem Patientenserum bindet. Das Labor-Virusantigen bildet mit den vorhandenen Antikörpern aus dem Patientenserum nach einer gewissen Inkubationszeit einen Komplex, der wiederum in einem weiteren Schritt mit Anti-Antikörpern (Antiimmunglobulin) der Gruppe IgG oder IgM, die durch ein Enzym (enzym-linked) farbig markiert sind, in Kontakt gebracht wird. Im Photometer wird daraufhin eine Endanalyse des Immunkomplex-gebundenen Enzym-Substrat-Komplexes durchgeführt. Oder ein μ -kettenspezifisches Antiserum bindet das vorhandene IgM aus dem Patientenserum. Dieser Immunkomplex geht nun eine Reaktion mit dem IgM-homologen Labor-Antigen ein. An den neugebildeten Immunkomplex lagern sich in einem nachfolgenden Schritt enzym-markierte, virusspezifische Anti-Antikörper an. In dem letzten Schritt werden die Immunkomplex-gebundenen Markerenzyme photometrisch bestimmt. Falsch-positive Ergebnisse im ELISA-Test, oft im Zusammenhang mit anderen Erkrankungsbildern, machen einen Bestätigungstest (Immunblotting oder ein spezifischer Immunfluoreszenztest) zur sicheren Diagnose erforderlich. Der Immunblotting-Bestätigungstest wird jedoch im Rahmen der Studie nicht genannt [Hahn et al., 1994] [Burmester et al., 1998].

Der Enzymimmunoassay (EIA) wird zur Bestimmung der HIV-Antigene eingesetzt. Es handelt sich um eine empfindliche und spezifische Nachweismethode, die meist auf das Kapsidprotein p24 des HIVs im Serum oder Liquor des Patienten testet. Beim kompetitiven Enzymimmunoassay liegen in der Probe enzymmarkiertes Labor-Virusantigen und die zu bestimmende Blutprobe (unmarkiertes Patienten-HIV-Antigen) vor, die mit einer geringen, definierten Konzentration virusspezifischer Antikörper zur Einstellung eines Gleichgewichts inkubiert wird. Dabei konkurrieren die unmarkierten und enzymmarkierten Antigene um die Bindungsstellen der Antikörper. Abhängig von der Konzentration des unmarkierten Antigens in der Blutprobe ergibt sich die daraus resultierende Aktivität des zu messenden Enzyms: je mehr unmarkiertes Antigen in der Blutprobe vorliegt, desto weniger enzymmarkiertes Antigen liegt an die Antikörper gebunden vor und desto weniger Enzym steht nach Zugabe des spezifischen Substrats zur Verfügung, die entsprechende zur Messung führende Reaktion (enzymmarkierter Antigen-Antikörper-Komplex) zu katalysieren. Bei dem nichtkompetitiven Enzymimmunoassay nach dem Sandwich-Prinzip liegt an eine Trägersubstanz gebundene, virusspezifische Antikörper vor, die mit einer Blutprobe des Patienten (korrespondierendes HIV-Antigen) zur Bildung Antigen-Antikörper-Komplexe inkubiert wird. Im nächsten Schritt lagern sich an den neugebildeten Immunkomplex enzymmarkierte, virusspezifische Antikörper zur Bildung Antikörper-Antigen-Antikörper-Komplexe (Sandwich-Aufbau) an. Messbar ist nach Zugabe eines geeigneten Substrats die Enzymaktivität des Komplexes [Bruhn et al., 1999] [Rick, 1989].

Beim Immunfluoreszenztest (IFT) wird ein fluoreszierender Farbstoff als Indikator eingesetzt. Bei dem direkten IFT binden sich die fluoreszenzmarkierten Antikörper direkt an die gesuchten und korrespondierenden Antigene. Bei dem indirekten IFT wird zunächst eine Patientenprobe mit entsprechenden Antikörpern zur Bildung eines Antigen-Antikörper-

Komplexes inkubiert und anschließend mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern, die sich an die neugebildeten Komplexe anlagern, vermengt. Es erfolgt entweder eine mikroskopische Auswertung der fluoreszenzmarkierten Komplexe oder eine quantitative Auswertung in der Fluoreszenzphotometrie. Diese Nachweismethode tritt oft in Kombination mit dem Enzymimmunoassay (EIA) auf.

3.2.2 Hepatitis B-Diagnostik

In der Hepatitis B-Diagnostik, ausschließlich bei der Frau, fand neben dem Radioimmunpräzipitationstest (RIA) auch der Enzymimmunoassay (EIA) Anwendung. Es handelt sich bei beiden Nachweismethoden um quantitative immunologische Analyseverfahren. Dazu gehört in der Studie die Bestimmung der Anti-HBs-, Anti-HBc-, HBsAg- und HBeAg-, aber auch Anti-HCV-Infektionsparameter. Der positive Nachweis des HBsAg im Serum der Frau wies auf eine persistierende Form der Hepatitis B-Infektion hin. Die Bestimmung des HBeAg bestätigte in diesem Rahmen eine akute Hepatitis B oder schloss die akute Infektion aus.

Der Radioimmunpräzipitationstest (Radioimmunassay, RIA) gehört zur Gruppe der Immunsorbenttests. Das Nachweisverfahren zur quantitativen Bestimmung Hepatitis B-spezifischer Antigene und -Antikörper zeichnet sich durch eine hohe Sensitivität und Spezifität aus. Es unterscheidet sich von ELISA-Testmethode durch die Nutzung von radioaktiven Stoffen zur Markierung der Antigene oder Antikörper, je nach Fragestellung. Auf der Suche nach bestimmten Antigenen wird eine Trägersubstanz zur Bindung der virusspezifischen Antikörper genutzt. Beim kompetitiven (klassischen) RIA konkurrieren die markierten Antigene mit den Antigenen aus dem Patientenserum um die korrespondierenden Antikörper-Bindungsstellen. Je höher die Konzentration an Hepatitis B-Antigenen im Patientenserum, desto weniger radioaktiv markierte Testantigene können an die virusspezifischen Antikörper binden. Daraus folgend ist die Radioaktivität mit Höhe der unmarkierten Antigene abnehmend. Zur Bestimmung der Antikörperkonzentration im Patientenserum erfolgt ein fast identischer Aufbau mit korrespondierenden Antigenen, die an die feste Phase gebunden vorliegen und konkurrierenden, radioaktiv markierten Antikörpern. Der Aufbau des nichtkompetitiven RIAs ist analog dem des nichtkompetitiven EIAs, allerdings beruht hier die Markierung auf Radioaktivität [Bruhn et al., 1999] [Rick, 1989] [Burmester et al., 1998] [Hahn et al., 1994].

3.2.3 Röteln-Diagnostik

Der Hämagglutinations-Hemmungstest ist die Standardmethode zur Bestimmung des rötelnviruspezifischen Antikörpers in dieser Studie, aber auch ELISAs (EIAs) und Hämolyse-in-Gel-Tests (HIG) wurden hier zum Nachweis der Erkrankung eingesetzt.

Das Rötelnvirus besitzt die Fähigkeit die Erythrozyten durch Bindung an deren Rezeptoren zu agglutinieren. Der Prozess der Agglutination von Erythrozyten wird Hämagglutination genannt. Diese Eigenschaft des Virus kann zur dessen Identifizierung genutzt werden. Der Hämagglutinations-Hemmungstest (Erstbeschreiber Hirst; HHT, HAH) beruht auf einer Hemmung der hämagglutinierenden Wirkung des Rötelnvirus. Der Test kann zum Nachweis von Antigenen oder Antikörpern (sowohl virusspezifische IgM- als auch IgG-Antikörper) eingesetzt werden. Der Test ist stör anfällig gegenüber unspezifischen Inhibitoren aus dem Patientenserum, die auch zu einer Blockade der Hämagglutinationseigenschaft des Virus führen können. Eine sachgerechte Entfernung der Inhibitoren ist Voraussetzung für die Durchführung des Tests.

Die jahrelang persistierenden, virusspezifischen Antikörper lassen eine Aussage über die Immunitätslage der Bevölkerung zu. Die Titer liegen gewöhnlich zwischen 1:<8 und 256 und

steigen beim Vorliegen einer akuten Infektion bis auf 1:1024 oder mehr. Nach einer Impfung liegt der Titer grundsätzlich in einem niedrigeren Bereich und sinkt auch schneller wieder ab als nach einer natürlich durchgestandenen Infektion [Rick, 1989] [Hahn et al., 1994].

Der Hämolyse-in-Gel-Test (HiG) ermöglicht eine genauere Aussage über den IgG-Gradienten (Einsatz bei niedrigem Röteltiter unter 1:32 im HAH-Test), ähnlich wie andere EIA-Tests. Er dient zum Nachweis einer bestehenden Immunität, trotz niedrigen HAH-Titers.

Ergab die Bestimmung einen deutlich geringen Röteltiter ($<1:16$) wurde eine weitere Bestimmung von Röteln-IgG-Antikörpern empfohlen. Fehlende rötelnspezifische IgG-Antikörper führten zum Hinweis der fehlenden Rötelnimmunität und Empfehlung einer Schutzimpfung. Fehlende rötelnspezifische IgM-Antikörper hingegen liessen die Annahme zu, dass keine kürzliche Rötelninfektion stattgefunden hatte.

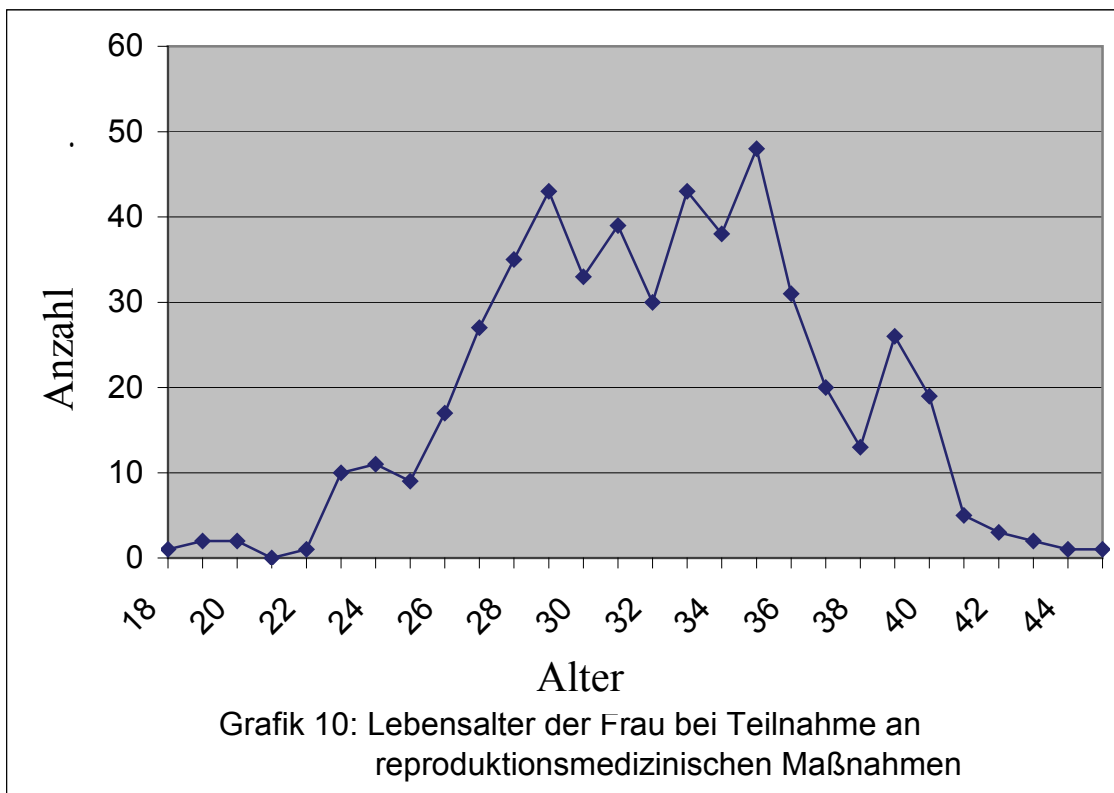
4. Ergebnisse

4.1 Allgemein

Es ist ein Ziel in der Kinderwunschtherapie, frühzeitig die geforderten Unterlagen möglichst vollständig vorliegen zu haben. Darum bitten die behandelnden Ärzte aus der Düsseldorfer Universitätsklinik bereits zum ersten Termin, um ohne Verzögerung mit einer anstehenden Behandlung beginnen zu können. Darunter fallen die HIV-, Hepatitis B- und die Rötelninfektionsserologie sowohl der Frau als auch die HIV-Infektionsserologie des Partners. Von den 945 Patientinnen und deren Partnern mit Kinderwunsch, war bei 914 der Personen das HIV-Testergebnis, bei 537 Personen der Hepatitis BsAg- Nachweis und bei 468 Personen der Röteltiter vor Beginn der reproduktionsmedizinischen Maßnahmen in den Akten dokumentiert.

Das Durchschnittsalter der Frauen, die die assistierte Reproduktionsmedizin in Anspruch nahmen, betrug 32 Jahre. Dabei handelte es sich bei der ältesten teilnehmenden Frau um eine 45-jährige und bei der jüngsten um eine 18-jährige.

Siehe in **Grafik 10** das Lebensalter der Frauen, die die assistierte Reproduktionsmedizin in Anspruch nahmen.



Das Vergleichskollektiv von 4.607 Patientinnen wurde erst nach Eintritt der Schwangerschaft und erst kurz vor den insgesamt 5.257 Entbindungen (Mehrfachgebärende mit und ohne Mehrlingsgeburten) statistisch erfasst.

Graviden wird im Allgemeinen laut Mutterschaftsrichtlinien ein umfassendes infektiologisches Screening durch ihren betreuenden Gynäkologen angeboten [Mutterschaftsrichtlinien, 2003]. Die Patientinnen haben auch verschiedene Tests im Verlauf ihrer Schwangerschaft machen lassen. Dazu gehörte unter anderem die Testung auf Infektionen durch HBV, Toxoplasmose, Lues, CMV, Streptokokken, HIV und Röteln.

Aufgrund nicht definierter Ursachen wurden diese gesetzlichen Kassenleistungen nicht von allen Schwangeren wahrgenommen oder wurden im Mutterpass nicht entsprechend dokumentiert. Eine komplettes infektiologisches Screening auf die drei Infektionsparameter (HBsAg, HIV-Antikörper und Rötelnimmunität) lag bei 1.294 (24,61%) Geburten vor. Bei den restlichen 3.845 (73,14%) Entbindungen lagen nur maximal zwei der hier untersuchten drei Infektionsparameter vor. Da in den Mutterschaftsrichtlinien einschränkend nur „gegebenenfalls“ ein HIV-Test während der Schwangerschaft gefordert wird, wiesen 2.762 (52,54%) Geburten, bezogen auf die gesamten Entbindungen, den Mutterschaftsrichtlinien entsprechende Daten über den Röteln-Hämagglutinationshemmungstest, sowie der Untersuchung auf Hepatitis BsAg vor. Bei den übrigen 1.083 (20,60%) Geburten fehlte mindestens ein von den Mutterschaftsrichtlinien geforderter Infektionsparameter. Bei 118 (2,25%) Geburten lagen keine Angaben über den Infektionsstatus der Mutter vor.

Durch die Mutterpässe verifiziert, lagen bei 1.599 (30,42%) Entbindungen HIV-Antikörpertest-Nachweise, bei 4.289 (81,59%) Entbindungen die Hepatitis BsAg-Nachweise und bei 4.897 (93,15%) Geburten die Röteltiter-Bestimmungen zum Zeitpunkt der Entbindungen vor. Im Vergleich dazu fehlten die Daten zu den HIV-Antikörpertest-Nachweisen bei 3.658 (69,58%) Entbindungen, den Hepatitis BsAg-Nachweisen bei 968 (18,41%) Geburten und die Auswertungen der Röteln-Hämagglutinationstests bei 360 (6,85%) Geburten in den Mutterpässen.

4.2 HIV

Die Sterilitätspatientinnen wurden nicht nur laut „Richtlinien über künstliche Befruchtung“ aufgefordert, eine Testung auf HIV-Antikörper nachzuweisen, sondern hatten auch das Ergebnis der Testung im Rahmen der Kinderwunschtherapie vorzulegen [Bundesausschuss, 2004]. Von den insgesamt 484 Sterilitätspatientinnen, bei denen ein dokumentierter HIV-Antikörper-Test durchgeführt wurde, ergab sich bei keinem (100%) der Frauen ein positiver oder reaktiver HIV-Antikörper-Nachweis.

Im Vergleichskollektiv empfiehlt laut Mutterschaftsrichtlinien der betreuende Gynäkologe zu dieser gesetzlichen Leistung (HIV-Antikörper-Suchtest) bereits ab der 5. Schwangerschaftswoche [Mutterschaftsrichtlinien, 2003]. Im Gegensatz zu den Sterilitätspatientinnen reduzierten sich hier die Angaben in den Mutterpässen auf die Durchführung der Testung auf HIV-Antikörper, ohne Angabe der Ergebnisse. Die Ergebnisse fallen grundsätzlich unter Datenschutz und sind nur dem Labor, dem behandelnden Gynäkologen und der werdenden Mutter bekannt. Tatsächlich fielen zum Zeitpunkt der Entbindung 1.599 (30,42%) Geburten in die Kategorie der getesteten und im Mutterpass dokumentierten Schwangerschaften. Bei 3.483 (66,25%) Geburten lagen zurzeit des Klinikaufenthaltes keine dokumentierten HIV-Antikörpertest-Nachweise vor. Diesen Zahlen ist der Grund für auf HIV-Antikörper-ungetestete Schwangerschaften nicht zu entnehmen, jedoch könnten unterschiedliche Faktoren (Sorglosigkeit der Mutter, individuelle Risikoeinschätzung, medizinische Beratung, fehlende Dokumentation u.a.) eine Rolle spielen. Bei weiteren 175 (3,33%) Entbindungen konnten keine Angaben über den HIV-Antikörper-Test gemacht werden. Ein Grund für keine Angaben könnte die Einhaltung des Datenschutzes des HIV-Antikörper-Testes sein, somit ist er zwar durchgeführt aber undokumentiert geblieben.

Bei insgesamt 3.658 (69,58%) Geburten war dem medizinischen Personal der HIV-Infektionsstatus der Mutter nicht bekannt. Dies könnte ein erhöhtes Risiko für das Kind während der Schwangerschaft, aber besonders unter der Geburt bedeuten. Es stellte aber auch einen Risikofaktor für die Geburtshelfer dar.

Siehe in **Tabelle 36** eine Aufstellung der Ergebnisse der HIV-Prävalenzzahlen und der HIV-Antikörper-Nachweise.

Tabelle 36: Studienergebnisse der HIV-Prävalenzzahlen und HIV-Antikörper-Testungen

	Anzahl	Prozent
Kinderwunschtherapie-Patientinnen		
➔ getestet	484	100%
➔ HIV-Ak positiv/Prävalenz	0	0%
Vergleichskollektiv-Entbindende		
➔ Getestet	1.599	30,42%
➔ Ungetestet	3.483	66,25%
➔ keine Angaben	175	3,33%

4.3 HIV: Infektionsrisiken seitens des (Ehe-)Mannes

Auch die Ehepartner der Kinderwunschtherapie-Patientinnen wurden laut „Richtlinien über künstliche Befruchtung“ angehalten, eine Testung auf HIV-Antikörper inklusiver der Ergebnisse dieser Testung vorzulegen. Hier ergab sich seitens der (Ehe-)Partner kein positives HIV-Infektionsrisiko zum Beginn der Kinderwunschtherapie. 430 von 430 (100%) getesteten (Ehe-)Männer der Sterilitätspatientinnen zeigten einen nicht reaktiven HIV-Antikörper-Befund. Im Vergleichskollektiv wurden die Daten der Väter nicht erfasst. Siehe in **Tabelle 37** die Ergebnisse der HIV-Prävalenzzahlen der (Ehe-)Partner.

Tabelle 37: Studienergebnisse der HIV-Prävalenzzahlen der (Ehe-)Partner

	Anzahl	Prozent
Kinderwunschtherapie-Ehepartner		
➔ getestet	430	100%
➔ HIV-Ak positiv	0	0%

4.4 Hepatitis B

Von den Sterilitätspatientinnen wurden auch im Rahmen der Kinderwunschtherapie eine Hepatitis Bs-Antigen-Diagnostik und das Ergebnis der Untersuchung laut „Richtlinien über künstliche Befruchtung“ verlangt [Bundesausschuss, 2004]. Von den insgesamt 463 Sterilitätspatientinnen, bei denen ein dokumentierter Hepatitis Bs-Antigen-Test durchgeführt wurde, fiel bei 3 (0,65%) Patientinnen ein pathologisches Testergebnis auf. Alle drei Patientinnen stammten ursprünglich aus Hochprävalenzländern. Damit wurden vor Beginn der Behandlungen 3 Patientinnen als chronische Virusträgerinnen oder frische Hepatitisinfizierte diagnostiziert.

In den Mutterschaftsrichtlinien ist seit 1994 eine Untersuchung des Blutes auf HBsAg möglichst nach der 32. Schwangerschaftswoche vorgesehen, sie ist Teil der Schwangerenvorsorge und muss im Mutterpass dokumentiert werden [Mutterschaftsrichtlinien, 2003]. Bei 4.289 (81,59%) Entbindungen war der HBsAg-Status der Mutter erfasst und dokumentiert. Durch das serologische Screening wurde kein Hinweis auf eine frische Hepatitis-B-Infektion bzw. chronische Träger des HBsAg in 4.256 (99,23%) Mutterpässen gefunden. Bei 33 (0,77%) Schwangerschaften konnte ein pathologischer HBsAg-Status der Mutter nachgewiesen werden. Es fand in 864 (16,44%) Schwangerschaften keine Untersuchung auf eine mögliche Hepatitisinfektion der Mutter statt. Keine Angaben zu dem HBsAg-Screening in der Gravidität lagen bei 104 (1,98%) Entbindungen vor.

Legt man den Wert der pathologischen Ergebnisse den fehlenden Dokumentationen (ungetestet und keine Angaben) in den Mutterpässen zugrunde, so könnte sich die Zahl der Geburten bei einem pathologischen HBsAg-Infektionsstatus der Mutter um 7 auf insgesamt 40 Entbindungen erhöhen.

Siehe in **Tabelle 38** eine Darstellung der Ergebnisse der HBV-Prävalenzzahlen und HBsAg-Nachweise.

Tabelle 38: Studienergebnisse der Hepatitis B-Prävalenzzahlen und der Hepatitis BsAg-Nachweise		
	Anzahl	Prozent
Kinderwunschtherapie-Patientinnen		
➔ getestet	463	100%
➔ HBs-Ag positiv/Prävalenz	3	0,65%
Vergleichskollektiv-Entbindende		
➔ Getestet	4.289	81,59%
➔ HBs-Ag positiv/Prävalenz	33	0,77%
➔ Ungetestet	864	16,44%
➔ keine Angaben	104	1,98%

4.5 Röteln

Die Mutterschaftsrichtlinien geben in der Röteldiagnostik eine allgemeine Definition vor, nach denen sich die verschiedenen Labore zur Bestimmung der Rötelnimmunität richten. In dieser Richtlinie wird erst dann eine Rötelnimmunität als ausreichender Rötelschutz in einer Schwangerschaft angenommen, wenn in einem positiven Hämagglutinationshemmtest als Standard-Antikörpernachweis ein Röteltiter von mindestens 1:32 vorliegt. Wird dieser vorgegebene Röteltiter von mindestens 1:32 in der Blutprobe der Patientin nicht erreicht, so wird ein zusätzlicher Kontrolltest erforderlich, der speziell den rötelnspezifischen IgG-Titer nachweist. Somit wird ein Titer von 1:16 mit gesicherter Spezifität im Kontrollansatz sowie jeder Titer ab 1:32 als Beleg für einen Immunschutz vor einer frischen Rötelninfektion angenommen.

Bei Patientinnen aus der Kinderwunschtherapie lagen 462 Bestimmungen des Röteltiters vor. Danach lag bei 428 (92,64%) Frauen schon vor Beginn der Therapie eine ausreichende Rötelnimmunität vor. Davon waren bei 41 Hämagglutinationshemmtests zunächst ein Titer von 1:<32 nicht für die Bestimmung der Rötelnimmunität ausreichend und mussten durch einen weiteren Bestätigungstest kontrolliert werden. Des Weiteren gab es hier bei 34 (7,36%) Sterilitätspatientinnen einen Titer von 1:8 oder ein negatives Resultat (1:<8) im HAH und im anschließenden Kontrolltest (HIG, ELISA), die nach den Mutterschaftsrichtlinien keinen gesicherten Immunschutz gegenüber einer Rötelninfektion bedeuten. Davon erwies sich eine Patientin als „Impfversagerin“, da trotz mehrfach wiederholter (Auffrischungs-) Impfung ihr Röteltiter weiterhin unter dem definierten Rötelnimmunitätstiter von 1:32 blieb.

In den Mutterschaftsrichtlinien wird ein Röteln-Hämagglutinationshemmtest mit der Bestimmung des Rötelnimmunitätsstatus der Schwangeren zu einem möglichst frühen Zeitpunkt in der Schwangerschaft und dessen Dokumentation in dem Mutterpass vorgeschrieben. Dennoch war bei 360 (6,85%) Entbindungen dem medizinischen Personal und vermutlich der Mutter der (eigene) Rötelnimmunstatus nicht bekannt, unabhängig davon, ob die Immunität nun tatsächlich vorlag oder nicht. Diese Unwissenheit stellte ein Risiko für das Neugeborene dar, besonders in der Frühgravidität. In 4.897 (93,15%) Mutterpässe hingegen gab es einen Eintrag zur Rötelnimmunität der Schwangeren. Danach lag bei

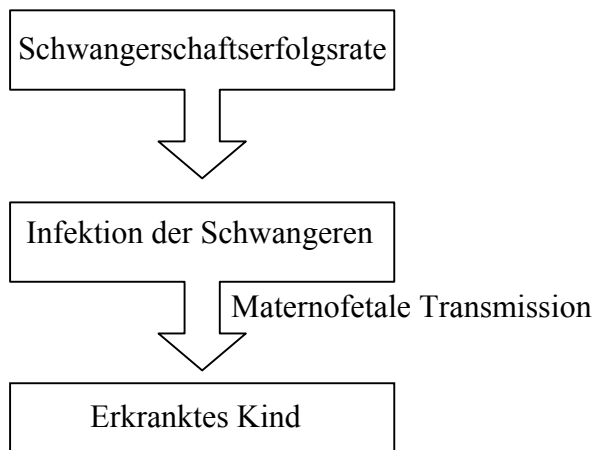
4.635 (94,65%) Entbindungen eine ausreichende Rötelnimmunität der Mutter zum Schutz des ungeborenen Kindes vor. Bei 262 (5,35%) weiteren Entbindungen war die Rötelnimmunität der Schwangeren nicht vorliegend und deutete auf ein Risiko für das Neugeborene in der Schwangerschaft hin.

Legt man diese Werte den fehlenden Angaben in den Mutterpässen zugrunde, so erhöht sich die Zahl der Geburten ohne vorliegender Rötelnimmunität um 19 auf insgesamt 281 Schwangerschaften. Aber auch die Geburten mit vorliegendem Rötelschutz steigen um 341 Geburten auf 4.976 Schwangerschaften.

Siehe in **Tabelle 39** die Ergebnisse der Rötelnimmunität und Röteln-Testungen.

Tabelle 39: Studienergebnisse der Rötelnimmunität und Röteln-Testungen		
	Anzahl	Prozent
Kinderwunschtherapie-Patientinnen		
→ getestet	462	100%
→ Immunität vorliegend	428	92,64%
→ Immunität nicht vorliegend	34	7,36%
Vergleichskollektiv-Entbindende		
→ getestet	4.897	93,15%
→ Immunität vorliegend	4.635	94,65%
→ Immunität nicht vorliegend	262	5,35%
→ keine Angaben	360	6,85%

4.6 Infektionsmorbidity



Um das Risiko einer maternofetalen Transmission mit anschließender kindlicher, neonataler Infektion innerhalb einer Kinderwunschtherapie zu berechnen, bedarf es der Erfolgsrate einer Kinderwunschtherapie, der Häufigkeit der von Infektionen betroffenen Schwangerschaften und der Häufigkeit der tatsächlich an einer Infektion erkrankten Kinder.

Die Schwangerschaftserfolgsrate in der Kinderwunschtherapie (nachgewiesene klinische Schwangerschaft pro durchgeführtem Embryotransfer) betrug 30,08 (17,51) Prozent nach IVF, 28,02 (16,33) Prozent nach ICSI, 25,36 (15,33) Prozent nach Spermagewinnung aus dem Nebenhoden oder aus Hodenbiopsien durch TESE oder Kryo-TESE und nachfolgender ICSI und 17,94 (9,57) Prozent nach Transferbehandlung kryokonservierter Eizellen [DIR, 2005].

Siehe in **Tabelle 40** die Angaben der prozentualen Entwicklungen in den unterschiedlichen Kinderwunschbehandlungen nach Stimulationen.

Tabelle 40: Geburtenrate nach Kinderwunschbehandlung [DIR, 2005]

	IVF	ICSI	TESE/ Kryo-TESE	Kryotransfer
Stimulationen	11.098	25.532	1.743	14.471
Transfer durchgeführt	9.961	24.015	1.542	13.659
Klinische SS	2.996	6.729	391	2.450
→ pro Stimulation	27,00%	26,36%	22,43%	16,93%
→ pro Transfer	30,08%	28,02%	25,36%	17,94%
Geburt	1.289	3.035	194	1.153
→ pro Stimulation	11,61%	11,89%	11,13%	7,97%
→ pro Transfer	12,94%	12,64%	12,58%	8,44%
→ pro klinische SS	43,02%	45,10%	49,62%	47,06%

Einige Kinderwunschzentren verfolgen den Ausgang der Therapie nicht bis zum Ende. Daher liegt der Behandlungserfolg in der Kinderwunschbehandlung gemessen an der Geburtenrate vermutlich deutlich höher.

4.6.1 HIV

Die durchschnittliche Prävalenz HIV-positiver, schwangerer Frauen beträgt 0,35 Prozent (0,1-0,6%) [EuroHIV, 2006] [Marcus, 1999]. Bei den HIV-infizierten Schwangeren beträgt die maternofetale Transmissionsrate 15-20 Prozent ohne Interventionen und weniger als 2 Prozent mit Interventionen [Weigel et al., 2001] [Bulterys, 1998].

Wie häufig könnte eine HIV-Infektion bei Patientinnen der Kinderwunschtherapie auftreten?

Bei 11.098 IVF- (25.532 ICSI/ 1.743 TESE/ 14.471 Kryotransfer-) Behandlungszyklen wäre von 3 (6,73 ICSI/ 0,39 TESE/ 2,45 Kryotransfer) infizierten Schwangerschaften bei einer Prävalenz von 0,1 Prozent auszugehen. Erhöht sich die Prävalenz auf 0,6 Prozent, so könnte sich die Zahl der infizierten Schwangerschaften auf 17,98 (IVF) (40,37 ICSI/ 25,36 TESE/ 14,7 Kryotransfer) innerhalb der Behandlungszyklen erhöhen.

Bei 100.000 IVF-Behandlungszyklen und einer Prävalenz von 0,1 Prozent träten statistisch gesehen 30,08 (28,02 ICSI/ 25,36 TESE/ 17,94 Kryotransfer) infizierte Schwangerschaften auf. Bei gleicher Konstellation, allerdings mit einer Prävalenz von 0,6 Prozent könnten die Zahlen der betroffenen Schwangerschaften auf 180,48 (IVF) (168,12 ICSI/ 152,16 TESE/ 107,64 Kryotransfer) steigen.

Bei der geringeren Prävalenz von 0,1 Prozent könnte statistisch gesehen nach jedem 3324. IVF (3569. ICSI / 3943. TESE / 5574. Kryotransfer) durchgeführten Transfer eine HIV-Infektion in der Schwangerschaft auftreten. Bei einer Prävalenz von 0,6 Prozent hingegen würde bereits nach jedem 554. IVF-(595. ICSI/ 657. TESE / 929. Kryotransfer) Transfer eine HIV-infizierte Schwangerschaft auftreten.

Allerdings ist nicht jede infizierte Gravidität gleichbedeutend mit einer neonatalen Infektion des Kindes.

Siehe in **Tabelle 41** eine Darstellung der Hochrechnung HIV-infizierter Schwangerschaften bei 100.000 Behandlungszyklen.

Tabelle 41: Hochrechnung HIV-infizierter Schwangerschaften bei 100.000 Behandlungszyklen		
bei	0,1% Prävalenz	0,6% Prävalenz
IVF	30,08	180,48
ICSI	28,02	168,12
TESE	25,36	152,16
Kryotransfer	17,94	107,64

Wie oft könnte nun im Verlauf einer Kinderwunschtherapie eine maternofetale Transmission mit kindlichen Folgeschädigungen auftreten?

Nimmt man die vom DIR ermittelte Höhe von 11.098 IVF- (25.532 ICSI/ 1.743 TESE/ 14.471 Kryotransfer-) Behandlungszyklen als Basis, so könnte höchstens bei Durchführung einer ICSI-Behandlung in Kombination mit der höchsten Prävalenz von 0,6 Prozent eine (0,89) neonatale HIV-Infektion auftreten.

Hochgerechnet auf 100.000 Behandlungszyklen könnte bei einer Prävalenz von 0,1 Prozent eine (0,6) (0,56 ICSI/ 0,51 TESE/ 0,36 Kryotransfer) neonatale HIV-Infektion während der IVF-Behandlung auftreten. Bei der höheren Prävalenz von 0,6 Prozent könnten 4 (3,61) (3,36 ICSI/ 3,04 TESE/ 2,15 Kryotransfer) kindliche Infektionen während einer IVF-Therapie auftreten.

Eine neonatale HIV-Infektion bei einer Prävalenz von 0,1 Prozent könnte nach 166.223 (IVF) (178.444 ICSI/ 197.161 TESE/ 278.707 Kryotransfer) durchgeführten Transfers auftreten. Bei einer Prävalenz von 0,6 Prozent könnte statistisch gesehen eine neonatale HIV-Infektion nach 27.704 IVF- (29.741 ICSI/ 32.860 TESE/ 46.451 Kryotransfers) Behandlungszyklen auftreten.

Siehe in **Tabelle 42** die Hochrechnung neonataler HIV-Infektionen bei 100.000 Behandlungszyklen.

Tabelle 42: Hochrechnung neonataler HIV-Infektionen bei 100.000 Behandlungszyklen		
bei	0,1% Prävalenz	0,6% Prävalenz
IVF	0,6	3,61
ICSI	0,56	3,36
TESE	0,51	3,04
Kryotransfer	0,36	2,15

4.6.2 Hepatitis B

In der Literatur wird die HBsAg-Prävalenz unter Schwangeren mit weniger als 1 Prozent (bis zu 1,17%) angegeben [Peterson, 1994] [Dausch et al., 2001] [Parasher et al., 2001]. Die maternofetale Transmissionsrate einer HBsAg-positiven Schwangeren auf ihr ungeborenes Kind im Laufe der Schwangerschaft beträgt 6,8 Prozent (3,7-9,9%), in Abhängigkeit vom (akuten) Infektionsstatus (HBsAg und HBeAg) der Mutter bis zu 90 Prozent [Xu et al., 1999] [Wang et al., 2003] [Peterson, 1994]. Im Mittel erkrankten ohne Interventionen (Impfung) 6 Prozent der neugeborenen Kinder an einer Hepatitis B, angesteckt durch die Hepatitis B-Infektion der Mutter [Enders, 1991].

Wie häufig könnte eine Hepatitis-Infektion bei Patientinnen der Kinderwunschtherapie auftreten?

Bei 11.098 IVF- (25.532 ICSI/ 1.743 TESE/ 14.471 Kryotransfer-) Behandlungszyklen sind statistisch gesehen 19,47 (43,74 ICSI/ 2,54 TESE/ 15,93 Kryotransfer) infizierte Schwangerschaften bei einer Prävalenz von 0,65 Prozent möglich. Erhöht sich die Prävalenz auf 0,77 Prozent, so könnte sich die Zahl der infizierten Schwangerschaften auf 23,07 (51,81 ICSI/ 3,01 TESE/ 18,87 Kryotransfer) innerhalb der Behandlungszyklen erhöhen. Bei 1,0 Prozent könnte die Zahl der infizierten Schwangerschaften auf 29,96 (40,37 ICSI/ 3,91 TESE/ 24,5 Kryotransfer) ansteigen. Die höchste Zahl an infizierten Schwangerschaften könnte bei einer Prävalenz von 4 Prozent mit 119,84 (40,37 ICSI/ 15,64 TESE/ 98 Kryotransfer) in den Behandlungszyklen in Erscheinung treten.

Erhöht sich die Anzahl der Stimulationen auf 100.000 IVF-Behandlungszyklen und einer Prävalenz von 0,65 Prozent könnten 195,52 (182,13 ICSI/ 164,84 TESE/ 116,61 Kryotransfer) infizierte Schwangerschaften auftreten. Bei gleicher Konstellation, allerdings mit einer Prävalenz von 0,77 Prozent könnte die Zahl der betroffenen Schwangerschaften auf 231,62 (215,75 ICSI/ 195,27 TESE/ 138,14 Kryotransfer) steigen. Bei einer Prävalenz von 1,0 Prozent könnte die Zahl der infizierten Schwangerschaften 300,8 (280,2 ICSI/ 253,6 TESE/ 179,4 Kryotransfer) betragen. Bei der höchsten Prävalenz von 4 Prozent könnte statistisch gesehen die Anzahl der betroffenen Graviditäten auf 1203,2 (1120,8 ICSI/ 1014,4 TESE/ 717,6 Kryotransfer) steigen.

Bei den Kinderwunschtherapie-Patientinnen der Düsseldorfer Universität könnte, entsprechend der ermittelten Prävalenz von 0,65 Prozent, nach 511 IVF- (549 ICSI/ 607 TESE/ 858 Kryotransfers) durchgeführten Transfers die erste HBV-Infektion in einer Schwangerschaft auftreten. Bei einer Prävalenz von 0,77 Prozent des Vergleichskollektivs könnte nach 432 IVF-(463 ICSI/ 512 TESE / 724 Kryotransfer) Transfers eine HBV-infizierte Schwangerschaft auftreten. Bei einer durchschnittlichen Prävalenz von 1,0 Prozent bedürfte es statistische 332 IVF-(357 ICSI/ 394 TESE / 557 Kryotransfer) durchgeführte Transfers für die erste HBV-infizierte Schwangerschaft. Die höchste Prävalenz von 4,0 Prozent bei Patientinnen aus Hochprävalenzländern könnte die Höhe der Behandlungstransfers auf 83 IVF-(89 ICSI/ 99 TESE / 139 Kryotransfer) Behandlungen für die erste HBV-infizierte Schwangere reduzieren.

Siehe in **Tabelle 43** eine Zusammenfassung der Hochrechnung Hepatitis-infizierter Schwangerschaften bei 100.000 Behandlungszyklen.

Tabelle 43: Hochrechnung Hepatitis-infizierter Schwangerschaften bei 100.000 Behandlungszyklen				
bei	0,65% Prävalenz	0,77% Prävalenz	1% Prävalenz	4% Prävalenz
IVF	195,52	231,62	300,8	1203,2
ICSI	182,13	215,75	280,2	1120,8
TESE	164,84	195,27	253,6	1014,4
Kryotransfer	116,61	138,14	179,4	717,6

Wie oft könnte nun im Verlauf einer Kinderwunschtherapie eine maternofetale Transmission mit kindlichen Folgeschädigungen auftreten?

Zunächst die vom DIR tatsächlich ermittelte Höhe von 11.098 IVF- Behandlungszyklen als Basis nehmend, könnte bei einer Prävalenz von 0,65 Prozent der Kinderwunsch-Patientinnen

(0,77% Vergleichskollektiv/ 1 % Literaturangaben/ 4% Hochprävalenzländer) und einer maternofetalen Transmissionsrate von 6 Prozent eine (1 Vergleichskollektiv/ 2 Literaturangaben/ 7 Hochprävalenzländer) neonatale Hepatitisinfektion auftreten. Bei 25.532 ICSI-Behandlungszyklen und einer Prävalenz von 0,65 Prozent und der gleichen Transmissionsrate könnten statistisch gesehen 3 (3 Vergleichskollektiv/ 4 Literaturangaben/ 16 Hochprävalenzländer) neonatale Hepatitisinfektionen auftreten. Bei 1.743 TESE - Behandlungszyklen und einer Prävalenz von 0,65 Prozent (0,77% Vergleichskollektiv/ 1 % Literaturangaben/ 4% Hochprävalenzländer) und der gleichen Transmissionsrate könnte eine neonatale Hepatitisinfektion ausbleiben. Bei 14.471 Kryotransfer- Behandlungszyklen und einer Prävalenz von 0,65 Prozent und der gleichen Transmissionsrate träte eine (1 Vergleichskollektiv/ 1 Literaturangaben/ 6 Hochprävalenzländer) neonatale Hepatitisinfektion auf.

Hochgerechnet auf 100.000 IVF-Behandlungszyklen träte bei einer Prävalenz von 0,65 Prozent 12 (11,73) (10,93 ICSI/ 9,89 TESE/ 6,99 Kryotransfer) neonatale Hepatitisinfektionen auf. Bei der höheren Prävalenz von 0,77 Prozent könnten 14 (13,89) (12,95 ICSI/ 15,22 TESE/ 10,76 Kryotransfer) kindliche Infektionen während der 100.000 IVF-Therapiezyklen auftreten. Bei einer Prävalenz von 1,0 Prozent könnten statistisch gesehen 18 (18,05) (16,81 ICSI/ 11,72 TESE/ 8,29 Kryotransfer) neonatale Infektionen nach den IVF-Behandlungszyklen auftreten. 100.000 Behandlungszyklen kombiniert mit der höchsten Prävalenz von 4,0 Prozent könnten zu 72 (72,19) (67,25 ICSI/ 60,86 TESE/ 43,06 Kryotransfer) kindlichen Hepatitisinfektionen führen.

Bei einer Prävalenz von 0,65 Prozent wäre statistisch nach 8.524 IVF- (9.151 ICSI/ 10.111 TESE/ 14.293 Kryotransfer) durchgeführten Transfers mit der ersten neonatalen Hepatitisinfektion zu rechnen. Bei einer Prävalenz von 0,77 Prozent könnte eine neonatale Hepatitisinfektion nach 7.196 IVF- (7.725 ICSI/ 8.535 TESE/ 12.065 Kryotransfers) Behandlungszyklen auftreten. Bei einer Prävalenz von 1,0 Prozent könnte nach 5.541 IVF- (5.948 ICSI/ 6.572 TESE/ 9.290 Kryotransfers) durchgeführten Transfers die erste neonatale Hepatitisinfektion auftreten. Bei einer Prävalenz von 4,0 Prozent könnte bereits nach 1.385 IVF- (1.487 ICSI/ 1.643 TESE/ 2.323 Kryotransfers) Behandlungszyklen mit der ersten neonatalen Hepatitisinfektion zu rechnen sein.

In **Tabelle 44** sind die Zahlen der Hochrechnung neonataler Hepatitis B-Infektionen bei 100.000 Behandlungszyklen aufgeführt.

Tabelle 44: Hochrechnung neonataler Hepatitis B-Infektionen bei 100.000 Behandlungszyklen				
bei	0,65% Prävalenz	0,77% Prävalenz	1% Prävalenz	4% Prävalenz
IVF	11,73	13,90	18,05	72,19
ICSI	10,93	12,95	16,81	67,25
TESE	9,89	11,72	15,22	60,86
Kryotransfer	7,00	8,29	10,76	43,06

4.6.3 Röteln

Die Röteln-Empfänglichkeit unter Schwangeren beträgt durchschnittlich 1,9 Prozent (0,8 bis 3 %) [RKI, 2003R] [Enders, 2005]. Dabei tritt die Infektion in der Schwangerschaft mit einer Häufigkeit von 0,1 bis 0,2 Prozent auf [Peterson, 1994]. Die rötelninfizierten Schwangeren können diesen Virus auf ihr Kind mit einer Transmissionsrate von über 80 Prozent innerhalb der ersten 12 Schwangerschaftswochen übertragen [Miller et al., 1982]. Nachdem die Schwangere Kontakt mit Röteln in den ersten sensiblen Schwangerschaftswochen hat, tritt

durchschnittlich bei 30 Prozent der in Kontakt gekommenen Feten eine Rötelnembryopathie auf [Petersen, 1991].

Wie häufig könnte eine Patientin der Kinderwunschtherapie in ihrer Schwangerschaft an einer Röteln-Infektion erkranken?

Bei 11.098 IVF- (25.532 ICSI/ 1.743 TESE/ 14.471 Kryotransfer-) Behandlungszyklen könnten 3 (2,99) (6,73 ICSI/ 0,39 TESE/ 2,45 Kryotransfer) infizierten Schwangerschaften bei einer Prävalenz von 0,1 Prozent auftreten. Erhöht sich die Prävalenz auf 0,2 Prozent, so könnte sich die Zahl der infizierten Schwangerschaften auf 5,99 (13,46 ICSI/ 0,78 TESE/ 4,9 Kryotransfer) innerhalb der IVF-Behandlungszyklen verdoppeln.

Bezogen auf die Kinderwunsch-Patientinnen der Düsseldorfer Universität mit fehlender Rötelnimmunität träten bei 34 IVF- (ICSI/ TESE/ Kryotransfer-) Behandlungszyklen bei einer Prävalenz von 0,1 Prozent 0,01 (0,009 ICSI/ 0,009 TESE/ 0,006 Kryotransfer) und bei einer Prävalenz von 0,2 Prozent 0,02 (0,01 ICSI/ 0,02 TESE/ 0,02 Kryotransfer) infizierte Schwangerschaften auf. In dem Vergleichskollektiv könnte bei einer Prävalenz von 0,1 Prozent mit 0,26 infizierten Graviditäten und bei einer Prävalenz von 0,2 Prozent mit 0,52 betroffenen Schwangerschaften statistisch zu rechnen sein.

Bei 100.000 IVF-Behandlungszyklen und einer Prävalenz von 0,1 Prozent könnten 30,08 (28,02 ICSI/ 25,36 TESE/ 17,94 Kryotransfer) infizierte Schwangerschaften auftreten. Bei gleicher Konstellation, allerdings mit einer Prävalenz von 0,2 Prozent stiegen die Zahlen der betroffenen Schwangerschaften auf 60,16 (IVF) (56,04 ICSI/ 50,72 TESE/ 35,88 Kryotransfer).

Bei der geringeren Prävalenz von 0,1 Prozent träten nach 3324. IVF- (3569. ICSI / 3943. TESE / 5574. Kryotransfer) durchgeführten Transfers die erste Infektion mit dem Rötelnvirus in einer Schwangerschaft auf. Bei einer Prävalenz von 0,2 Prozent könnten bereits nach jedem 554. IVF-(595. ICSI/ 657. TESE / 929. Kryotransfer) Transfer eine Röteln-infizierte Schwangerschaft auftreten.

Auch hier gilt, dass nicht jede infizierte Gravidität zu einer neonatalen Infektion des Kindes führt.

Siehe in **Tabelle 45** die Zahlen der Hochrechnung Röteln-infizierter Schwangerschaften bei 100.000 Behandlungszyklen gegeneinander aufgelistet.

Tabelle 45: Hochrechnung Röteln-infizierter Schwangerschaften bei 100.000 Behandlungszyklen		
bei	0,1% Prävalenz	0,2% Prävalenz
IVF	30,08	60,16
ICSI	28,02	56,04
TESE	25,36	50,72
Kryotransfer	17,94	35,88

Wie oft könnte eine maternofetale Transmission mit kindlichen Folgeschädigungen auftreten?

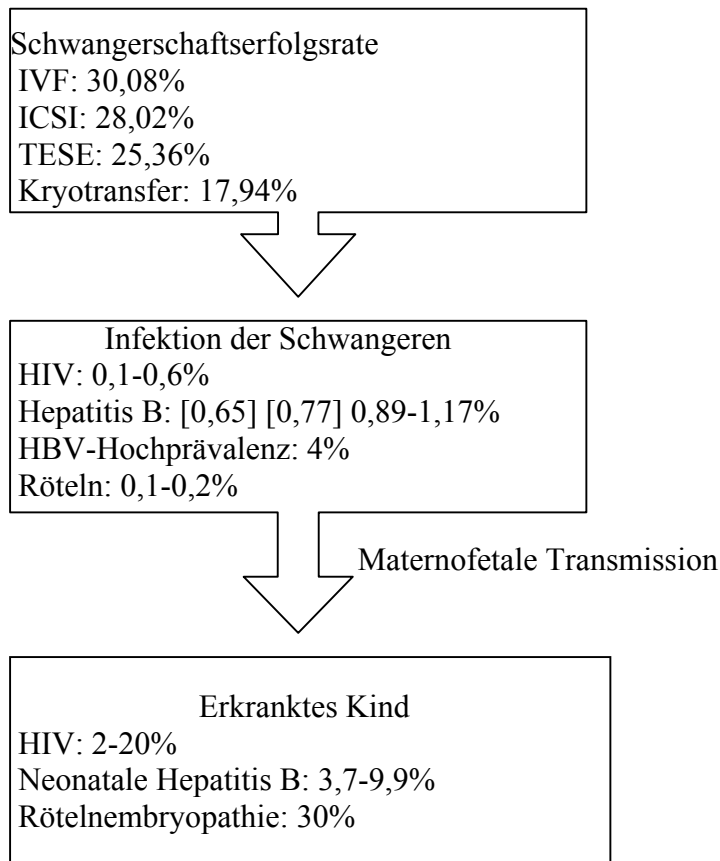
Bei der ermittelten Höhe von 11.098 IVF- (25.532 ICSI/ 1.743 TESE/ 14.471 Kryotransfer-) Behandlungszyklen könnte bei einer Prävalenz von 0,1 Prozent 1 (0,9) (2,02 ICSI/ 0,12 TESE/ 0,74 Kryotransfer-) neonatale Rötelnembryopathie auftreten. Die Höhe der Rötelnembryopathien verdoppelt sich statistisch bei Verdopplung der Prävalenz auf 0,2 Prozent.

Dies könnte bedeuten, dass bei 100.000 durchgeführten Stimulationen in der IVF-Therapie und einer Infektionsprävalenz von 0,1 Prozent 9,02 (8,41 ICSI/ 7,61 TESE/ 5,38 Kryotransfer-) neonatalen Rötelninfektionen auftraten. Bei 0,2 Prozent könnte sich die Anzahl der auftretenden neonatalen Rötelnembryopathien auf 18,05 (16,81 ICSI/ 15,22 TESE/ 10,76 Kryotransfer) verdoppeln.

Bei einer Prävalenz von 0,1 Prozent könnte statistisch nach 11.081 IVF-(11.896 ICSI/ 13.144 TESE/ 18.580 Kryotransfer) durchgeführten Transfers mit der ersten neonatalen Rötelninfektion zu rechnen sein. Bei einer Prävalenz von 0,2 Prozent könnte eine neonatale Rötelninfektion nach 5.541 IVF-(5.948 ICSI/ 6.572 TESE/ 9.290 Kryotransfers) Behandlungszyklen auftreten.

Siehe in **Tabelle 46** ein Vergleich der Zahlen aus der Hochrechnung neonataler Rötelnembryopathien bei 100.000 Behandlungszyklen.

Tabelle 46: Hochrechnung neonataler Rötelnembryopathien bei 100.000 Behandlungszyklen		
	0,1% Prävalenz	0,2% Prävalenz
IVF	9,024	18,048
ICSI	8,406	16,812
TESE	7,608	15,216
Kryotransfer	5,382	10,764



Werden alle bekannten Schwangerschaftserfolgsraten, Prävalenzen der zu erwartenden Infektionen in den jeweiligen Schwangerschaften, sowie die Prävalenzen der maternofetalen Transmissionsraten miteinander multipliziert, so ergibt dies einen prozentualen Faktor, der schon zu Beginn der Kinderwunschtherapie eine Aussage über das Risiko einer neonatalen Infektion ermöglicht.

Dabei ergibt sich bei der HIV-Infektion ein Faktor von 0,000602 Prozent und 0,00361 Prozent bei einer IVF-, 0,00056 Prozent und 0,003362 Prozent bei einer ICSI-, 0,000507 und 0,003043 Prozent bei einer TESE- und 0,000359 Prozent und 0,002153 Prozent bei einer Kryotransfer-Behandlung.

Siehe in **Tabelle 47** das statistische Risiko einer neonatalen HIV-Infektion zu Beginn einer Kinderwunschtherapie.

Tabelle 47: Risiko einer neonatalen HIV-Infektion zu Beginn einer Kinderwunschtherapie		
	0,1% Prävalenz	0,6% Prävalenz
IVF	0,00060	0,00361
ICSI	0,00056	0,00336
TESE	0,00051	0,00304
Kryotransfer	0,00036	0,00215

Die Hepatitis-Infektion lässt sich mit vier verschiedenen Faktoren berechnen. Hier betragen die prozentualen Faktoren bei einer IVF-, 0,011731 Prozent, 0,013897 Prozent, 0,018048 Prozent und 0,072192 Prozent, bei einer ICSI-, 0,010928 Prozent, 0,012945 Prozent, 0,016812 Prozent und 0,067248 Prozent, bei einer TESE- 0,009890 Prozent, 0,011716 Prozent, 0,015216 Prozent und 0,060864 Prozent und bei einer Kryotransfer-Behandlung 0,006997 Prozent, 0,008288 Prozent, 0,010764 Prozent und 0,043056 Prozent.

Siehe in **Tabelle 48** das errechnete Risiko einer neonatalen Hepatitis-Infektion zu Beginn einer Kinderwunschtherapie.

Tabelle 48: Risiko einer neonatalen Hepatitis-Infektionen zu Beginn einer Kinderwunschtherapie				
bei	0,65% Prävalenz	0,77% Prävalenz	1% Prävalenz	4% Prävalenz
IVF	0,01173	0,01389	0,01805	0,07219
ICSI	0,010928	0,01295	0,01681	0,06725
TESE	0,00989	0,01172	0,01522	0,06086
Kryotransfer	0,00699	0,01076	0,01259	0,04306

Eine Rötelnembryopathie tritt statistisch bei einer IVF- zu 0,009024 Prozent und 0,018048 Prozent, bei einer ICSI- zu 0,008406 Prozent und 0,016812 Prozent, bei einer TESE zu 0,007608 Prozent und 0,015216 Prozent und bei einer Kryotransfer-Behandlung zu 0,005382 und 0,010764 Prozent in Erscheinung.

Siehe in **Tabelle 49** das statistische Risiko einer neonatalen Rötelnembryopathie zu Beginn der jeweiligen Kinderwunschtherapien.

Tabelle 49: Risiko einer neonatalen Rötelnembryopathie zu Beginn einer Kinderwunschtherapie		
	0,1% Prävalenz	0,2% Prävalenz
IVF	0,009024	0,018048
ICSI	0,008406	0,016812
TESE	0,007608	0,015216
Kryotransfer	0,005382	0,010764

Da in dem Vergleichskollektiv die Multiplikation mit der Schwangerschaftserfolgsrate wegfällt, erhöht sich hier der prozentuale Faktor auf 0,03 und 0,06 Prozent.

4.7 Kosten

Der Anspruch auf eine Sterilitätstherapie bei ungewollter Kinderlosigkeit und die Verteilung der entstehenden Kosten einer Kinderwunschtherapie werden im Sozialgesetzbuch V §27a geregelt. Demnach ist die gesetzliche Krankenkasse verpflichtet, 50 Prozent der auftretenden Kosten zu tragen. Die Kosten setzen sich zusammen aus den ärztlichen Leistungen und den, für die Stimulation notwendigen Medikamenten. Allerdings werden gewisse Einschränkungen gemacht, die die Übernahme der Kosten reglementieren. Es handelt sich um Einschränkungen bei dem Lebensalter der Frau, sowie des Ehepartners, der Partnerschaft, der Herkunft der Keimzellen, der Ursache der Sterilität und der Anzahl der Versuche [Bundesausschuss, 2004].

Siehe in **Tabelle 50** eine Auflistung über die Einschränkungen der Kostenübernahme in der Kinderwunschtherapie.

Tabelle 50: Kostenübernahme und deren Einschränkungen
[Bundesausschuss, 2004] [Krüssel, 2006]

- **Lebensalter der Ehefrau: zwischen 25. bis 45. Lebensjahr**
- **Lebensalter des Ehemannes: bis 50. Lebensjahr**
- **Gemeinschaft: verheirateter Status (miteinander)**
- **Spermien des Ehemannes (homologes System)**
- **Keine Sterilisation als Ursache für Sterilität**
- **maximal drei Versuche, falls Befruchtung in den ersten beiden Versuchen**

Die andere Hälfte der Kosten wird durch eine Eigenbeteiligung der Ehepaare, die sich zu einer Sterilitätstherapie entschieden haben, aufgebracht. Gegebenenfalls müssen die Kosten im Falle einer zutreffenden Einschränkung komplett getragen werden.

In dieser retrospektiven Untersuchung waren Frauen, die die assistierte Reproduktionsmedizin in Anspruch nahmen, im Alter zwischen 18 und 45 Jahren vertreten. Demzufolge finanzierten **39** Patientinnen die Kinderwunschtherapie vollständig aus eigenen Mitteln. Es handelt sich dabei um Kosten zwischen €500 (pro Insemination nach hormoneller Stimulation), €1.200 (pro IVF-Versuch) und €1.500 bis €1.800 (pro ICSI-Versuch) für die Paare [ER, 2005] [Krüssel, 2006].

Die Kosten für die serologischen Untersuchungen auf die verschiedenen Infektionsparameter sowohl bei der Frau, als auch bei dem (Ehe-)Partner belaufen sich nach der Gebührenordnung für Ärzte (GOÄ) auf insgesamt 50,36 (72,40) Euro, berechnet mit dem Faktor 0,80 (1,15) bei einem gesetzlich versicherten Patienten (Privatpatienten). Diese Summe setzt sich zusammen aus 13,99 (20,11) Euro für den HIV-Antikörper-Test mittels ELISA, 11,19 (16,09) Euro für die HBsAg-Bestimmung mittels EIA und 11,19 (16,09) Euro für die Röteln-Antikörper-Titer-Bestimmung mittels EIA oder eines Hämagglutinationshemmtests (HAH).

Alleine im Jahr 2006 wurden 387 Sterilitätspatientinnen und ihre (Ehe-)Partner im universitären Kinderwunschzentrum in Düsseldorf behandelt. Bei 16 Personen lagen keine weiteren Angaben vor, 223 Frauen (60%) unternahmen ihren ersten, 86 Frauen (23%) ihren zweiten, 35 Frauen (9%) ihren dritten, 16 Frauen (4%) ihren vierten, 8 Frauen (2%) ihren fünften, 2 Frauen (0,5%) ihren sechsten und 1 Frau (0,3%) ihren siebten Versuch.

Relevant zur Berechnung der primären serologischen Kosten sind die 223 Patientinnen und deren Ehemänner im ersten Versuch. So ergibt sich für das Jahr 2006 ein Kostenfaktor von insgesamt 11.230 Euro für das serologische Screening sowohl der gesetzlich versicherten Frau als auch des (Ehe-)Mannes. 56 Prozent (6.239,54 Euro) der Kosten entstehen durch den HIV-Antikörper-Test beider Personen und jeweils 22 Prozent (2.495,37 Euro) für die beiden HBV- und Röteln-Nachweise der Frau.

Legt man diese Zahlen den im Jahr 2005 erfassten 58.800 Behandlungszyklen der 36.733 Sterilitätspatientinnen des Deutschen IVF-Registers zugrunde, so gibt dies einen Gesamtkostenfaktor von 1.109.924,328 Euro bei 22.039,8 gesetzlich versicherten Frauen (60%) und deren 22.039,8 (Ehe-)Partnern im ersten Versuch.

Dies ergibt insgesamt 616.673,60 Euro für den HIV-Antikörper-Test, 246.625,36 Euro für die HBsAg-Bestimmung und 246.625,36 Euro für die Röteln-Antikörper-Titer-Bestimmung.

11. Haben Sie zurzeit oder hatten Sie in den letzten 4 Wochen eine „Erkältung“ oder sonstigen unkomplizierten Infekt, eine Durchfallerkrankung, einen fieberhaften Infekt (>38,5°C) oder eine offenen Wunde? Wenn „ja“, welche Art war die Erkrankung und bis wann?	☐	☐
12. Haben Sie in den letzten 12 Monaten einem Piercing, Ohrlochstechen, einer Tätowierung oder Akupunkturbehandlung unterzogen? Wenn „ja“, wann und durch wen?	☐	☐
13. Hatten Sie in den letzten 12 Monaten eine Verletzung oder Schleimhautkontakt, bei der Sie in Kontakt mit fremdem Blut kamen (z.B. Verletzung durch eine blutige Nadel oder Instrument)?	☐	☐
14. Konsumieren Sie Drogen, sind Sie alkohol-/medikamentenabhängig oder nehmen Sie Medikamente missbräuchlich ein? Wenn „ja“, wann zuletzt und welche?	☐	☐
15. Wurden Sie in den letzten 12 Monaten geimpft? (Aktiv-, Passiv-, Lebendimpfung, Sera tierischen Ursprungs?) Wenn „ja“, wann und welcher Impfstoff wurde verabreicht?	☐	☐
16. Haben Sie jemals Bluttransfusionen oder Blutbestandteile (z.B. Humanalbumin, Plasma, Gerinnungspräparate, Immunglobuline, Seren tierischen Ursprungs) erhalten? Wenn „ja“, wann und wo? Welchen Blutbestandteil?	☐	☐
17. Wurden bei Ihnen jemals eine Infektion mit Gelbsucht/Hepatitis B und/oder eine HIV-1 oder HIV-2 festgestellt?	☐	☐
18. Leiden oder litten Sie an einer der folgenden Erkrankungen oder Beschwerden oder bestand der Verdacht? Wenn „ja“, an welchen, seit wann ist die Heilung medizinisch dokumentiert? ☐ Fieber(>38,5°C) unklarer Ursache ☐ Lymphknotenschwellung ☐ Starker Nachtschweiß ☐ Hepatitis B ☐ AIDS, HIV-1 oder HIV-2 Infektion ☐ Hautkrankheiten Andere chronische Erkrankungen ☐ Schleimhautulcera ☐ Pharyngitis ☐ Inappetenz ☐ Übelkeit ☐ Gewichtsverlust > 2,5kg ☐ Gelenkschmerzen ☐ Muskelschmerzen	☐	☐
19. Haben Sie häufig wechselnden Sexualpartner oder hatten Sie in den letzten vier Monaten Sexualpartner, deren Gesundheitszustand Sie nicht kennen?	☐	☐
20. Leben Sie unter Lebensumständen, die im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein deutlich erhöhtes Risiko für durch Blut übertragbare Infektionskrankheiten (HBV oder HIV) bergen? Wenn „ja“, weshalb?	☐	☐

Das durch HIV-Infektion erworbene Immundefekt-Syndrom (AIDS) und die infektiöse Gelbsucht (Hepatitis B) werden über Kontakt mit Körperflüssigkeiten (Blut, Speichel, Samenflüssigkeit) übertragen.

Personengruppen mit erhöhtem Risiko für Infektionen mit HIV sind:

- Personen, die intravenöse Drogen gebrauchen oder gebraucht haben
- Homo- oder bisexuelle Männer
- Personen mit häufige wechselnden Intimpartnern
- Männliche und weibliche Prostituierte, Sextouristen/-innen
- Einwanderer aus Ländern mit einer hohen Rate an Infektionen mit HBV (Hepatitis B Virus) oder HIV
- Personen, die Intimkontakt mit Personen hatten, die diesen Gruppen angehören oder die eine AIDS-Erkrankung haben
- Häftlinge und ehemalige Strafgefangene

Folgende Krankheitszeichen weisen auf eine HIV-Infektion hin:

- unerklärlicher Gewichtsverlust
- unerklärliche Lymphknoten- bzw. -drüenschwellungen (am Hals, unter den Armen, in der Leistenbeugen)
- länger anhaltendes, unerklärliches Fieber und Schwäche
- wochenlanges Auftreten schwerer nächtlicher Schweißausbrüche
- länger anhaltender, trockener, vom Rauchen unabhängiger Husten
- unerklärlicher, lang andauernde Durchfälle
- rosa- oder purpurrote, meist schmerzlose Haut- oder Schleimhautverfärbungen (mit Schwellungen auch in Mund und Nase, unter den Augenlidern, im Enddarm)
- häufig Kopfschmerzen
- Bewusstseinsstörungen

Auch ohne Krankheitszeichen kann eine HIV-Infektion vorliegen und es besteht Ansteckungsgefahr.

5. Diskussion

5.1 Allgemein

Im Mittelpunkt der hier vorgestellten Studie stand die Evaluierung der Effizienz der in den Richtlinien der künstlichen Befruchtung und in den Mutterschaftsrichtlinien geforderten generellen serologischen Diagnostik auf die HIV-, HBV- und Röteln- Infektionsparameter bei der Frau, sowie auf die HIV-Infektionsparameter des (Ehe-)Partners. Insgesamt wurden 5.552 Frauen, die sich in dem Zeitraum zwischen 1989 und 2006 in der Universitätsklinik Düsseldorf zur Kinderwunschtherapie oder zur Entbindung vorstellten, in dieser Studie erfasst. Ein weiteres Ziel der Studie war, durch die Bearbeitung der Arbeitsthesen Nr.1 bis Nr. 3 die Gewichtung bezüglich der unterschiedlichen Infektionen und Infektionsmorbidityen zu ermitteln. Zusätzlich konnte anhand der Eintragungen in den Mutterpässen die Bereitschaft zu einem infektiologischen Screening innerhalb der entbindenden Population dokumentiert werden. Dabei wurden die aktuellen Krankheits-Prävalenzen der Kinderwunschtherapie-Patientinnen, deren Ehemännern, der entbindenden Patientinnen, der weiblichen Bevölkerung und der weiblichen, schwangeren Bevölkerung in die Bearbeitung miteinbezogen.

5.2 HIV

Die negative Entwicklung der HIV-Infektion in Deutschland ist kaum mit der Entwicklung in Hochprävalenzländern (Osteuropa, Afrika) zu vergleichen. Die Mehrheit der bereits infizierten oder neuinfizierten Frauen kommt aus Hochprävalenzländern wie Südafrika, mit einem Anteil von 77 Prozent (13,5 Mio.) [UNAIDS/WHO, 2005]. In Deutschland betrug die Gesamtzahl der HIV-Infizierten bis Ende 2006 ungefähr 56.000 Personen, davon 8.500 (15%) Frauen [RKI, 47/2006].

Anfänglich auf bestimmte „klassische“ Risikogruppen reduziert, gewinnt die heterosexuelle HIV-Übertragung (geschätzte 20%) zunehmend auch in industrialisierten Ländern an Bedeutung. Davon sind auch Frauen im reproduktionsfähigen Alter betroffen, nämlich 350-490 HIV-serokonvertierte Frauen in Deutschland im Jahr 2005. Die Mehrzahl der Frauen infizierte sich im Ausland (45%, 221 Fälle). Die zweitgrößte Gruppe infizierte sich über heterosexuellen Kontakt (29%, 142 Fälle). An dritter Stelle folgte die Gruppe der intravenösen Drogenkonsumenten (0,4%, 32 Fälle). Den restlichen Frauen war der Infektionsweg unbekannt [RKI, A/2006].

Durch die Fortschritte in der Entwicklung der antiretroviralen Kombinationstherapie, die zu einem signifikanten Rückgang von HIV-assoziierten Morbidität, Mortalität und opportunistischen Infektionen führte, öffnet sich der Blick der betroffenen Personen auf weitere Perspektiven des Lebens, die weit über den Kampf mit der Infektion hinausreichen und eventuell eine Familienplanung mit einschließen.

Die Gravidität selber führt zu keiner schwangerschaftsbedingten Krankheitsprogression bei einer nicht-fortgeschrittenen, asymptomatischen HIV-Infektion der Mutter [Alger et al., 1993], allerdings ist in der Zeit eine maternofetale Transmission möglich. Die Kenntnis einer betroffenen Schwangerschaft vorausgesetzt, ist mit Interventionen die maternofetale Transmission auf weniger als 2 Prozent zu senken. Ohne Interventionen beträgt die Transmissionsrate allerdings 15-20 Prozent [Weigel et al., 2001] [WHO+Unicef, 2004].

Sicherlich übt eine frisch identifizierte HIV-Infektion Einfluss auf die Entscheidung für ein Kind oder eine Kinderwunschtherapie aus, zumal die HIV-Infektion gegenwärtig letztendlich eine letale Prognose hat und sich die Betroffenen erst einmal mit der Diagnose auseinandersetzen müssen.

Eine mögliche Erklärung für das fehlende Auftreten eines positiven HIV-Antikörnernachweises innerhalb der Gruppe der Kinderwunschpatientinnen und deren Ehemännern aus der regionalen Umgebung Düsseldorfs könnte sein, dass neu diagnostizierte HIV-infizierte Ehepaare zunächst von einer Kinderwunschtherapie Abstand nehmen, entweder aufgrund eigener Bedenken oder auf Anraten des behandelnden Gynäkologen. Dagegen spricht die Erfahrung, dass gerade HIV-infizierte Ehepaare mit Kinderwunsch zur Behandlung an die Universitätsklinik Düsseldorf überwiesen werden, da hier in bestimmten serodiskordanten Patientenkonstellationen (Mann HIV-positiv, Frau HIV-negativ) durch Einsatz verschiedener Verfahren das aufbereitete Sperma relativ gefahrenlos in der Kinderwunschtherapie verwandt werden kann. Dagegen sprechen auch ähnliche Ergebnisse einer Untersuchung aus Amsterdam, die 1990 durchgeführt wurde. Dabei lagen bei 476 serologischen HIV-Screenings von Patientinnen aus der Sterilitätstherapie kein einziger positiver/reaktiver HIV-Antikörnernachweis vor [Bindels, 1990]. Eine weitere mögliche Erklärung liegt in der hohen Motivation der betroffenen Paare begründet. Demnach könnte die Fixierung auf die Erfüllung des Kinderwunsches zur Vermeidung auftretender HIV-Risiken führen.

In Bezug auf den HIV-Antikörper-Nachweis selber gilt es, das diagnostische Fenster und für die Kinderwunschtherapie das Behandlungszeitfenster zu berücksichtigen. Trotz spezieller Testverfahren (p24-Antigen-Nachweis) kann zwischen Infektionszeitpunkt und Nachweis der HIV-Antikörper mehrere Tage bis mehrere Monate liegen. In der Zeit des diagnostischen Fensters könnten die getesteten Personen mit dem Erreger infiziert und potentiell hochgradig infektiös sein [Ly et al., 2001].

Bleibt der Behandlungserfolg der Kinderwunschtherapie zunächst aus, kann sich die Dauer der Therapie durch die mehrmonatigen Behandlungszyklen auf mehrere Jahre ausdehnen. In diesem Behandlungszeitfenster wird der zu Beginn eingeforderte HIV-Antikörper-Nachweis selten wiederholt.

Zur optimalen Abdeckung dieser Zeiträume (diagnostisches Fenster und Behandlungszeitraum) gilt es die Patientinnen und deren Ehepartner durch ein Gespräch auf die entsprechenden Risikofaktoren hinzuweisen und aufzuklären und diese mittels eines Risikofragebogens individuell abzufragen. Durch die Aufklärung seitens des medizinischen Personals über das bestehende Expositionsrisiko, den Infektionsweg, das maternofetale Transmissionsrisiko und den möglichen Konsequenzen für die Schwangerschaft, sowie der Geburtenrate in der Kinderwunschtherapie in Kombination mit der Eigeneinschätzung der betroffenen Paare, sollte vor Beginn der Behandlung der Bedarf einer serologischen Diagnostik abgeschätzt werden. Spätestens nach Eintritt einer Schwangerschaft kann das weitere serologische Screening den Mutterschaftsrichtlinien entsprechend verlaufen.

In **Tabelle 51** erfolgt eine Zusammenfassung der oben aufgezählten Punkte in der These Nr.1. Diese geforderte Eigenverantwortung der Kinderwunschpatientinnen und deren Ehepartnern, unterstützt durch fachärztliche Beratung, wird ebenso von der durchschnittlichen schwangeren Population erwartet. Der begleitende Gynäkologe bespricht mit der Graviden erst nach Feststellung der Schwangerschaft die laut Mutterschaftsrichtlinien geforderten serologischen Untersuchungen. Je nach Überzeugung des betreuenden Arztes und nach Einstellung der Patientin wird eine Entscheidung bezüglich der anstehenden Testverfahren gefällt.

Tabelle 51: These Nr. 1

Eine HIV-Untersuchung bei Sterilitätspatientinnen erst postkonzeptionell sichert auch hier die Erfassung zwischenzeitlich erworbener Neuinfektionen und senkt den Kostenaufwand. Eine präkonzeptionelle Untersuchung auf HIV sollte nur gezielt bei Sterilitätspatientinnen aus Risikogruppen und HPL durchgeführt werden, die durch einen Risikofragebogen und entsprechende Aufklärung ermittelt werden können.

In dieser Studie haben sich laut Mutterpass 30,42% (1.599) der Frauen für eine Testung auf HIV entschieden, vermutlich angepasst an ihre Lebenssituation. Die geringe Ausnutzung des Angebotes auf HIV-Antikörper-Testung könnte allerdings auch in einer fehlenden Dokumentation begründet liegen. Es besteht auch die Möglichkeit, dass die Frauen auf eine Testung im Rahmen ihrer Schwangerschaft verzichtet haben, aus Angst vor einem positiven/reaktiven Testergebnis.

Eine reaktive HIV-Antikörpertestprävalenz unter Graviden aus Hochprävalenzländern (Botswana, Swaziland, Lesotho, Namibia, Südafrika, Zimbabwe) beträgt geschätzte 20-30 Prozent [UNAIDS/WHO, 2005] [Richter-K., 2005] [Gupta, 2005]. In den USA wurden bei einer nationalen, anonymen Nabelschnurblutuntersuchung unter entbindenden Frauen eine HIV-Antikörper-Prävalenzen von durchschnittlich 1,5 HIV-Antikörper-positiven Proben pro 1.000 Gebärenden ermittelt [Gwinn et al., 1991]. Für Europa wird eine allgemeine HIV-Prävalenz bei schwangeren Frauen von unter 0,5 Prozent angegeben. Für Westeuropa gilt eine HIV-Prävalenzzahl unter den Schwangeren zwischen 0,3 Prozent (Irland) und weniger als 0,03 Prozent (Finnland) [EuroHIV, 2006]. 1999 betrug in Deutschland die durchschnittliche Prävalenz HIV-positiver, schwangerer Frauen in Großstädten 0,5-0,6 Prozent und in den übrigen Regionen 0,1-0,2 Prozent [Marcus, 1999].

In **Tabelle 52** erfolgt eine Zusammenfassung der ermittelten, weltweiten HIV-Prävalenzdaten unter schwangeren Frauen.

Tabelle 52: HIV-Prävalenzzahlen unter Graviden weltweit	
Prävalenzzahlen unter Schwangeren	
Entwicklungsländer	20-30%
[UNAIDS/WHO, 2005] [Richter-K., 2005] [Gupta, 2005]	
USA [Gwinn et al., 1991]	0,15%
Europa [EuroHIV, 2006]	>0,5%
Westeuropa [EuroHIV, 2006]	0,3-0,03%
Deutschland	0,3-0,03%
➔ Großstadt	0,5-0,6%
➔ übrige Region	0,1-0,2%
[EuroHIV, 2006] [Marcus, 1999]	

5.3 HIV: Infektionsrisiken seitens des (Ehe-)Mannes

Die Zahl der in Deutschland lebenden, HIV-infizierten oder an AIDS erkrankten Personen belief sich auf 56.000. Davon waren im Jahr 2006 über 80 Prozent der HIV-infizierten,

dokumentierten Personen männlich (47.000 Personen) [RKI, 47/2006]. Bei den Männern überwiegt die klassische Risikogruppe und der „klassische“ Infektionsweg (MSM; Männer, die Sex mit Männer haben). Aber auch der heterosexuelle Infektionsweg mit geschätzten 20 Prozent ist bei den Männern vertreten. Relevant für die Teilnahme an einer Kinderwunschtherapie ist jedoch nicht der Infektionsweg, sondern der Infektionsstatus des (Ehe-)Mannes und der prädisponierende Faktor Herkunft aus „Hochprävalenzländern“.

Eine Untersuchung von 252 Patienten einer Sterilitätsambulanz in New York wies bei 6,5 Männern (2,6%) einen positiven HIV-Antikörper-Test nach [Bray et al., 1991]. Entsprechend der hier vorliegenden Untersuchung aus dem regionalen Einzugsgebiet ist hingegen nicht von einer hohen Rate positiver HIV-Antikörper-Nachweise der Ehemänner auszugehen. Diese unterschiedlichen Untersuchungsergebnisse könnten geographischen und ethnischen Ursprungs sein. Aber auch eine besonders hohe Motivation, die schon bei den Ehepartnerinnen vorliegt, könnte das Eingehen von Risikosituationen vermindern und verhindern.

Der angestrebte Behandlungserfolg und die intensiven Kosten motivieren die Patienten zu einer realistischen Risikoeinschätzung. Stellt sich ein Ehepaar in der Kinderwunschtherapie vor, so scheint eine genau medizinische Aufklärung seitens der behandelnden Ärzte, mit Unterstützung eines Risikofragebogens als ausreichend, die Infektionssituation angemessen einzuschätzen.

Für den Fall, dass sich der (Ehe-)Partner in einer akuten Phase der Virusinfektion befindet, so können auch in dessen Ejakulat virale Bestandteile nachgewiesen werden [Chiasson et al., 1990]. Durch das diagnostische Fenster der HIV-Antikörper-Tests besteht hier auch, wie bei der Frau, die Möglichkeit, dass sich der betroffene Ehemann, trotz eines unauffälligen Nachweises, in einer höchst infektiösen Phase der Virämie befindet. Dies stellt unter anderem einen Risikofaktor für die Partnerin dar. Das diagnostische Fenster kann mit Hilfe des verantwortungsbewussten Ehemannes durch die Aufklärung und den Risikofragebogen weiter eingegrenzt werden.

Ist die Infektion bekannt und es besteht weiterhin ein Kinderwunsch, so werden gerade diese Fälle an das universitäre Kinderwunschzentrum überwiesen. Mit Hilfe der assistierten Reproduktionsmedizin gelingt in dem Fall der Schutz der diskordanten Partnerin und trotz allem bleibt die Möglichkeit der Kinderwunschbehandlung als Teil der weiteren Lebensplanung bestehen [Semprini et al., 1992]. Die Aufbereitung der Spermien unter bestimmten Rahmenbedingungen verhindert eine Infektion der in-vitro-Kulturen und letztendlich auch der serodiskordanten Partnerin. Dies müsste statistisch gesehen zu einer Häufung HIV-positiver/reaktiver (Ehe-)Männer in der Untersuchung führen. Dies konnte jedoch durch die Studie nicht bestätigt werden, vermutlich bedingt durch die relativ geringe Durchseuchung der aus Region stammenden Population, in Kombination mit einer hohen Motivation. Des Weiteren wird die Behandlung HIV-diskordanter Paare erst seit 2001 an der Düsseldorfer Universitätsklinik angeboten. Es besteht auch die Möglichkeit, dass die frisch diagnostizierte HIV-infizierte Person erst einmal Abstand nimmt von einer weiteren Kinderwunschbehandlung.

5.4 Hepatitis B

Die Hepatitis B ist eine der häufigsten und gefährlichsten Infektionskrankheiten, die sehr viele Menschen weltweit betrifft. Mehr als 2 Milliarden Menschen haben weltweit bereits eine Infektion durchgemacht, über 350 Millionen Menschen entwickelten sich anschließend zu chronischen Infektionsträgern [WHO/OMS, 2003] [Erhardt et al., 2005]. Diese Infektionskrankheit fordert jährlich bis zu einer Millionen Menschenleben [Mahoney, 1999]. In den Hochprävalenzländern (Südosteuropa, Zentral- und West-Afrika, Südost-Asien) sind zwischen 8 und 20 Prozent der Bevölkerung Infektionsträger [Previsani et al., 2002] [WHO,

2006H]. Im internationalen Vergleich gehört Deutschland zu den Ländern mit niedriger Hepatitis B- Prävalenz. Obwohl in Deutschland seit 1997 ein tendenzieller Rückgang der Zahlen Neuinfizierter ersichtlich ist, sind aktuell 0,6 Prozent (300.000 bis 650.000) chronische Infektionsträger (HBsAg-Träger) bekannt. In der deutschen Population wurde eine Durchseuchungsrate von ungefähr 7 Prozent (anti-HBc positiv) und einer Neuinfektionsrate von bis zu 5.000 Neuinfizierten jährlich ermittelt [RKI, 2005H].

Viele dieser chronisch infizierten Frauen leben oft jahrelang gut mit der Kenntnis über ihren Infektionsstatus. Sie sehen deshalb ihren infektiösen Zustand mit fehlendem Krankheitsgefühl nicht unbedingt als Hindernis für ein eigenes Kind oder eine Sterilitätsbehandlung. Im Vergleich zu einer neu diagnostizierten HIV-Infektion übt eine kürzlich diagnostizierte Hepatitis B-Infektion einen weitaus geringeren Einfluss auf den Entschluss für die Kinderwunschtherapie aus. Aus Erfahrung mit Sterilitätspatientinnen und deren Ehepartnern aus der reproduktionsmedizinischen Behandlung der Universitätsklinik Düsseldorf nehmen die Eheleute trotz neuester Erkenntnis über den Infektionsstatus der Patientin durch eine Aufklärung seitens der Ärzte (maternofetale Transmissionsrate, Infektionsrisikominimierung durch aktive und passive Prophylaxe) selten Abstand von ihrem Kinderwunsch, vorausgesetzt es handelt sich nicht um eine frische, akute Hepatitisinfektion mit erhöhtem maternofetalen Transmissionsrisiko. Allerdings ist den behandelnden Ärzte aus der Studie bisher auch noch keine akute Hepatitisinfektion zur Kinderwunschtherapie vorgestellt worden.

Zur Häufigkeit HBsAg-positiver Frauen und Schwangeren gibt es in der Literatur unterschiedliche Angaben. So variieren die HBsAg-Prävalenz-Angaben zwischen 0,5 bis 4 Prozent [Peterson, 1994]. In dieser Untersuchung lag die HBsAg-Prävalenz bei 0,65 und 0,77 Prozent. Ähnlich wie bei der HIV-Infektions-Prävalenz beruhen die vielfältigen Angaben möglicherweise auf geographischen (Herkunft aus Hochprävalenzländern) und ethnischen Unterschieden. Tatsächlich kommen 100 Prozent der Hepatitis B-infizierten Sterilitätspatientinnen der Studie ursprünglich aus Gebieten mit hoher Prävalenz (HPL). Dies ließ sich durch eine einfache Befragung ermitteln.

In Bezug auf die Testverfahren, die zum Nachweis des HBs-Antigens dienen, gilt es auch hier, das diagnostische Fenster und den mehrmonatigen bis jahrelangen Behandlungszeitraum zu berücksichtigen. Trotz spezieller Nachweisverfahren können zwischen Infektionszeitpunkt und Nachweis der Antigene bis zu 4 Wochen liegen. In diesem Zeitraum können die Sterilitätspatientinnen trotz negativem Testergebnis infektiös sein [Gitlin, 1997] [RKI, 2004H]. In dem möglicherweise jahrelangen Behandlungszeitraum besteht zusätzlich das Risiko einer zwischenzeitlich erworbenen Neuinfektion. Der einmalige HBsAg-Nachweis zu Beginn der Therapie wird generell nicht wiederholt.

Hier erscheint es ebenso angebracht, durch gezielte medizinische Aufklärungsgespräche und einen Risikofragebogen die Notwendigkeit der Testung auf eine Hepatitisinfektion zu ermitteln. Bei Beantwortung des Risikofragebogens ist wieder von einem hochmotivierten, Risiken vermeidenden, eigenverantwortlichen Patientenkontext auszugehen. Dies drückt die These Nr.2, zusammengefasst in **Tabelle 53** aus.

Tabelle 53: These Nr. 2

Eine HBsAg-Bestimmung bei Sterilitätspatientinnen postkonzeptionell (erst nach Beginn der Gravidität) sichert die Erfassung zwischenzeitlich erworbener Neuinfektionen bei andauerndem Expositionsrisiko, senkt den Kostenaufwand und führt zur gleichen postpartalen Therapie. Eine Empfehlung zum präkonzeptionellen Screening sollte nur bei Risikopatientinnen aus Hochprävalenzländern erfolgen.

Selbst in den Mutterschaftsrichtlinien wird erst nach der 32. Schwangerschaftswoche eine Hepatitis-Diagnostik empfohlen. Damit wird eine Erfassung einer Hepatitisinfektion sichergestellt, die zu rechtzeitigen postpartalen therapeutischen Maßnahmen für das Kind führen kann.

Mit Aufklärung durch den betreuenden Gynäkologen wird auch in Bezug auf die Hepatitis B-Serologie eine eigenverantwortliche Entscheidung von den Graviden erwartet. Somit verbleibt die Durchführung des Testes in den Händen der Schwangeren.

Es entscheidet sich ein hoher Anteil der Schwangeren für eine Testung auf den Hepatitisinfektionsparameter, um dem Kind den größtmöglichen Schutz zu bieten. Im Vergleichskollektiv fanden sich immerhin 4.289 (81,59%) Dokumentation über den Hepatitis B-Infektionsstatus der entbindenden Frauen. 864 (16,44%) fehlende (Eintragungen der) Ergebnisse des Vergleichskollektivs in der Studie können auf eine Sorglosigkeit der Schwangeren, mangelhafte Dokumentation, vorzeitige Entbindung, aber auch auf eine gezielte Entscheidung gegen die Testung zurückzuführen sein. In bayrischen Kliniken und in Kliniken aus Berlin wurden vergleichbare Ergebnisse erzielt. Dort lagen bei 4.806 (79,00%) Entbindungen dokumentierte HBsAg-Infektionsergebnisse vor, die bei weiteren 1.277 (20,99%) Geburten fehlten. Durch das HBsAg-Screening wurde bei 43 Schwangeren (0,89%) ein HBsAg-positiver Status nachgewiesen [Dausch et al., 2001]. In Berlin lagen bei 2.815 (71,03%) Schwangeren ein dokumentierter HBsAg-Infektionsstatus der Mutter vor, bei 1.359 (32,56%) Entbindungen fehlten derartige Vermerke. Auch hier wurden durch das HBsAg-Screening 33 (1,17%) auffällige Schwangere nachgewiesen [Parasher et al., 2001].

In **Tabelle 54** wird die Häufigkeit von schwangeren Frauen mit einem pathologischen HBsAg-Status erfasst.

Tabelle 54: Häufigkeit pathologischen HBsAg-Status in verschiedenen Populationen		
	Anzahl	Pathologischer Status
➔ Patientinnen mit Kinderwunsch		0,65%
➔ Frauen im reproduktionsfähigen Alter		
Literaturangaben [Peterson, 1994]		0,5-4%
➔ Vergleichskollektiv Uni Düsseldorf		0,77%
➔ Schwangere Frauen Literaturangaben		
[Dausch et al., 2001]	43	0,89%
[Parasher et al., 2001]	33	1,17%

5.5 Röteln

Seit Einführung der MMR-Vakzine in Deutschland sank die Anzahl der erfassten Rötelerkrankungen signifikant. „Impffaulheit“ und Impfversagen führen dennoch weiterhin zu neuen Erkrankungsfällen, besonders in der mit 10-20 Prozent der Gesamtbevölkerung angegebenen, seronegativen Population Erwachsener [WHO, 2000R]. Für die Untersuchung besonders relevant sind die rötelnempfindlichen Mädchen und Frauen im reproduktionsfähigen Alter.

Die typische Kinderkrankheit wird häufig erst in dem Fall einer seronegativen Frau mit einer Erstinfektion in den ersten 12 Schwangerschaftswochen zu einem lebensbedrohlichen Problem. Bei dem maternofetalen Transmissionrisiko von über 50 Prozent innerhalb der ersten Schwangerschaftswochen kann es in der Mehrzahl der Fälle zu starken Missbildungen bis hin zu Aborten kommen [Peterson, 1994]. Tatsächlich empfehlen Mediziner bei einer

Rötelnrötterinfektion der Mutter in dieser Zeit aufgrund der hohen Missbildungsrate bei einer kongenitalen Rötelninfektion eine Interruptio [RKI, 2003R]. Aus Angst vor der Unsicherheit, ob tatsächlich eine maternofetale Transmission mit schwerwiegenden Folgen für das ungeborene Kind stattgefunden hat und anderen Beweggründen, entscheiden sich die zukünftigen Eltern oft für eine Unterbrechung der Schwangerschaft. Noch gravierender ist diese Entscheidung für eine Interruptio und somit gegen das ungeborene Kind allerdings für Sterilitätspatientinnen, die oft sehr lange auf einen Behandlungserfolg in der Kinderwunschtherapie warten müssen.

Immerhin lag in der untersuchten Gruppe der Sterilitätspatientinnen mehrheitlich, bei 428 (92,64%) Frauen eine Rötelnimmunität vor, allerdings waren 34 (7,36%) Sterilitätspatientinnen im Erstgespräch der Kinderwunschtherapie noch ohne Rötelnschutz. Diese Rate an fehlender Rötelnimmunität innerhalb der Studie ähnelt den Zahlen (10-20%) in der allgemeinen, erwachsenen Bevölkerung, widerspricht jedoch den Zahlen von 52.000 bis 194.000 (0,8 bis 3 %) seronegativer Frauen zwischen 18 und 30 Jahren [RKI, 2003R] [Enders, 2005]. Vermutlich ist die Prozentzahl der fehlenden Rötelnimmunität noch ausgeprägter durch eine Untererfassung. Diese Untererfassung an nicht vorliegender Rötelnimmunität entsteht durch eine vorgezogene Impfung des überweisenden Gynäkologen. Erfahren die Sterilitätspatientinnen von einer fehlenden Rötelnimmunität, so nehmen die Patientinnen eher eine kurze Behandlungsverzögerung von ungefähr 3 Monaten bis zur vollständigen Rötelnimmunität durch eine gezielte Impfung in Kauf, als schlimmstenfalls einer Schwangerschaft vorzeitig beenden zu müssen.

Das Risiko, an einer Rötelninfektion in einer Schwangerschaft nach einer Kinderwunschtherapie zu erkranken, mit neonataler Rötelnembryopathie bei 100.000 Behandlungszyklen ist außerordentlich gering und beträgt statistisch nur zwischen 0,005382 und 0,018048 Prozent pro Behandlungszyklus. Allerdings führt die stark gefürchtete Infektion in der Mehrzahl der Fälle zu ausgeprägten einzelnen oder multiplen Defekten, die eine hohe Abortrate, Frühgeburtslichkeit und eine erhöhte perinatale Mortalität nach sich ziehen. Nach einer maternalen Infektion kann die Rötelninfektion des Embryos zwar festgestellt werden, es gibt jedoch keine spezifische, kausale, postpartale Therapie für das Kind. Es stellt die werdenden Eltern vor das medizinische und ethische Problem der Interruptio.

Durch eine Röteltiterbestimmung und gegebenenfalls der Durchführung einer Rötelnschutzimpfung vor einer Konzeption kann das Risiko einer Rötelninfektion in der Schwangerschaft erfolgreich vermieden werden.

Tabelle 55: These Nr. 3

Präkonzeptionelles Röteln-Screening und eine damit einhergehende Röteln-Impfung kann eine Röteln-Embryopathie verhindern und zu einer sichereren Schwangerschaft führen.

In dieser Studie erfährt das angebotene Testverfahren im Rahmen einer bestehenden Schwangerschaft eine hohe Akzeptanz. Die 4.897 (93,15%) schwangeren Frauen entschieden sich für eine Rötelnimmunitätsbestimmung. Diese hohe Akzeptanz wurde auch in anderen Untersuchungen gefunden [Parasher et al., 2001] [Enders, 2005]. Möglicherweise ist das Wissen über die gefährliche Rötelninfektion in der Schwangerschaft allgemein bekannt, so dass sich die meisten Schwangeren bereitwillig auf Röteln testen lassen.

Erfolgte der Test auf Rötelnantikörper nach Schwangerschaftsbeginn, aus den Daten leider nicht zu entnehmen (mindestens 5,35% nicht vorliegende Immunität), bestand nicht mehr die

Möglichkeit einer adäquaten Vorsorge, denn es wird von einer Rötelschutzimpfung in der Schwangerschaft abgeraten. Das Ergebnis konnte den Frauen eine gewisse Sicherheit bei existierender Rötelnimmunität, immerhin bei 94,65 Prozent der Graviden, verifizieren oder aber ihnen den Hinweis auf eine mögliche Gefahr in der Frühgravidität geben. Andere Untersuchungen in einer deutschen, schwangeren Population führten zu vergleichbaren Ergebnissen. In 21.248 Schwangerschaften lagen bei 543 (2,56%) Graviden keine ausreichende Rötelnimmunität vor, im Umkehrschluss lagen bei 20.705 (97,44%) Schwangerschaften ein ausreichender Rötelschutz vor. Die ermittelte Seronegativrate unter den Schwangeren ergab weniger als 3 Prozent, ähnlich der der Frauen im reproduktionsfähigen Alter [Enders, 2005]. Auch nach einer retrospektiven Datenerhebung der Geburtenprotokolleintragen von 4.174 Geburten in dem Zeitraum von 1996 bis 1998 in der Geburtshilfe und der Kinderklinik des Universitätsklinikums Benjamin Franklin der Freien Universität Berlin durch Parasher et al., fand sich in 91 Prozent (3.806) der Protokollen entsprechende Dokumentationen über den Rötelnstatus der Entbindenden. Demzufolge verfügten ungefähr 90 Prozent (3.405 Frauen) der entbindenden Frauen über einen ausreichenden Röteltiter und bei ungefähr 5 Prozent (205 Frauen) fehlte die Rötelnimmunität komplett. In weiteren 5 Prozent (196 Frauen) war der Rötelnstatus zur Zeit der Entbindung nicht bekannt [Parasher et al., 2001]. Auch das RKI bestätigt in einem Situationsbericht wichtiger Infektionskrankheiten die hohe Zahl positiver Rötelntest unter Schwangeren [RKI, 35/2004R].

Bei fehlender Rötelnimmunität verbleiben der Schutz des Kindes und der Ausgang der Schwangerschaft in dem Verantwortungsbereich (Vermeidung von Risiken) der Graviden.

Tabelle 56: Häufigkeiten von Rötelnimmunität oder Seronegativität in verschiedenen Populationen		
	Rötelnimmunität	Seronegativität
Patientinnen mit Kinderwunsch	92,64%	7,36%
Frauen im reproduktionsfähigen Alter Literaturangaben [RKI, 2003R] [Enders, 2005].		0,8-3%
Vergleichskollektiv Uni Düsseldorf	94,65%	5,35%
Schwangere Frauen Literaturangaben [Enders, 2005]	97,44%	2,56%
	[Parasher et al., 2001] 94,32%	5,68%

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden zunächst die drei Krankheitserreger HIV, Hepatitis B und Röteln ausführlich in ihrer epidemiologischen Entwicklung vorgestellt. Anschließend wurden die Notwendigkeit und die Effizienz der in den Richtlinien der künstlichen Befruchtung und in den Mutterschaftsrichtlinien geforderten generellen serologischen Diagnostik auf die HIV-, HBV- und Röteln- Infektionsparameter bei der Frau, sowie die HIV-Infektionsparameter des Ehepartners und der daraus resultierenden Konsequenzen untersucht. Dafür standen zwei unterschiedliche Patientenkollektive zur Verfügung, die als gemeinsamen Nenner „weiblich und im reproduktionsfähigen Alter“ hatten und die (Ehe-)Partner der Kinderwunschtherapiepatientinnen. Der größte gemeinsame Nenner beider Gruppen war jedoch das regionale Einzugsgebiet. So kamen alle dokumentierten Personen aus dem Gebiet der Landeshauptstadt und Umgebung. Retrospektiv wurde durch Einsicht in 945 Akten von Patientinnen und deren Ehemännern, die zwischen 1989 und 2001 eine Behandlung in der Kinderwunschtherapie hatten, festgehalten, welcher HIV-, Hepatitis B- und Röteln-Infektionsstatus dokumentiert wurde. Des Weiteren wurden retrospektiv durch Auswertung von 5.257 Entbindungen die medizinischen Angaben von Schwangeren untersucht, die zwischen den Jahren 2001 und März 2006 mit dokumentierten HIV-Antikörper-Nachweis, HBsAg-Status und vorliegender Rötelnimmunität zur Entbindung in die Klinik kamen.

Die Patientinnen der Kinderwunschtherapie nehmen in jedem Behandlungszyklus physische und psychische, sowie hohe finanzielle Belastungen in Kauf. Die relativ niedrigen Konzeptionschancen führen oft zu einer länger dauernden Therapie, die die hochmotivierten Ehepaare bereitwillig akzeptieren. Bei Behandlungserfolg wird die Sterilitätstherapie, welche der eingetretene klinische Schwangerschaft vorrangig ist, grundsätzlich als ein Risikofaktor definiert. Einen zusätzlichen Risikofaktor stellen mütterlichen (Erst-)Infektion während der Schwangerschaft dar. Krankheitserregende Mikroorganismen in Form von Viren und Bakterien üben oft einen großen Einfluss auf den Verlauf der Schwangerschaft und auf die kindliche neonatale Morbidität und Mortalität aus. Besonderer Aufmerksamkeit kommt in diesem Zusammenhang den drei krankheitserregenden Humanes Immunodeficiency-, Hepatitis B- und Röteln-Viren zu. Um eine weitere Gefährdung des Behandlungserfolgs zu vermeiden und dem ungeborenen Kind die größere Sicherheit zu gewährleisten, dient das serologische Screening vor Beginn der Kinderwunschtherapie. Diese serologische Diagnostik wird auch speziell von den Richtlinien der assistierten Reproduktion eingefordert. Allerdings bleibt in diesem Rahmen weiterhin das diagnostische Fenster, die oft lang andauernde Behandlungsdauer, ein kontinuierlich bestehendes Infektionsrisiko, die Konsequenz aus den Untersuchungsergebnissen der serologischen Diagnostik, sowie die überdurchschnittliche Motivation der Ehepaare teilweise oder sogar ganz unberücksichtigt.

Eine neu diagnostizierte HIV-Infektion wird maßgeblichen Einfluss auf die Entscheidung einer Kinderwunschtherapie haben, zumal die letale Prognose erst einmal eine psychische Aufarbeitung der frisch entdeckten HIV-Erkrankung erfordert. Die Ehepaare werden aufgrund eigener Bedenken oder auf Anraten des behandelnden Gynäkologen zunächst Abstand nehmen von einer Weiterbehandlung. Durch die Fortschritte in der Entwicklung der antiretroviralen Kombinationstherapie, die zu einem signifikanten Rückgang von HIV-assoziierten Morbidität, Mortalität, opportunistischen Infektionen und auch zu einer signifikanten Senkung der maternofetalen Transmissionrate auf unter 2 Prozent führte, kann der Kinderwunsch wieder zu einem dominierenden Thema im Leben der Paare werden. Die HIV-Infektion ist eine seltene Erkrankung, die speziell in der Studie weder bei den Sterilitätspatientinnen noch bei den Ehepartnern dokumentiert wurde. Dennoch sollte die stetig negative Entwicklung der Erkrankung weltweit und besonders das gehäufte Vorkommen in Ballungsräumen Beachtung finden. Zu solchen Ballungsräumen zählen Großstädte wie Düsseldorf. Die hohe Motivation und die Fixierung auf die Erfüllung des

Kinderwunsches hingegen kann zur Vermeidung auftretender HIV-Risiken führen. Durch die Aufklärung seitens des medizinischen Personals über das bestehende Expositionsrisiko, den Infektionsweg, das maternofetale Transmissionrisiko und den möglichen Konsequenzen für die Schwangerschaft, sowie der Geburtenrate in der Kinderwunschtherapie in Kombination mit der Eigeneinschätzung der betroffenen Paare, sollte vor Beginn der Behandlung der Bedarf einer serologischen Diagnostik abgeschätzt werden. Es gilt zur optimalen Einschätzung und Abdeckung des diagnostischen Fensters und des langandauernden Behandlungszeitraums, die Patientinnen und deren Ehepartner durch ein Gespräch auf die entsprechenden Risikofaktoren hinzuweisen, aufzuklären und diese mittels eines Risikofragebogens individuell abzufragen. Eine HIV-Untersuchung bei Sterilitätspatientinnen erst postkonzeptionell sichert die Erfassung zwischenzeitlich erworbener Neuinfektionen und senkt den Kostenaufwand. Denn gerade der HIV-Antikörper-Nachweis mittels ELISA macht den höchsten Kostenfaktor (20,11(13,99) Euro) aus. Eine präkonzeptionelle Untersuchung auf HIV sollte gezielt bei Sterilitätspatientinnen aus Risikogruppen und Hochprävalenzländern, die durch einen Risikofragebogen und entsprechende Aufklärung ermittelt werden könnten, beschränkt werden. Spätestens nach Eintritt einer Schwangerschaft kann das weitere serologische Screening den Mutterschaftsrichtlinien entsprechend verlaufen. In jeder Schwangerschaft per via naturales obliegt die Hauptverantwortung in den Händen der Graviden. Laut den Untersuchungsergebnissen hat sich die Mehrzahl der Frauen aus dem Vergleichskollektiv nicht auf HIV testen lassen. Vermutlich wurde aus eigenverantwortlicher Selbsteinschätzung auf die HIV-Testung verzichtet. Im Vergleich zu einer neu diagnostizierten HIV-Infektion übt eine kürzlich diagnostizierte Hepatitis-Infektion einen weitaus geringeren Einfluss auf den Entschluss für die Kinderwunschtherapie aus. Durch das fehlende Krankheitsgefühl und dem komplikationslosen Umgang mit der Erkrankung der Frau, sowie der Möglichkeit zur postpartalen Hepatitis-Therapie besteht weiterhin ein Kinderwunsch, von dem in der Regel kein Abstand genommen wird. Die Hepatitis B ist eine häufige und gefährliche Infektionskrankheit, die sehr viele Menschen weltweit betrifft. Besonders die sogenannten Hochprävalenzländer (Südosteuropa, Zentral- und West-Afrika, Südost-Asien) haben eine hohe Rate an Infektionsträgern. Durch gezielte medizinische Aufklärungsgespräche und einen Risikofragebogen kann die Notwendigkeit der Testung auf eine Hepatitisinfektion ermittelt werden. Bei Beantwortung des Risikofragebogens ist wieder von einem hochmotivierten, Risiken vermeidenden, eigenverantwortlichen Patientenklintel auszugehen. Eine HBs-Ag-Bestimmung bei Sterilitätspatientinnen postkonzeptionell (erst nach Beginn der Gravidität) sichert die Erfassung zwischenzeitlich erworbener Neuinfektionen bei andauerndem Expositionsrisiko, senkt den Kostenaufwand und führt zur gleichen postpartalen Therapie. Eine Empfehlung zum präkonzeptionellen Screening sollte nur bei Risikopatientinnen aus Hochprävalenzländern erfolgen. Selbst in den Mutterschaftsrichtlinien wird erst nach der 32. Schwangerschaftswoche eine Hepatitis B-Diagnostik empfohlen. Damit wird eine Erfassung einer Hepatitisinfektion sichergestellt, die zu rechtzeitigen postpartalen therapeutischen Maßnahmen für das Kind führen kann.

Das Risiko, an einer Rötelninfektion in einer Schwangerschaft nach einer Kinderwunschtherapie zu erkranken und eine neonatale Rötelnembryopathie zu entwickeln, ist bei 100.000 Behandlungszyklen außerordentlich gering und beträgt nur zwischen 0,005382 und 0,018048 Prozent pro Behandlungszyklus. Allerdings führt die stark gefürchtete Infektion in der Mehrzahl der Fälle zu ausgeprägten einzelnen oder multiplen Defekten, die eine hohe Abortrate, Frühgeburtlichkeit und eine erhöhte perinatale Mortalität nach sich ziehen. Nach einer maternalen Infektion kann die Rötelninfektion des Embryos zwar festgestellt werden, es gibt jedoch keine spezifische, kausale, postpartale Therapie für das Kind. Es stellt die werdenden Eltern vor das medizinische und ethische Problem der Interruptio. Erfahren die Sterilitätspatientinnen von einer fehlenden Rötelnimmunität, so nehmen die sie eher eine kurze Behandlungsverzögerung von ungefähr 3 Monaten bis zur

vollständigen Rötelnimmunität durch eine gezielte Impfung in Kauf, als schlimmstenfalls einer Schwangerschaft vorzeitig beenden zu müssen. Ein präkonzeptionelles Röteln-Screening und eine damit einhergehende Röteln-Impfung kann eine Röteln-Embryopathie verhindern und zu einer sichereren Schwangerschaft führen.

7. Literaturverzeichnis

- Aboudy Y, Fogel A, Barna B et al.: Subclinical rubella reinfection during pregnancy followed by transmission of virus to the fetus. *J Infect* 1997; 34:237-236
- Abrams EJ, Matheson PB, Thomas PA et al.: Neonatal predictors of infection status and early death among 332 infants at risk of HIV-1 infection monitored prospectively from birth. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *Pediatrics* 1995; 96: 451-458
- Ait-Khaled M, Lyall EG, Stainsby C et al.: Intrapartum mucosal exposure to human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) of infants born to HIV-1-infected mothers correlates with maternal plasma virus burden. *J Infect Dis* 1998; 177: 1097-1100
- Albert J, Gaines H, Sonnerborg A et al.: Isolation of human immunodeficiency virus (HIV) from plasma during primary HIV infection. *J Med Virol* 1987; 23: 67-73
- Alger LS, Farley JJ, Robinson BA et al.: Interactions of human immunodeficiency virus infection and pregnancy. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 787-796
- Alter MJ, Mast EE: The epidemiology of viral hepatitis in the United States. *Gastroenterol Clin North Am* 1994; 23: 437-455
- Anderson RM, May RM, Boily MC, Garnett GP, Rowley GT: The spread of HIV-1 in Africa: sexual contact patterns and the predicted demographic impact of AIDS. *Nature* 1991; 352: 581-589
- AWMF Leitlinien der Gesellschaft für Pädiatrische Gastroenterologie und Ernährung: Hepatitis B. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften AWMF online. 2004
- Beasley RP, Hwang LY, Lee GC et al.: Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2: 1099-1102
- Beasley RP, Stevens CE, Shiao IS, Meng HC: Evidence against breast-feeding as a mechanism for vertical transmission of hepatitis B. *Lancet* 1975; 2: 740-741
- Beath SV, Boxall EH, Watson RM, Tarlow MJ, Kelly DA: Lesson of the week: Fulminant hepatitis B in infants born to anti-HBe hepatitis B carrier mothers. *BMJ* 1992; 304: 1169-1170
- Bell DM, Shapiro CN, Culver DH et al.: Risk of hepatitis B and human immunodeficiency virus transmission to a patient from an infected surgeon due to percutaneous injury during an invasive procedure: estimates based on a model. *Inf Agents and Disease* 1992; 1: 263-269
- Best JM, O'Shea S, Tipples G et al.: Interpretation of rubella serology in pregnancy – pitfalls and problems. *BMJ*. 2002; 325: 147-148

- BfG Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministerium für Gesundheit: Hepatitis-B-Virus (HBV). Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz 2000; 43: 1-13
- Biggar RJ, Cassol S, Kumwenda N et al.: The risk of human immunodeficiency virus-1 infection in twin pairs born to infected mothers in Africa. J Infect Dis 2003; 188: 850-855
- Biggar RJ, Pahwa S, Minkoff H et al.: Immunosuppression in pregnant women infected with human immunodeficiency virus. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1239-1244
- Bindels PJ: Results of screening for HIV antibodies in pregnant women, clients of infertility clinics and abortion clinics in the Amsterdam region in 1990. Ned Tijdschr Geneesk 1990; 135: 2123-2128
- BMBF Bundesministerium für Bildung und Forschung: Gesundheitsforschung: HIV und AIDS. Newsletter, November 2003
- Bray MA, Soltes B, Clarke L et al.: Human immunodeficiency virus-1 infection in an infertile population. Fertil Steril 1991; 56: 16-19
- Bremer V, Ulrich M, Osamah H: Sexuell übertragbare Erkrankungen in Deutschland- die stille Epidemie. Dtsch Arztebl 2005; 102: 2400-2403
- Bruhn H D, Fölsch U R, Amelsberg A: Grundlagen, Diagnostik, Klinik, Pathochemie. Schattauer Stuttgart 1999
- Buchbinder SP, Katz MH, Hessol NA et al.: Long-term HIV-1 infection without immunologic progression. AIDS 1994; 8: 1123-1128
- Bulterys M, Lepage P: Mother-to-child transmission of HIV. Curr Opin Pediatr 1998; 10: 143-150
- Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen: Richtlinien über künstliche Befruchtung. Bundesanzeiger 2004; Nr. 243: 24522
- Burmester G-R, Pezzutto A, Wirth J et al.: Taschenatlas der Immunologie. Thieme Stuttgart 1998
- Burns DN, Landesman S, Wright DJ et al.: Influence of other maternal variables on the relationship between maternal virus load and mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 1997; 175: 1206-1210
- Butler PA, Khanna J: Assisted reproduction in developing countries – facing up to the issues. World Health Organisation 2003, Progress in Reproductive Health Research, Nr. 63
- Cahill DJ, Prosser CJ, Wardle PG et al.: Relative influence of serum follicle stimulating hormone, age and other factors on ovarian response to gonadotrophin stimulation. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 999-1002
- Cahill DJ, Wardle PG: Clinical review: Management of infertility. BMJ 2002; 325: 28-32

- CDC Center of Disease Control: Possible transfusion associated acquired immunodeficiency syndrome. *Morb Mortal Wkly Rep* 1982; 31: 652-654
- CDC 2005R Centers for Disease Control and Prevention: Progress toward elimination of measles and prevention of congenital rubella infection- European region, 1990-2004. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 175-178
- Chantler JK, Tingle AJ: Isolation of rubella virus from human lymphocytes after acute natural infection. *J Infect Dis* 1982; 145: 673-677
- Chiasson MA, Stoneburger RL, Joseph SC: Human immunodeficiency virus transmission through artificial insemination. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1990; 3: 69-72
- Clemetson DB, Moss GB, Willerford DM et al.: Detection of HIV DANN in cervical and vaginal secretions. Prevalence and correlates among women in Nairobi, Kenya. *JAMA* 1993; 269: 2860-2864
- Coll O, Hernandez M, Boucher CAB et al.: Vertical HIV-1 transmission correlates with a high maternal viral load at delivery. *J Acquir Immune Defic Syndr Human Retrovirology* 1997; 14: 26-30
- Conley LJ, Ellerbrock TV, Bush TJ et al.: HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359: 108-113
- Coombs RW, Collier AC, Allain JP et al.: Plasma viremia in human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1989; 321: 1626-1631
- Dabis F, Msellati P, Meda N et al.: 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regime of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Ditrame Study Group. DIminution de la Transmission Mere-Infant. Lancet* 1999; 353: 786-792
- DAIG 2005 T Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG): Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft. AWMF online 2005
- Dales L: Preventive Medicine and Public Health – Epitomes of Progress: Rubella Vaccine and Congenital Rubella Syndrome Prevention. *West J Med* 1982; 136: 44-45
- Daniels K: Management of the psychosocial aspects of infertility. Australia and New Zealand *J Obstet Gynaecol* 1992; 32: 57-61
- Daniluk J: Infertility: intrapersonal and interpersonal impact. *Fertil Steril* 1988; 49: 982-990
- Dausch E, Jilg W: HBsAg-Screening in der Schwangerschaft – Durchführung und Effizienz. *Geburtsh Frauenheilk* 2001; 61: 682-685

- Dejuq N, Jégou B: Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev* 2001; 65: 208-231
- Diedrich K, Griesinger G, Behre HM, Felberbaum R, Montag M, van der Ven H-H, Strowitzki T, von Otte S: Neue Entwicklung in der Reproduktionsmedizin. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: 587- 591
- DIR Deutsches IVF-Register: Jahrbuch 2004. Bundesgeschäftsstelle Ärztekammer Schleswig-Holstein, 2004
- DIR Deutsches IVF-Register: Jahrbuch 2005. Bundesgeschäftsstelle Ärztekammer Schleswig-Holstein, 2005
- DIR Deutsches IVF-Register: Jahrbuch 2006. Bundesgeschäftsstelle Ärztekammer Schleswig-Holstein, 2006
- du Bois RM, Branthwaite MA, Mikhail JR et al.: *Pneumocystis carinii* and cytomegalovirus infections. *Lancet* 1981; 2: 1339
- Duliege AM, Amos CI, Felton S et al.: Birth order, delivery route, and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins. International Registry of HIV-Exposed Twins. *J Pediatr* 1995; 126: 625-632
- Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, Cassol SA, Roques P, Borkowsky W, DeRossi A, Denamur E, Ehrnst A, Loveday C: The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal Period and the relativ constributions of intrauterine and intraparum transmission. *AIDS* 1995; 9: 7-11
- Dunn DT, Newell ML, Ades AE et al.: Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340: 585-588
- ECS European Collaborative Study: Risk factors for mother-to-child transmission. *Lancet* 1992; 339: 1007-1012
- ECS The European Collaborative Study and the Swiss HIV Pregnancy Cohort: Immunological markers in HIV-infected pregnant women. *AIDS* 1997; 11: 1859-1865
- ECS The European Collaborative Study: Maternal viral load and vertical transmission of HIV-1: an important factor but not the only one. *AIDS* 1999; 13: 1377-1385
- ECS The European Collaborative Study: HIV-infected pregnant women and vertical transmission in Europe since 1986. *AIDS* 2001; 15: 761-770
- ECS European Collaborative Study: Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 458-465
- Edlich RF, Winters KL, Long WB 3rd, Gubler KD: Rubella and congenital rubella (German measles). *J Long Term Eff Med Implants* 2005; 15: 319-328

- Egger M, May M, Chene G et al.: Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *Lancet*. 2002; 360: 119-129
- Embree JE, Braddick M, Datta P et al.: Lack of correlation of maternal human immunodeficiency virus infection with neonatal malformations. *Ped Infect Dis Jour* 1989; 8: 700-704
- Enders G: Infektionen und Impfungen in der Schwangerschaft. Urban & Schwarzenberg München 1991; 2. Aufl.
- Enders G, Nicklerl-Pacher U, Miller E, Cradock-Watson JE: Outcome of confirmed periconceptional maternal rubella. *Lancet* 1988; 1: 1445-1447
- Enders M: Virale Infektionen und Infektionsschutz in der Schwangerschaft: Infektionen mit Masern-, Mumps- und Rötelnviren in der Schwangerschaft. Mögliche Auswirkungen auf Mutter und Kind - Infektionsschutz in der Schwangerschaft. Tagungsband zur Jahrestagung der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung von Viruskrankheiten (DVV) unter der Mitwirkung der Gesellschaft für Virologie (GfV) 2005
- ER: Behandlungen rückläufig. *Dtsch Arztebl* 2005; 102: 1364
- Erhardt A, Heintges T, Häussinger D: Aktuelle Behandlungsempfehlungen bei chronischer Hepatitis B. *Kliniker* 2005; 34: 128-133
- EschG Bundesgesetz: Gesetz zum Schutz der Embryonen (Embryonenschutzgesetz). BGBl. I 2001; S. 2702
- ESG European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV: Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ* 1992, 304: 809-813
- EuroHIV No. 72: HIV/AIDS Surveillance in Europe. Mid-year report 2005. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire, 2006
- European Mode of Delivery Collaboration: Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet* 1999; 353: 1035-1039
- Felberbaum R, Küpker W, Diedrich K: Methoden der assistierten Reproduktion werden sicherer. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 95-100
- Frädrich A: Weltweit weiterhin hohe Morbidität durch Hepatitis B. www.medizin.de, 2006
- Freitag-Koontz MJ: Prevention of hepatitis B and C transmission during pregnancy and the first year of life. *J Perinat Neonatal Nurs* 1996; 10: 40-55
- Friese K, Kachel W: Infektionserkrankungen der Schwangeren und des Neugeborenen. Springer Heidelberg 1998

- Gaillard P, Verhofstede C, Mwanyumba F et al.: Exposure to HIV-1 during delivery and mother-to-child transmission. *AIDS* 2000; 14: 2341-2348
- Gaines H, von Sydow m, Sonneborg A et al.: Antibody response in primary human immunodeficiency virus infection. *Lancet* 1987; 1: 1249-1253
- Gaines H, von Sydow M, Pehrson PO et al.: Clinical picture of primary HIV infection presenting as a glandular-fever-like illness. *BMJ* 1988; 297: 1363-1368
- Geisthövel F, Christ L, Haibt L, Ochsner A: Assisted reproductive techniques: risks, contraindications, prognostic factors, therapeutic strategies. Center of Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine Freiburg i. Br., Germany. *Andrologia* 2003; 35: 168-188
- Gilbert GL: Trent RJ (ed) Handbook of prenatal diagnosis: Diagnosis, prevention and management of infectious diseases in the fetus and neonate. Cambridge University Press, Cambridge 1995
- Gilling-Smith C, Smith JR, Semprini AE: HIV and infertility: time to treat. *BMJ* 2001; 322: 566-567
- Gitlin N: Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clinical Chemistry*. 1997; 43: 1500-1506
- Gnoth, C: Hinweis auf prospektive Studien. *Dtsch Arztebl* 2004; 101: 2038
- Gnoth C, Frank-Hermann P, Freundl G, Friol K, Godehardt E, Tigges J: Zur Definition und Prävalenz von Subfertilität und Infertilität. *J. Reproduktionsmed. Endokrinol* 2004; 1: 272-278
- Goedert JJ, Duliege AM, Amos CI et al.: High risk of HIV-1 infection for first-born twins. The International Registry of HIV-Exposed Twins. *Lancet* 1991; 338: 1471-1475
- Goerke K, Valet A: Gynäkologie und Geburtshilfe. Urban & Fischer München 2006, 6. Aufl.
- Gray GE, McIntyre JA: Effect of HIV on woman. *AIDS Read* 2006; 16: 374-375
- Gray L, Newell ML, Thorne C et al.: Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics* 2001; 108: 116-122
- Grillner L, Forsgren M, Barr B et al.: Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th-24th weeks of gestation. *Scand J Infect Dis* 1983 ; 15: 321-325
- Grob PJ, Köhler-Hugentobler K, Joller-Jemelka HI, Huch A: Hepatitis B und C in der Schwangerschaft. *Gynecology and Obstetrics* 1994; 255: 227-236
- Groß U, Roos T, Friese K: Toxoplasmose in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 2001; 98: 3293-3300

- Guay LA, Musoke P, Fleming T et al.: Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 795-802
- Gupta RK: Further escalation of the global HIV/AIDS epidemic in 2005 but one million patients on antiretroviral therapy. *Euro Surveill* 2005; 10: E051124.2.
- Gwinn M, Pappaionou M, George JR et al.: Prevalence of HIV infection in childbearing women in the United States. Surveillance using newborn blood samples. *Jama* 1991; 265: 1704-1708
- 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
- Hahn H, Falke D, Klein P: *Medizinische Mikrobiologie*. Springer Heidelberg 1994; 2. Aufl.
- Heijntink RA, Boender PJ, Scham SW, Masurel N: Hepatitis B virus DNA in serum of pregnant woman with HBsAg and HBeAg or antibodies to HBe. *J Infect Dis* 1984; 150: 462
- Hill JB, Sheffield JS, Kim MJ et al.: Risk of hepatitis B transmission in breast-fed infants of chronic hepatitis B carriers. *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 1049-1052
- hivinfo: HIV-Leitfaden-Grundlagen-Infektionsverlauf- HIV-Laborverlauf ohne medikamentöse Therapie. InternetAIDSdienst der Hautklinik der Universität Heidelberg. www.hivinfo.de
- Hou J, Liu Z, Gu F: Epidemiology and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Int J Med Sci* 2005; 2: 50-57
- Hughes EG, Brennan BG: Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity. *Fertil Steril* 1996; 66: 679
- Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, Coulson C, Lambert PA, Watt EM, Desai KM: Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985; 291: 1693-1697
- Hull MGR: Lobo RA, ed. *Perimenopause: Fertility treatment options in woman over 40 years old*. Springer New York 1997; 287- 307
- Hummel WP, Kettel LM: Assisted reproductive technology: the state of the ART. *Ann Med* 1997; 29: 207-214
- Hyams KC: Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 992-1000
- IfSG Infektionsschutzgesetz: Gesetz zur Verhütung und Bekämpfung von Infektionskrankheiten beim Menschen. BGBl I 2000/2006, 1045

- International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340: 977-987
- Iversen AK, Attermann J, Gerstoft J et al.: Longitudinal and cross-sectional studies of HIV-1 RNA and DNA loads in blood and the female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117: 227-235
- Jia-Yee L, Bowden DS: Rubella virus replication and links to teratogenicity. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13: 571-587
- Jilg W: Gründe für eine generelle Impfung gegen Hepatitis B. *Dtsch Arztebl* 1996; 93: 3122-3126
- John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha D et al.: Genital shedding of human immunodeficiency virus type 1 DNA during pregnancy: association with immunosuppression, abnormal cervical or vaginal discharge, and severe vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1997; 175: 57-62
- John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha DA et al.: Correlates of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission: association with maternal plasma HIV-1 RNA load, genital HIV-1 DNA shedding, and breast infections. *J Infect Dis* 2001; 183: 206-212
- John GC, Richardson BA, Nduati RW et al. P/2001: Timing of breast milk HIV-1 transmission: a meta-analysis. *East Afr Med J* 2001; 78: 75-79
- Jongerius JM, Wester M, Cuypers HT et al.: New hepatitis B virus mutant form in a blood donor that is undetectable in several hepatitis B surface antigen screening assays. *Transfusion* 1998; 38: 56-59
- Jovaisas E, Koch MA, Schäfer A et al.: LAV/HTLV-III in 20-week fetus. *Lancet* 1985; 2: 1129
- Kamps BS: Grundlagen 2006, Übertragungswege. HIVnet 2006
- Kaufmann M, Costa SD, Scharl A: Die Gynäkologie. Springer Heidelberg 2005, 2. Auflage
- Kesson A, Sorrell T: Human immunodeficiency virus infection in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gyn* 1993; 7: 45-74
- Khonkarly MB, Merlani GM, Halfon P, Bellini C et al: HIV-Infektion: praktisches Update für Hausärzte in 10 Punkten. *Schweiz Med Forum* 2004; 4: 1058-1067
- Koup RA: A new latent HIV reservoir. *Nature Medicine* 2001; 7:1
- Kovacs A, Wasserman SS, Burns D et al.: Determinants of HIV-1 shedding in the genital tract of women. *Lancet* 2001; 358: 1593-1601
- Krause DS: Prevalence of hepatitis B in pregnant women. *JAMA* 1992; 267: 1919

- Krivine A, Firtion G, Cao L et al.: HIV replication during the first weeks of life. *Lancet* 1992; 339: 1187-1189
- Krüssel JS: Expression von Zytokinen und Wachstumsfaktoren im Rahmen der Embryonalen Implantation. Habilitationsschrift, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2001
- Krüssel JS: Vorlesung Gynäkologie und Geburtshilfe. Heinrich-Heine-Universität, 2006
- Kumar RM, Uduman SA, Khurana AK: Impact of pregnancy on maternal AIDS. *J Reprod Med* 1997; 42: 429-434
- Landesmann SH, Kalish LA, Burns DN et al.: Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med* 1996; 334: 1617-1623
- Lange JM, Coutinho RA, Krone WJ et al.: Distinct IgG recognition patterns during progression of subclinical and clinical infection with lymphadenopathy associated virus/human T lymphotropic virus. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 228-230
- Leroy V, Karon JM, Alioum A et al.: Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS* 2002; 16: 631-641
- Leroy V, Karon JM, Alioum A et al.: Postnatal transmission of HIV-1 after a maternal short-course zidovudine peripartum regime in West Africa. *AIDS* 2003; 170: 1493-1501
- Levy M, Koren G: Hepatitis B vaccine in pregnancy: maternal and fetal safety. *Am J Perinatol* 1991; 8: 227-232
- Levy JA: Pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Microbiol Rev* 1993; 57: 183-289
- Lin HH, Lee TY, Chen DS et al.: Transplacental leakage of HBeAg-positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J Pediatr* 1987; 111: 877-881
- Lindback S, Brostrom C, Karlsson A et al.: Does symptomatic primary HIV-1 infection accelerate progression to CDC stage IV disease, CD4 count below 200 x 10(6)/l, AIDS, and death from AIDS? *BMJ* 1994; 309: 1535-1537
- Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B et al.: Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. Swiss HIV Cohort Study, the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study, and the Swiss Neonatal HIV Study. *AIDS* 1998; 12: 241-247
- Loussert-Ajaka I, Mandelbrot L, Delmas MC et al.: HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy. *AIDS* 1997; 11: 1575-1581
- Ly TD, Laperche S, Couroucé AM: Early detection of human immunodeficiency virus infection using third- and fourth-generation screening assays. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 104-110

- Mahoney FJ: Update on Diagnosis, Management, and Prevention of Hepatitis B Virus Infection. *Clinical Microbiology Reviews* 1999; 12: 351-366
- Mandelbrot L, Burgard M, Teglas JP et al.: Frequent detection of HIV-1 in the gastric aspirates of neonates born to HIV-infected mothers. *AIDS* 1999; 13: 2143-2149
- Marcus U: AIDS und HIV-Infektionen bei Frauen und Kindern in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 1999; 42:553-557
- Martius G, Cammann U: Gynäkologie, Geburtshilfe und Neonatologie. Kohlhammer Stuttgart 1993
- Martius J: Infektiologisches Screening in der Schwangerschaft. *Gynäkologe* 1996; 29: 545-552
- Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J et al.: Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the french perinatal cohort studies. Serogest Cohort Group. *J Infect Dis* 1997; 175: 172-175
- McMahon BJ, Alward WL, Hall DB et al.: Acute hepatitis B virus infection: relation of age to the clinical expression of disease and subsequent development of carrier state. *J Infect Dis* 1985; 151: 599-603
- Meier T, Knoll E, Henkes M et al.: Evidence for a diagnostic window in fourth generation assays for HIV. *J Clin Virol* 2001; 23: 113-116
- Michielsen PP, van Damme P: Viral hepatitis and pregnancy. *Acta Gastroenterol Belg* 1999; 62: 21-29
- Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. *Lancet* 1982; 2: 781-784
- Minkoff HL, Willoughby A, Mendez H et al.: Serious infections during pregnancy among women with advanced human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 30-34
- (Muster-)Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion. *Dtsch Arztebl* 2006; 103: 1140-1150
- Mutterschaftsrichtlinien - Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen: Ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung. *Bundesanzeiger* 2003; Nr.126
- Nduati RW, John GC, Richardson BA et al.: Human immunodeficiency virus type 1-infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1995; 172: 1461-1468
- Newell ML: Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. *Bull World Health Organ* 2001; 79: 1138-1144

- Newell ML, Dunn DT, Peckham CS, Semprini AE, Pardi G: The European Collaborative Study: Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS* 1996; 10: 1675-1681
- Newell ML, Borja MC, Peckham C: Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics* 2003; 111: 52-60
- Newell ML: Current issues in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2006; 100: 1-5
- NHMRC National Health & Medical Research Council; Commonwealth of Australia: Rubella. The Australian Immunisation Handbook 8th Edition 2003
- Nielson K, Boyer P, Dillon M et al.: Presence of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 and HIV-1-specific antibodies in cervicovaginal secretions of infected mothers and in the gastric aspirates of their infants. *J Infect Dis* 1996; 173: 1001-1004
- Ohto H, Lin HH, Kawana T et al.: Intrauterine transmission of hepatitis B virus is closely related to placental leakage. *J Med Virol* 1987; 21:1-6
- O'Shea S, Newell ML, Dunn DT et al.: Maternal viral load, CD4 cell count and vertical transmission of HIV-1. *J Med Virol* 1998; 54: 113-117
- Ou D, Chong P, Tinkle AJ, Gillam S: Mapping T-cell epitopes of rubella virus structural proteins E1, E2, and C recognized by T-cell lines and clones derived from infected and immunized populations. *J Med Virol* 1993; 40: 175-183
- Palermo G, Jovis H, Devroey P, Vansteirtergethem AC: Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 1992; 340: 17-18
- Palasanthiran P, Ziegler JB, Stewart GJ et al.: Breast-feeding during primary maternal human immunodeficiency virus infection and risk of transmission from mother to infant. *J Infect Dis* 1993; 167: 441-444
- Parasher K, Bartsch M, Gstettenbauer M et al.: Generelles Hepatitis-B-Screening in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 2001; 98: 329-331
- Parasher KS: Schlusswort zu dem Beitrag: Generelles Hepatitis B-Screening in der Schwangerschaft. *Dtsch Arztebl* 2001; 98: 2046-2047
- Pellegrin I, Thiebaut R, Blanco P et al.: Can highly active antiretroviral therapy be interrupted in patients with sustained moderate HIV RNA and > 400 CD4+ cells/microl? Impact on immunovirological parameters. *J Med Virol* 2005; 77: 164-172
- Peterson EE: Infektionen in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Thieme Stuttgart 1994, 2. Aufl.
- Petersen EE: Infektionsrisiken während der Schwangerschaft: Möglichkeiten der Früherkennung. *Diagnose Labor* 1991; 41: 152-161

- Petra Study Team: Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1178-1186
- Pillay K, Coutoudis A, York D et al.: Cell-free virus in breast milk of HIV-1-seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 330-336
- Pitt J, Brambilla D, Reichelderfer P et al.: Maternal immunologic and virologic risk factors for infant human immunodeficiency virus type 1 infection: findings from the woman and infants transmission study. *J Infect Dis* 1997; 175: 567-575
- Previsani N, Lavanchy D: Hepatitis B. WHO Department of Communicable Diseases Surveillance and Response 2002; WHO/CDS/CSR/LYO/2002.2:Hepatitis B
- Pschyrembel W: Klinisches Wörterbuch. De Gruyter Berlin 1993, 257. Aufl.
- Raboud JM, Montaner JS, Conway B et al.: Suppression of plasma viral load below 20 copies/ml is required to achieve a long-term response of therapy. *AIDS* 1998; 12: 1619-1624
- Rafila A, Marin M, Pistol A et al.: A large rubella outbreak, Romania – 2003. *Eurosurveillance* 2004; 9: 7-9
- Read JS, Newell MK: Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (4): CD005479
- Richter-K. E: Welt Aids Tag: Kein Grund zur Entwarnung. *Dtsch Arztebl* 2005; 102
- Rick W: Klinische Chemie und Mikroskopie. Springer Berlin 1989
- RKI Epidemiologisches Bulletin A: HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland: Halbjahresbericht II/2004. RKI 2005 Sonderausgabe A
- RKI Epidemiologisches Bulletin A/2006: HIV-Infektion und AIDS-Erkrankung in Deutschland: Halbjahresbericht II/2005. RKI 2006, Sonderausgabe A
- RKI 35/2004R Epidemiologisches Bulletin: Erkrankungen an Masern, Mumps und Röteln (MMR). RKI 2004; 35: 287-294
- RKI Epidemiologisches Bulletin B: HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland. RKI 2006, Sonderausgabe B
- RKI Epidemiologisches Bulletin B: HIV-Infektionen und AIDS-Erkrankungen in Deutschland: Halbjahresbericht I/2005. RKI 2005, Sonderausgabe B
- RKI Epidemiologische Kurzinformation: HIV/AIDS in Nordrhein Westfalen – Eckdaten. RKI 2006
- RKI Epidemiologisches Bulletin Nr. 46: Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland. Virushepatitis B, C und D im Jahr 2004. RKI. 2005H

- RKI Epidemiologisches Bulletin Nr. 46: Zur Situation wichtiger Infektionskrankheiten in Deutschland. Virushepatitis B, C und D im Jahr 2005. RKI. 2006H
- RKI Epidemiologisches Bulletin 2004: Zum Welt-AIDS-Tag 2004. RKI 2004, Nr. 47
- RKI Epidemiologisches Bulletin 47/2006: Zum Welt-AIDS-Tag 2006. RKI 2006, Nr. 47
- RKI Ratgeber Infektionskrankheiten: Merkblätter für Ärzte: Hepatitis B. RKI 2004H
- RKI Ratgeber Infektionskrankheiten 4/2006: Merkblätter für Ärzte: HIV/AIDS. RKI 2006
- RKI Ratgeber Infektionskrankheiten 2003R: Merkblätter für Ärzte: Röteln (Rubella). RKI 2003
- RKI HIV-Epidemiologie-Daten und Berichte-Technische Anmerkungen 2005 D: Gemeinsamen Stellungnahme des Diagnostikausschusses der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und der Kommission für Virologische Diagnostik der Gesellschaft für Virologie (GfV). RKI 2005
- RKI 2005 T Arastéh K, Götz J, Marcus U et al.: Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion. RKI 2005
- RKI Epidemiologisches Bulletin 2004R: Bekämpfung der Masern und kongenitalen Röteln: WHO-Strategie in der Europäischen Region und aktueller Stand in Deutschland. RKI 2004; 10: 79-88
- Robertson SE, Featherstone DA, Bacic-Dobo M, Hersh BS: Rubella and congenital rubella syndrome: global update. Rev Panam Salud Publica 2003; 14: 306-315
- Rokos K, Wang H, Seeger J et al.: Transport of viruses through fetal membranes: an in vitro model of perinatal transmission. J Med Virology 1998; 54:313-319
- Rousseau CM, Nduati RW, Richardson BA et al.: Longitudinal analysis of human immunodeficiency virus type 1 RNA in breast milk and of its relationship to infant infection and maternal disease. J Infect Dis 2003; 187: 741-747
- Rozenbaum W, Coulaud JP, Saimot AG et al.: Multiple opportunistic infection in a male homosexual in France. Lancet 1982; 1: 572-573
- Rubinstein A, Sicklick M, Gupta A, Bernstein L, Klein N, Rubinstein E, Spigland I, Fruchter L, Litman N, Lee H, Hollander M: Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. JAMA 1983; 249: 2350-2356
- Ruff AJ: Breastmilk, breastfeeding, and transmission of viruses to the neonate. Semin Perinatol 1994; 18: 510-516
- Ruff AJ, Coberly J, Halsey NA et al.: Prevalence of HIV-1 DNA and p24 antigen in breast milk and correlation with maternal factors. J Acquir Immune Defic Syndr 1994; 7: 68-73

- Schäfer APA, Friese K: Maßnahmen zur Senkung des maternofetalen HIV-Transmissionsrisikos. Dtsch Arztebl 1996; 93: 2234-2236
- Schmidt-Matthiesen H, Wallwiener D, Schauf B: Gynäkologie und Geburtshilfe. Schattauer Stuttgart 2004, 10.Aufl.
- Schreiber GB, Busch MP, Kleinman SH, Korelitz JJ: The risk of transfusion-transmitted viral infections. N Engl J Med 1996; 334: 1685-1690
- Schumacher H: AIDS: Stiftung ruft Ärzte zur Wachsamkeit auf. Rheinisches Ärzteblatt 2006; 60
- Scott RT, Osaphl MS, Leonardi MR et al.: Life table analysis of pregnancy rates in a general infertility population relative to ovarian reserve and patient age. Hum Reprod 1995; 10: 1706
- Semba RD, Kumwenda N, Hoover DR et al.: Human immunodeficiency virus load in breast milk, mastitis, and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. J Infect Dis 1999; 180: 93-98
- Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo M, Ravizza M, Taglioretti A, Sulpizio P, Albani E, Oneta M, Pardi G: Insemination of HIV-negative woman with processed semen of HIV-positive partners. Lancet 1992, 340: 1317-1319
- Shaffer N, Chuachoowong R, Mock PA et al.: Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. Lancet 1999; 353: 773-780
- Simon A, Bartmann , Buderus S: Hygienemaßnahmen in der Pflege von Früh- und Neugeborenen mit Verdacht auf perinatale Übertragung von Hepatitis B, Hepatitis C oder HIV. Zentrum für Kinderheilkunde der Universität Bonn 1999; Hygienerundbrief Nr. 3
- Simonds RJ, Steketee R, Nesheim S et al.: Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies. AIDS 1998; 12: 301-308
- Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA: Prospective cohort study of children born to human immunodeficiency virus-infected mothers, 1985 through 1997: trends in the risk of vertical transmission, mortality and acquired immunodeficiency syndrome indicator diseases in the era before highly active antiretroviral therapy. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 618-624
- Sinicco A, Fora R, Raiteri R et al.: Is the clinical course of HIV-1 changing? Cohort study. BMJ 1997; 314: 1232-1237
- Snick HKA, Snick TS, Evers JLH, CollinsJA : The spontaneous pregnancy prognosis in untreated subfertile couples: the Walcheren primary care study. Hum Reprod 1997; 12: 1582

- Soeiro R, Rubinstein A, Rashbaum WK, Lyman WD: Maternofetale transmission of AIDS: frequency of human immunodeficiency virus type 1 nucleic acid sequences in human fetal DNA. *Jour Infect Dis* 1992; 166: 699-703
- Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW et al.: Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *N Engl J Med* 1996; 335: 1621-1629
- Spika JS, Wassilak S, Pebody R et al.: Measles and rubella in the World Health Organization European region: diversity creates challenges. *J Infect Dis* 2003 ; 187: 191-197
- Sprecher S, Soumenkoff G, Puissant F, DeGuedra M: Vertical transmission of HIV in 15-week fetus. *Lancet* 1985; 2: 857-861
- Statistisches Bundesamt: Durchschnittliches Alter der Mütter bei der Geburt ihrer ehelich lebendgeborenen Kinder. Statistisches Bundesamt Deutschland 2006, VI A, 1961-2004
- Stephoe PC, Edwards RG: Birth after the reimplantation of a human embryo (letter). *Lancet* 1978 ; 2: 366
- Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W: HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay: correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; 3: 237-241
- STIKO Mitteilung der Ständigen Impfkommision am Robert Koch-Institut: Empfehlungen der STIKO am Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 2006; 30: 235-254
- Tang JW, Aarons E, Hesketh LM et al.: Prenatal diagnosis of congenital rubella infection in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2003; 23: 509-512
- Thiry L, Sprecher-Goldberger S, Jonckheer T et al.: Isolation of AIDS virus from cellfree breast milk of three healthy virus carriers. *Lancet* 1985; 326: 891-892
- Tinneberg HR, Ottmar C: Moderne Fortpflanzungsmedizin: Gynäkologische Grundlagen der Fortpflanzungsmedizin unter Berücksichtigung möglicher Sterilitätsursachen. Thieme Stuttgart 1995
- UNAIDS: AIDS Epidemic Update: Special Report on HIV/AIDS: December 2006. Die AIDS-Epidemie. Statusbericht. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organisation (WHO) 2006
- UNAIDS 1997 D: HIV testing methods. UNAIDS Technical update (UNAIDS Best Practice Collection: Technical Update). Geneva: UNAIDS 1997
- UNAIDS/WHO, 2005: AIDS-epidemic update 2005: Global summary of the HIV and AIDS epidemic, December 2005. The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organisation (WHO) 2005
- Uni-Pathophysiologie: Hepatitis A/ Hepatitis B. Neue Impfstrategien. Zeit zum Handeln. uni-duesseldorf.de, 2001

- Van de Perre P, Simonon A, Msellati P et al.: Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med* 1991; 325: 593-598
- Van de Perre P: Transmission of human immunodeficiency virus type 1 through breast-feeding: how can it be prevented? *J Infect Dis* 1999; 179: 405-407
- Vanhems P, Lambert J, Cooper DA et al.: Severity and prognosis of acute human immunodeficiency virus type 1 illness: a dose-response relationship. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 323-329
- Vanhems P, Hirschel B, Phillips AN et al.: Incubation time of acute human immunodeficiency virus (HIV) infection and duration of acute HIV infection are independent prognostic factors of progression to AIDS. *J Infect Dis* 2000; 182: 334-337
- Von Harnack GA, Koletzko B: *Kinderheilkunde*. Springer Heidelberg 1997
- Wang JX, Davies M, Norman RJ: Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment : retrospective study. *BMJ* 2000; 321: 1320-1321
- Wang S, Jiang P, Peng G: HBV transmission from father to foetus and HBV DNA in tissues outside the liver. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi* 1999; 7:203-206
- Wang Z, Zhang J, Yang H et al.: Quantitative analysis of HBV DNA level and HBeAg titer in hepatitis B surface antigen positive mothers and their babies: HBeAg passage through the placenta and the rate of decay in babies. *J Med Virol* 2003; 71: 360-366
- Watson JC, Hadler SC, Dykewicz CA et al.: Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps : recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 1998; 47: 1-57
- Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, Götz J, Gürtler L, Doerr H, Brockenmeyer N: Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch. *Dtsch Arztebl* 2001; 98: 2648-2652
- Weigel M, Neumann G, Keck C, Geisthövel F, Rabe T: Empfehlung zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion. Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.; Leitlinien, Empfehlungen, Stellungnahmen. *Frauenarzt* 2004; 43: 87
- WHO Europa: Eliminierung von Masern und Röteln und Prävention der kongenitalen Rötelninfektion: Strategie der Europäischen Region der WHO 2005-2010. WHO-Regionalbüro für Europa 2005; ISBN 92-890-3382-7
- WHO Fachinformation 01B/06: Trends bei sexuell übertragbaren Infektionen und HIV in der Europäischen Region, 1980 - 2005. WHO Europa 2006 H
- WHO Fact sheet Nr. 204: Hepatitis B. WHO 2000 H

- WHO Global Programme of Vaccines and Immunization (GPV), the Divisions of Child Health and Development (CHD), Reproductive Health (Technical Support) (RHT), World Health Organisation: Hepatitis B and breastfeeding. WHO 1996 H
- WHO/OMS World Health Organisation: Immunization, Vaccines and Biologicals. Hepatitis B vaccine. WHO.INT 2003
- World Health Organisation: WHO Assisted Reproductive Technologies (ARTs). Infertility: a tabulation of available data on prevalence of primary and secondary infertility. WHO: Geneva. Programme on Maternal and Child Health and Family Planning, Division of Family Health. WHO 1991
- WHO, Unicef, UNAIDS: HIV transmission through breastfeeding: a review of available evidence. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2004; ISBN 92 4 156271 4
- WHO 2000R Weekly epidemiological record: WHO position paper on Rubella. Weltgesundheitsorganisation 2000; 20: 161-172
- WHO 2006R/Unicef Joint Reporting Form and WHO regional offices reports: Reported incidence time series. WHO 2006
- Wieland U: Rötelnvirus & Parvovirus B19. Die wichtigsten Text-Folien. Vorlesungskript, Institut für Virologie des Klinikums der Universität zu Köln 2006
- Woo D, Cummins M, Davies PA et al.: Vertical transmission of hepatitis B surface antigen in carrier mothers in two west London hospitals. Arch Dis Child 1979; 54: 670-675
- Xu D, Yan Y, Xu J et al.: A molecular epidemiology study on risk factors and mechanism of HBV intrauterine transmission. Natl J Med China 1999; 79: 24-27
- Xu ZY, Liu CB, Francis DP et al.: Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine : preliminary report of randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. Pediatrics 1985; 76: 713-718
- Yao JL: Perinatal transmission of hepatitis B virus infection and vaccination in China. Gut 1996; 38: 37-38
- ZDWA Zentrum für demografischen Wandel: Zahlen und Fakten. Informationsseite des Rostockers Zentrum zur Erforschung des demografischen Wandels; Universität Rostock und Max-Planck-Institut für demografische Forschung 2006 www.zdwa.de/cgi-bin
- Zhang SL, Yue YF, Bai GQ et al.: Mechanism of intrauterine infection of hepatitis B virus. World J Gastroenterol 2004; 10: 437-438
- Ziegler JB: Breast feeding and HIV. Lancet 1993; 342: 1437-1438
- Ziegler JB, Cooper DA, Johnson RO et al.: Postnatal transmission of AIDS-associated retrovirus from mother to infant. Lancet 1985; 1: 896-898

Zwiauer K: Chronische Hepatitis-B- (HBV-) und Hepatitis-C- (HCV-) Infektion und Stillen.
J. Ernährungsmed 2005; 3: 13-14

8. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1:	Faktoren mit Wirkung auf die Konzeption	5
Tabelle 2:	Konzeptionserwartung in Abhängigkeit vom Alter	6
Tabelle 3:	Definitionen	7
Tabelle 4:	Sterilitätsursachen und deren Häufigkeit	8
Tabelle 5:	Definition TORCH	12
Tabelle 6:	Infektionszeitpunkt der TORCH-Erreger	12
Tabelle 7:	Erreger kongenitaler Infektionen und deren Komplikationen	13
Tabelle 8:	Infektionsscreening während der Schwangerschaft und bei Sterilitätspatientinnen	13
Tabelle 9:	Infektionsrisiken in Deutschland 2005	20
Tabelle 10:	Gemeldete HIV-Erstdiagnosen in NRW (1.07.2005-30.06.2006)	21
Tabelle 11:	Gründe für die Zunahme der HIV-Infektion durch heterosexuellen Kontakt	22
Tabelle 12:	Prä-/perinatale HIV-Erstdiagnosen (1998 bis 06/2006) in Deutschland	26
Tabelle 13:	Maternofetale Transmissionsrisiken	27
Tabelle 14:	Vertikale Transmissionsrate ohne Interventionen	28
Tabelle 15:	Prophylaxe in der Schwangerschaft	35
Tabelle 16:	Hepatitis B Epidemiologie in Deutschland	38
Tabelle 17:	Vertikale HBV-Transmission	42
Tabelle 18:	Hepatitis B Krankheitsverlauf	44
Tabelle 19:	Serologische Hepatitis B-Marker	45
Tabelle 20:	HBsAg-ELISA Testmethode und deren Auswertung	45
Tabelle 21:	IgM- und Anti-HBc-ELISA Testmethoden und deren Auswertungen	46
Tabelle 22:	Anti-HBs-ELISA Testmethode und deren Auswertung	47
Tabelle 23:	HBV-DNA-PCR/Hybridisierungsreaktion Testmethoden und deren Auswertungen	48
Tabelle 24:	Hepatitis B Impfstrategie	50
Tabelle 25:	Risiko einer kongenitalen Rötelninfektion durch vertikale Transmission	55
Tabelle 26:	Postnatale Röteln-Klinik	57
Tabelle 27:	Risiko eines kongenitalen Röteln syndroms	58
Tabelle 28:	Manifestationen der kongenitalen Rötelninfektion	58
Tabelle 29:	Late-onset Röteln syndrom	59
Tabelle 30:	HAHT und ELISA-Testmethoden und deren Auswertungen	61
Tabelle 31:	Interpretation der HAH-Testergebnisse	61
Tabelle 32:	Frische Rötelninfektion	62
Tabelle 33:	Pränatale Diagnostik der kongenitalen Rötelninfektion	63
Tabelle 34:	Postnatale Diagnostik der kongenitalen Rötelninfektion	63
Tabelle 35:	Röteln-Prävention	65
Tabelle 36:	Studienergebnisse der HIV-Prävalenzzahlen und HIV-Antikörper- Testungen	72
Tabelle 37:	Studienergebnisse der HIV-Prävalenzzahlen der (Ehe-)Partner	72
Tabelle 38:	Studienergebnisse der Hepatitis B-Prävalenzzahlen und der Hepatitis BsAg-Nachweise	73
Tabelle 39:	Studienergebnisse der Rötelnimmunität und Röteln-Testungen	74
Tabelle 40:	Geburtenrate nach Kinderwunschbehandlung	75
Tabelle 41:	Hochrechnung HIV-infizierter Schwangerschaften bei 100.000 Behandlungszyklen	76

Tabelle 42:	Hochrechnung neonataler HIV-Infektionen bei 100.000 Behandlungszyklen	76
Tabelle 43:	Hochrechnung Hepatitis-infizierter Schwangerschaften bei 100.000 Behandlungszyklen	77
Tabelle 44:	Hochrechnung neonataler Hepatitis B-Infektionen bei 100.000 Behandlungszyklen	78
Tabelle 45:	Hochrechnung Röteln-infizierter Schwangerschaften bei 100.000 Behandlungszyklen	79
Tabelle 46:	Hochrechnung neonataler Rötelnembryopathien bei 100.000 Behandlungszyklen	80
Tabelle 47:	Risiko einer neonatalen HIV-Infektion zu Beginn einer Kinderwunschtherapie	81
Tabelle 48:	Risiko einer neonatalen Hepatitis B-Infektion zu Beginn einer Kinderwunschtherapie	82
Tabelle 49:	Risiko einer neonatalen Rötelnembryopathie zu Beginn einer Kinderwunschtherapie	82
Tabelle 50:	Kostenübernahme und deren Einschränkungen	83
Tabelle 51:	These Nr. 1	89
Tabelle 52:	HIV-Prävalenzzahlen unter Graviden weltweit	89
Tabelle 53:	These Nr. 2	91
Tabelle 54:	Häufigkeit pathologischen HBsAg-Status in verschiedenen Populationen	92
Tabelle 55:	These Nr. 3	93
Tabelle 56:	Häufigkeit von Rötelnimmunität oder Seronegativität in verschiedenen Populationen	94

9. Verzeichnis der Grafiken

Grafik 1:	Durchschnittsalter der Erstgravida	5
Grafik 2:	HIV-Infizierte weltweit 2006	18
Grafik 3:	Infektionsregion der HIV-Erstdiagnosen von Frauen mit HC-Infektionsrisiko, ohne Herkunft aus HPL, Deutschland 2001-06/2006	22
Grafik 4:	Immunologischer HIV-Verlauf ohne therapeutischen Einfluss	31
Grafik 5:	Hepatitis B-Prävalenz weltweit	37
Grafik 6:	Laborverlauf akute Hepatitis B	46
Grafik 7:	Laborverlauf chronische Hepatitis B	47
Grafik 8:	Die mittlere 5-Jahres-Rötelninzidenz (1996-2000) der Europäischen Region (WHO)	52
Grafik 9:	Laborverlauf einer Rötelninfektion	60
Grafik 10:	Lebensalter der Frau bei Teilnahme an reproduktionsmedizinischen Maßnahmen	70

10. Abkürzungsverzeichnis

AIDS	erworbenes Immundefizienzsyndrom, acquired immunodeficiency syndrome
anti-HBc	Antikörper gegen Hepatitis B Kernprotein
anti-HBs	Antikörper gegen Hepatitis B Oberflächenantigen
anti-HCV	Antikörper gegen Hepatitis C Virus
ART	assistierte Reproduktion, assisted reproductive techniques
BMI	body-mass-index
BRZ	Bundesverband Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands
CCR-5	Chemokin-Rezeptor
CD4	cluster of differentiation bzw. cluster determinants
CIN	zervikale intraepitheliale Neoplasien
CMV	Cytomegalie Virus
COH	kontrollierte ovarielle Hyperstimulation
CRI	kongenitale Rötelninfektion
CRS	konnatales, kongenitales Rötelsyndrom, congenital rubella syndrome
CXCR-4	Chemokin-Rezeptor
DGGEF	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin
DGGG	Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe
DIR	Deutsches-IVF-Register
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DVV	Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten
EIA	Enzymimmunoassay
EIFT	intratubarer Embryotransfer, embryo intrafallopian transfer
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
EschG	Embryonenschutzgesetz
ET	intrauteriner Embryotransfer
GfV	Gesellschaft für Virologie
GIFT	Gamete intrafallopian transfer intratubarer Gametentransfer
GMG	Gesundheitsmodernisierungsgesetz
GOÄ	Gebührenordnung für Ärzte
HAART	highly active antiretroviral therapy
HAH	Hämagglutinations-Hemmungstest
HAHT	Hämagglutinations-Hemmungstest
HBcAg	Hepatitis B-Kernantigen, Hepatitis B Core Antigen
HBe	Hepatitis B early
HBeAg	Hepatitis B-early-Antigen
HBIG	Hepatitis B-spezifische Hyperimmunglobuline
HBM	homo-/bisexuelle Männer
HBsAg	Hepatitis B-Oberflächenantigen, Hepatitis B surface antigen
HBV	Hepatitis B Virus
HC	heterosexuelle Intimpartner, heterosexual contact
HCV	Hepatitis C Virus
HHT	Hämagglutinations-Hemmungstest
HIG	Hämolyse-in-Gel Test
HIV	menschliches Immundefektvirus, human-immunodeficiency-virus
HLA-System	human leucocyte antigen system
HPL	Hochprävalenzländer

Abkürzungsverzeichnis

HPV	Humanes Papillomvirus
HSV	Herpes simplex-Virus
ICSI	intracytoplasmatische Spermiuminjektion, intracytoplasmic sperm injection
IDU	intravenöse Drogenkonsumenten, injecting drug user
IfSG	Infektionsschutzgesetz
IFT	Immunfluoreszenztest
IgA	Immunglobulin der Klasse A
IgG	Immunglobulin der Klasse G
IgM	Immunglobulin der Klasse M
IUI	intrauterine Insemination
IVDA	Intravenöse (i.v.) Drogenabhängige
IVF	In vitro Fertilisation
IVM	In-vitro-Maturation
MBO-Ä	(Muster-)Berufsordnung für Ärzte
MESA	Spermengewinnung aus dem Nebenhoden, microsurgical epididymal sperm aspiration
MMR-Vakzine	Masern-Mumps-Röteln Vakzine
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben
NAT	Nukleinsäureamplifikationsverfahren, nucleic acid testing
NHMRC	australische Immunisationshandbuch
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidanaloga
NRW	Nordrhein Westfalen
OAT	Oligoasthenoteratozoospermie
OHSS	ovarian hyperstimulation syndrome ovarielles Hyperstimulationssyndrom
PCR	Polymerasekettenreaktion
PEG-IFN- α	Polyethylenglykol (PEG); Pegyliertes Interferon alpha
PI	Proteaseinhibitoren
PKD	Polkörperdiagnostik
PPI	prä- oder perinatale Infektion
RIA	Radioimmunoassay
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
STD	sexuell übertragbare Erkrankungen, sexual transmitted disease
STIKO	Ständige Impfkommission
TESA	testicular sperm aspiration
TESE	testikuläre Spermatozoenextraktion, Spermengewinnung aus einem Hodenbiopsat
TORCH	Toxoplasmose, others, Röteln, Zytomegalie-Virus, HSV I/II
UNAIDS	Aids-Programm der Vereinten Nationen
WHO	Weltgesundheitsorganisation, world health organisation
ZIFT	Zygote intrafallopian transfer intratubarer Zygotentransfer

Danksagung

Herrn Univ.-Prof. Dr. med. H. G. Bender danke ich zu allererst für die Möglichkeit, an seiner Klinik promovieren zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Jan-Steffen Krüssel für die enthusiastische und fachkundige Betreuung des Themas, den vielen nützlichen Anregungen und dem Interesse am Fortgang der Arbeit.

Vielen Dank auch an Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ortwin Adams für die freundliche Übernahme des Korreferates.

Ferner danke ich meinen Motivationstrainerinnen Sandra, Sarah, Heike, Caro und Mitra, die stets unermüdlich meinen Rechtschreibfehlern auf der Spur waren, für ihre Vorschläge und Korrekturen.

Der allerliebste Dank gilt meiner Mutter und meinem Vater, die die Grundlagen geschaffen haben, die mir stets motivierend und voller Geduld zur Seite standen und ohne die diese Dissertation nie geschrieben worden wäre.

Schließlich geht mein allergrösster Dank an Jens für die zahlreichen Stunden voller unerschütterlicher Ermutigungen und karnevalistischer Entsagungen.
Ihm und meinen Eltern widme ich in größter Dankbarkeit diese Arbeit.

Retrospektive Analyse des präkonzeptionellen Screenings auf HIV, Hepatitis B und Röteln bei Sterilitätspatientinnen

Svenia Ritter

Abstract

Die assistierte Reproduktion bei einer eingetretene klinische Schwangerschaft wird grundsätzlich als Risikofaktor definiert. Einen zusätzlichen Risikofaktor stellen mütterlichen (Erst-)Infektion während der Schwangerschaft dar. Um diese Gefahr einzugrenzen, fordern die Richtlinien der assistierten Reproduktion eine serologische Diagnostik auf HIV-Antikörper, HBsAntigen und Röteln-IgG-Antikörper vor Beginn der Therapie.

Ziel der Untersuchung war, eine mögliche Diskrepanz zwischen der geforderten serologischen Diagnostik (HIV-Antikörper, Hepatitis Bs-Antigen und Röteln-Antikörper) und der tatsächlichen Notwendigkeit und Effizienz aufzuzeigen. Dabei war zu berücksichtigen, ob ein Teil der bisher vorausgesetzten serologischen Untersuchungen erst nach erfolgreicher Konzeption und bestehender Schwangerschaft indiziert sein könnte.

Die dokumentierten klinischen Daten über die Infektionsparameter von 945 Sterilitätspatientinnen und deren Ehepartnern, die sich in der Kinderwunschprechstunde der Frauenklinik von 1989 bis 2001 vorstellten, wurden serologische Daten von 4607, in dem Zeitraum vom 01.01. 2001 bis 01.03.2006 in der Frauenklinik entbindenden Patientinnen gegenübergestellt.

Bei keinem der 484 Sterilitätspatientinnen (100%) oder der 430 getesteten Ehemänner (100%) lag ein positiver HIV-Antikörper-Nachweis vor. Bei 3 (0,65%) von 463 Sterilitätspatientinnen lag ein positiver HBsAg-Befund vor und bei 34 (7,36%) von 462 Frauen fehlte die Rötelnimmunität.

Zum Zeitpunkt der Entbindung lagen bei 3658 (69,58%) Geburten keine dokumentierten Ergebnisse über den HIV-Antikörpertest-Nachweise vor. Bei 33 (0,77%) entbindenden Frauen konnte ein pathologischer HBsAg-Status nachgewiesen werden, in 864 (16,44%) Schwangerschaften fand keine Untersuchung auf eine mögliche Hepatitisinfektion der Mutter statt und bei 104 (1,98%) Entbindungen wurden keine Angaben gemacht. Bei 262 (5,35%) Entbindungen fehlte die Rötelnimmunität und bei 360 (6,85%) entbindenden Frauen war der Rötelnimmunstatus nicht bekannt.

Werden die Schwangerschaftserfolgsrate in einer Kinderwunschtherapie, sowie die verschiedenen Infektionsprävalenzen miteinander kombiniert, so ist nur eine geringe Anzahl an Schwangerschaften gefährdet.

Eine postkonzeptionelle HIV-Untersuchung und HBs-Ag-Bestimmung bei Sterilitätspatientinnen sichert die Erfassung zwischenzeitlich erworbener Neuinfektionen und senkt den Kostenaufwand.

Eine präkonzeptionelle Untersuchung auf HIV und Hepatitis B sollte gezielt bei Sterilitätspatientinnen aus Risikogruppen und Hochprävalenzländern, die durch einen Risikofragebogen und entsprechende Aufklärung ermittelt werden, durchgeführt werden. Ein präkonzeptionelles Röteln-Screening hingegen und eine damit einhergehende Röteln-Impfung kann eine Röteln-Embryopathie verhindern und zu einer sichereren Schwangerschaft führen.

12. Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name: Svenia Ritter
Geburtsdatum: 07.01.1974
Geburtsort: Hilden
Nationalität: deutsch
Familienstand: ledig
Konfession: evangelisch

Schulbildung

1980 – 1984 Städtisch-Katholische-Grundschule Winrich-von-Kniprode
1984 – 1994 Otto-Hahn-Gymnasium Monheim
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
1991 – 1992 Kemper Academy Mississippi, USA
Abschluss: amerikanischer Highschool Abschluss

Studium

1994 – 1996 Biologiestudium an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
1996 – 1999 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München
1999 – 2003 Studium der Humanmedizin an der Heinrich-Heine-Universität zu Düsseldorf
3/1999 Physikum an der Ludwig-Maximilians-Universität München
9/2000 I. Staatsexamen Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
9/2002 II. Staatsexamen Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
10/2002 Beginn des Praktischen Jahres
12/2003 III. Staatsexamen Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
10/2004 Approbation als Ärztin

Medizinische Weiterbildung

seit 11/2007 Assistenzärztin für Gynäkologie und Geburtshilfe,
Städtische Kliniken Mönchengladbach, Elisabeth Krankenhaus Rheydt