

Standpunt Geassisteerde Voortplanting en Infecties



Inhoudsopgave

1.	Inleiding	4
1.1	Achtergrond	4
1.2	Screening op infectieziekten	5
1.3	Geassisteerde voortplanting en infecties	7
1.4	Opbouw van het standpunt	7
2.	Infectiescreening	8
2.1	Geassisteerde voortplanting met partner	8
2.2	Geassisteerde voortplanting met algemene gameetdonor	8
2.3	Geassisteerde voortplanting met eigen gameetdonor	9
2.4	Geassisteerde voortplanting met embryo's van eigen of algemene donor	9
2.5	Cryopreservatie gameten of embryo's	10
3.	Geassisteerde voortplanting en infecties	11
3.1	Geassisteerde voortplanting met partner	11
3.2	Geassisteerde voortplanting met donor	12
4.	Infecties	14
4.1	Bacteriële infecties	14
4.1.1	Chlamydia trachomatis	14
4.1.2	Gonorrhoe	14
4.1.3	Syfilis (Lues)	15
4.2	Virale infecties	16
4.2.1	Humaan immunodeficiëntie virus (HIV)	16
4.2.2	Hepatitis B	16
4.2.3	Hepatitis C	17
4.2.4	Humaan T lymfotroop virus 1 en 2 (HTLV 1-2)	18
4.2.5	Cytomegalie virus (CMV)	19
4.2.6	Q-koorts	19
	Referenties	20
	Colofon	23

Lijst van afkortingen

ART	assisted reproductive techniques (geassisteerde voortplantingstechnieken)
CBS rietjes	CryoBioSystem® rietjes
CMV	cytomegalievirus
ESHRE	European Society for Human Reproduction and Embryology
HBV	hepatitis B virus
HCV	hepatitis C virus
HIV	humaan immunodeficientie virus
HTLV	humaan T-lymfotroop virus
ICI	intra cervicale inseminatie
ICSI	intracytoplasmatische sperma injectie
IUI	intra uteriene inseminatie
IVF	in vitro fertilisatie
KLEM	Vereniging voor Klinische Embryologie
NAT	nucleïnezuur amplificatietechnieken
NVMM	Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
NVOG	Nederlandse Vereniging van Obstetrie en Gynaecologie
Vergunning houdend centrum	Instellingen met de benodigde vergunningen voor het uitvoeren van de laboratorium fase van IUI behandelingen (WVKL vergunning) of IVF/ICSI behandelingen (WVKL en WBMV vergunning)

1. Inleiding

1.1 Achtergrond

In 2004 verscheen de eerste versie van het standpunt 'Screening infectieziekten bij kunstmatige voortplanting'. Het doel van dit standpunt was het aangeven van de kaders waarbinnen gewerkt moest worden om veilig om te gaan met microbiologische risico's in de medisch begeleide voortplanting. In 2006 werd de Europese richtlijn 2006/17/EG gepubliceerd, waarin de Europese eisen voor infectiescreening bij kunstmatige voortplanting met gameten van partners en donoren zijn vastgelegd. Op grond hiervan verscheen in 2010 de tweede versie van het standpunt, waarin deze eisen waren verwerkt.

Inmiddels zijn de behandelmogelijkheden op het gebied van geassisteerde voortplanting bij HIV, HBV en/of HCV geïnfekteerde patiënten toegenomen en sluiten de in de Europese wetgeving vastgelegde screeningseisen niet meer aan bij de huidige stand van de wetenschap op dit gebied.

Het uitgangspunt van deze derde versie is geweest om te beoordelen wat de risico's zijn van een positieve test, zowel voor de ontvanger van het gedoneerde materiaal als voor het kind, en wat de consequenties zijn van de risico-inschatting voor de uitvoering bij verschillende vormen van geassisteerde voortplanting. Tevens worden handvatten gegeven of en hoe positief geteste patiënten behandeld kunnen worden. De reikwijdte van het huidige standpunt is dan ook breder dan die van de vorige versie en daarom is de naam van het standpunt gewijzigd in "Geassisteerde Voortplanting en Infecties".

Bij de totstandkoming van deze derde versie is gebruikt gemaakt van de huidige wet- en regelgeving en de plaatsbepaling van ESHRE over dit onderwerp:

- De Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal (WVKL)¹ en het bijbehorende Eisenbesluit Lichaamsmateriaal².
- De Wet op de orgaandonatie³.
- De Europese richtlijn 2004/23/EG⁴ en de daarbij behorende technische voorschriften (2006/17/EG)⁵ en het recente amendement daarop (2012/39/EU)⁶.
- De position paper van de European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE)⁷.

1.2 Screening op infectieziekten

In dit standpunt wordt onderscheid gemaakt tussen screening van 1) partners, 2) algemene gameetdonoren, 3) eigen gameetdonoren en 4) eigen of algemene embryodonoren.

In een seksuele relatie tussen partners is ook buiten de geassisteerde voortplanting overdracht van bacteriën en virussen door coïtus mogelijk, terwijl het bij algemene gameet- of embryodonatie uitsluitend gaat om risico's die optreden bij geassisteerde voortplanting. Om die reden wordt voor de algemene gameet- of embryodonor een uitgebreidere screening voorgeschreven dan voor de partner. Dit principe wordt onderschreven door de Europese richtlijn en was ook een uitgangspunt van de vorige versie van het standpunt.

De eigen spermadonoren en de eigen eiceldonatrices nemen een speciale positie in.

Een eigen spermadonor is een bekende van de acceptrice. In de meeste gevallen is er in eerste instantie sprake geweest van zelfinseminatie met vers semen. Dit is te vergelijken met de intieme vertrouwensband die partners met elkaar hebben. De acceptrice accepteert een beperkt risico op transmissie van infecties. Het gebruik van vers sperma voor geassisteerde voortplantingstechnieken voorkomt het risico dat ontstaat door invriezen, namelijk verlies van spermakwaliteit, waardoor eventueel een invasieve vruchtbaarheidsbehandeling toegepast moet worden. In dit standpunt worden daarom de volgende mogelijkheden beschreven:

1. Er is expositie geweest met vers semen van de eigen donor. De acceptrice accepteert hetzelfde risiconiveau op transmissie van infecties bij geassisteerde voortplanting als voor zelfinseminatie. De screening is tenminste gelijk aan die van een partner.
2. Er is geen expositie geweest met vers semen van de eigen donor en/of de acceptrice wil gebruik maken van ingevroren sperma voor geassisteerde voortplanting vanwege risicoreductie. Het sperma van de eigen donor wordt ingevroren en screening is gelijk aan die van de algemene donor.

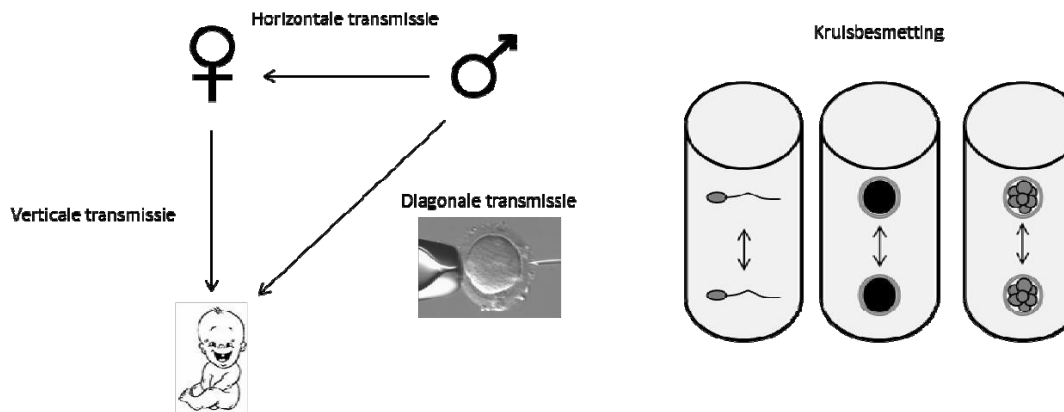
Eiceldonatie vindt plaats in combinatie met IVF of ICSI. Bij algemene eiceldonoren worden eicellen ingevroren en bewaard tot het moment van uitgifte. Screening op infecties is onderdeel van de eiceldonor selectieprocedure. Het invriezen kan leiden tot verlies van eicellen. Bij eigen eiceldonoren is het raadzaam infectiescreening te doen ten tijde van de stimulatiefase. In het uiterste geval zou de infectiescreening plaats kunnen vinden op de dag van de eiceldonatie, omdat de terugplaatsing bij IVF/ICSI behandelingen enkele dagen na de eicelpunctie plaatsvindt en de uitslagen dan bekend zijn. Er is dus bij eigen eiceldonoren geen reden eicellen in te vriezen.

Embryodonatie vindt alleen plaats met ingevroren embryo's. Deze embryo's zijn aanvankelijk bedoeld voor patiënten, die op een later tijdstip besluiten dat zij de ingevroren embryo's waarvan zij afstand willen doen, willen bestemmen voor een ander. Er kan sprake zijn van eigen en van algemene embryodonatie. Bij embryodonatie kan de situatie zich voordoen dat donoren pas achteraf gescreend worden op infecties.

In dit standpunt worden potentiële risico's overwogen voor:

- De ontvanger via *horizontale transmissie*.
- Het toekomstige kind via *verticale transmissie* (van moeder op kind).
- Het toekomstig kind via *diagonale transmissie* (van vader op kind) in het geval dat intracytoplasmatische sperma injectie (ICSI) wordt toegepast. Dit kan in theorie plaatsvinden door middel van injectie van een spermatozoön in een eicel, waarbij het eventueel aanwezige virale materiaal in het genoom van het zich ontwikkelende embryo kan worden geïntroduceerd, met mogelijke infectie van het toekomstig kind als gevolg.
- Voor andere patiënten via *kruisbesmetting* via opslagvaten met vloeibare stikstof waarin materiaal van meerdere patiënten wordt bewaard.

Figuur 1 geeft de verschillende mogelijkheden van overdracht van infecties bij geassisteerde voortplanting weer.



Figuur 1. Schematische weergave van de verschillende mogelijkheden van overdracht van infecties bij geassisteerde voortplanting.

1.3 Geassisteerde voortplanting en infecties

Bij een positieve test is geassisteerde voortplanting soms toch mogelijk. Bij sommige verwekkers is het aangewezen om eerst de infectie te behandelen. Bij andere verwekkers kan het risico op transmissie van infectie verder gereduceerd worden door specifieke vormen van ART. Vergunning houdende centra die deze patiënten behandelen, dienen over een lokaal protocol te beschikken, waarin beschreven wordt hoe het risico op transmissie zo klein mogelijk gemaakt wordt. Alle bloed- en urinetesten dienen aangevraagd te worden bij een erkend donortestlaboratorium.

1.4 Opbouw van het standpunt

Het standpunt is opgebouwd uit drie hoofdstukken.

In hoofdstuk 2 wordt screening op infecties besproken, onderverdeeld in geassisteerde voortplanting met partner (2.1), geassisteerde voortplanting met algemene gameetdonor (2.2), geassisteerde voortplanting met eigen gameetdonor (2.3), geassisteerde voortplanting met embryo's van eigen of algemene donor (2.4) en cryopreservatie van gameten en embryo's (2.5).

In hoofdstuk 3 wordt beschreven welke behandelingen mogelijk zijn als er sprake is van een HIV, HTLV, HBV en/of HCV infectie bij de man en/of de vrouw.

In hoofdstuk 4 wordt achtergrondinformatie gegeven over de relevante bacteriële en virale infecties.

Risico's voor het personeel dat handelingen uitvoert met potentieel besmet patiëntmateriaal worden niet behandeld in dit standpunt. Hiervoor wordt verwezen naar de richtlijn van de ziekenhuishygiëne en de richtlijnen van de werkgroep infectiepreventie (www.wip.nl).

2. Infectiescreening

2.1 Geassisteerde voortplanting met partner

Wanneer screenen

Uitgangspunt bij geassisteerde voortplanting met de partner is dat horizontale transmissie van infecties niet uitsluitend op kan treden door de geassisteerde voortplantingstechniek, maar ook door coïtus.

Voor intra cervicale inseminatie (ICI), intra uteriene inseminatie (IUI) en in vitro fertilisatie (IVF) is screening hierdoor niet noodzakelijk vanuit het oogpunt van horizontale transmissie. Hierbij wordt bewust afgeweken van de EU- richtlijn⁶. Omdat in Nederland, in tegenstelling tot in veel andere Europese landen, alle zwangere vrouwen standaard op HIV, lues en hepatitis B getest worden bij een amenorroeduur van 12 weken, kan men in het geval van een positieve uitslag maatregelen treffen om infectie van het kind (verticale transmissie) te voorkomen.

Vanuit het oogpunt op het risico op kruisbesmetting is geen indicatie voor het screenen op infectieziekten voorafgaand aan een IVF behandeling wanneer voor de opslag van toekomstige embryo's gebruik wordt gemaakt van separate opslag, een gesloten systeem of een gasfase opslagsysteem, zie paragraaf 2.5.

Bij ICSI is er een indicatie voor screenen op HBV, HCV, HIV en HTLV (op indicatie). Het doorbreken van de natuurlijke bescherming van de membraan en de zona pellucida van de eicel maakt dat ICSI in het kader van infectiepreventie een speciale plaats inneemt, hetgeen aanleiding is om laagdrempelig screening op infectieziekten uit te voeren. Er is tot dusver geen bewijs dat ICSI met zaadcellen van geïnfecteerde mannen leidt tot verhoogde risico's voor transmissie op moeder of kind. Er is wel bewijs dat het genetisch materiaal van virussen na ICSI teruggevonden kan worden in het genoom van het embryo. Het is vooralsnog niet mogelijk een goede risicoanalyse uit te voeren, omdat er nooit een degelijke follow-up van de kinderen is uitgevoerd. Hoewel onomstotelijk bewijs voor transmissie dus niet altijd aanwezig is, gaat het hierbij om een vorm van terughoudendheid bij bestaande onzekerheid.

Frequentie screenen

De uitgevoerde tests hebben, conform de EU-wetgeving, een geldigheidsduur van 24 maanden⁶.

2.2 Geassisteerde voortplanting met algemene donor

Wanneer screenen

In deze paragraaf staat beschreven hoe de eisen die de EU-richtlijn voorschrijft op het gebied van infectiescreening in de praktijk vorm dienen te worden gegeven.

De wettekst schrijft voor dat de donoren negatief moeten reageren op tests op HIV 1 en 2, HCV, HBV en syfilis, en Chlamydia getest met behulp van een gevalideerde nucleïnezuuramplificatietechniek (NAT) in een urine- of spermamonster. HTLV-1 moet worden getest bij donoren die wonen in, of afkomstig zijn uit gebieden met een hoge HTLV-1 prevalentie of een partner of ouders hebben die uit een gebied komen met hoge HTLV-1 prevalentie.

Het bloedonderzoek moet bij elke donatie worden verricht⁶. Hiernaast stelt men dat voor spermadonaties door anderen dan de partner geldt dat deze minimaal 180 dagen in quarantaine worden gehouden, waarna de testen opnieuw worden uitgevoerd. Indien het bloedmonster van de donor ook met behulp van de nucleïnezuuramplificatietechniek (NAT)

wordt getest op HIV, HBV en HCV, kan onderzoek van een tweede bloedmonster komen te vervallen. Hoewel de wettekst onvermeld laat of bij gebruik van NAT de noodzaak tot quarantaine vervalt, wordt daar in dit standpunt wel vanuit gegaan⁶.

Gameten van algemene donoren worden dus per definitie pas gebruikt na cryopreservatie, opslag (quarantaine) en ontdooien.

Frequentie screenen

Het screeningsprogramma voor algemene gameetdonoren dient er als volgt uit te zien. Chlamydia en gonorrhoe worden driemaandelijks gescreend gedurende de donatieperiode. Serologische testen op HIV, HBV, HCV, HTLV (op indicatie) en lues vinden plaats voor cryopreservatie. Het semen kan vrijgegeven worden voor gebruik na een quarantaineperiode van tenminste 6 maanden als de donor vóór of ten tijde van de donatie en tevens minimaal 6 maanden later geen aantoonbare infectie met HIV, HBV, HCV, HTLV (op indicatie) en lues heeft. Indien NAT getest wordt op HIV, HBV en HCV en HTLV screening niet geïndiceerd is, kan de 6 maanden quarantaine achterwege worden gelaten (zie ook 2.3). Bij doorlopende donaties dient een screeningsschema opgesteld te worden waaruit blijkt dat voldaan wordt aan deze eisen voor elke spermadonatie.

Bij eiceldonatie is screening op chlamydia en gonorrhoe niet vereist⁶.

2.3 Geassisteerde voortplanting met eigen gameetdonor

In de EU-richtlijn worden eigen gameetdonoren niet apart gedefinieerd.

Bij eigen sperma- en eiceldonoren wordt in overleg met de patiënt besloten om te kiezen voor gebruik van gecryopreserveerde of verse gameten, waarbij de overwegingen gelden zoals vermeld in 1.2. Indien vanwege risicoreductie besloten wordt om gebruik te maken van gecryopreserveerde gameten, vindt screening en opslag in quarantaine plaats zoals beschreven bij algemene donoren, zie 2.2.

Bij het gebruik van vers sperma is de infectiescreening tenminste gelijk aan die bij een partner, zie 2.1.

2.4 Geassisteerde voortplanting met embryo's van eigen of algemene donor

Bij embryodonatie wordt altijd gebruik gemaakt van gecryopreserveerde embryo's omdat deze embryo's niet specifiek gemaakt worden voor donatie maar overblijven tijdens de behandeling van het donorpaar en pas na verloop van tijd gedoneerd worden aan een al dan niet specifieke ontvanger.

Voor het moment van embryodonatie dient altijd screening plaats te vinden, ook als de screening voor de behandeling heeft plaats gevonden. De screening bestaat uit serologische testen op HIV, HBV, HCV en lues en HTLV (op indicatie). Bij embryodonatie is screening op chlamydia en gonorrhoe niet vereist⁶.

Hoogtechnologisch draagmoederschap neemt een bijzondere positie in. Een draagmoeder krijgt het embryo van de wensouders geplaatst. Zowel de wensouders als de draagmoeder en haar partner dienen gescreend te worden volgens een lokaal protocol.

2.5 Cryopreservatie gameten of embryo's

Wanneer screenen

Gameten of embryo's worden ingevroren in verband met een fertiliteitbedreigende situatie (bijv. chemotherapie) of als onderdeel van een IVF- of ICSI-behandeling.

Vanwege het risico op kruisbesmetting wordt het gebruik van open systemen tezamen met opslag in vloeibare stikstof afgeraden. Indien toch gebruik wordt gemaakt van een open systeem en opslag in vloeibare stikstof is screening op HIV, HBV, HCV en HTLV (op indicatie) verplicht^{8;9}.

De kans op kruisbesmetting kan geminimaliseerd worden door (1) een screeningsprogramma, (2) het gebruik van separate opslag, (3) het gebruik van een gesloten opslagsysteem of (4) het gebruik van een gasfaseopslagsysteem^{10;11}.

Van een systeem van separate opslag is sprake indien er gebruik wordt gemaakt van individuele opslagvaten voor individuele patiënten. Van opslag in een gesloten systeem is sprake wanneer er gebruik wordt gemaakt van aantoonbaar dichte rietjes zoals gesealde CBS rietjes¹². Van een gasfase opslagsysteem is sprake indien de opslag van gameten of embryo's volledig plaatsvindt in de gasfase van vloeibare stikstof¹³. Indien gebruik wordt gemaakt van separate opslag, een gesloten systeem of een gasfase opslagsysteem, is screening in het kader van kruisbesmetting overbodig.

Na cryopreservatie van eicellen kan vanwege een verharding van de zona alleen ICSI verricht worden. Door cryopreservatie van zaadcellen gaat de kwaliteit vaak zo achteruit, dat ze slechts geschikt zijn voor ICSI-behandeling. Daarom kan er bij het invriezen van zaadcellen of eicellen voor gekozen worden toch te testen op HIV, HBV, HCV en HTLV (op indicatie).

Frequentie screening

Screening voorafgaand aan de cryopreservatie van de gameten of embryo's is niet noodzakelijk, mits gebruik gemaakt wordt van separate opslag, een gesloten systeem of een gasfase opslagsysteem.

Indien ervoor wordt gekozen om toch te testen voor het invriezen van gameten in het licht van een toekomstige ICSI-behandeling, dan is de geldigheidsduur van de test 24 maanden.

Bij gebruik van een open systeem in combinatie met opslag in vloeibare stikstof, is screening op HIV, HBV, HCV en HTLV (op indicatie) verplicht en is de geldigheidsduur van de screening 1 maand. De screening dient kort voor de start van de stimulatie uitgevoerd te worden.

3. Geassisteerde voortplanting en infecties

3.1 Geassisteerde voortplanting met partner

Wanneer een centrum besluit geassisteerde voortplanting toe te passen bij discordante paren met infectie(s), dient er een lokaal behandelprotocol aanwezig te zijn. In onderstaande tabel worden de algemene principes weergegeven voor discordante paren, waarbij geen sprake is van co-infecties. Deze principes zijn gebaseerd op horizontale en diagonale risicoreductie. Een volledige beschrijving van behandelmogelijkheden voor concordante paren en paren met meerdere infecties valt buiten de reikwijdte van een standpunt. Aan de hand van een lokaal protocol dient per casus geëvalueerd te worden of behandelen mogelijk is en veilig uitgevoerd kan worden.

Tabel 1: Mogelijkheid tot geassisteerde voortplanting bij sero-discordante paren zonder co-infecties.						
	IUI		IVF		ICSI	
	Man	Vrouw	Man	Vrouw	Man	Vrouw
HCV	Geen maatregelen	Geen maatregelen	Geen maatregelen	Geen maatregelen	(Behandelen infectie en) spermawassen	(Behandelen infectie)
HBV	Partner vaccineren	Partner vaccineren	Partner vaccineren	Partner vaccineren	Alleen als HBV DNA < 180 IU/ml Partner vaccineren	Alleen als HBV DNA < 180 IU/ml Partner vaccineren
HIV-1	Spermawassen met testen	Preconceptioneel advies	Spermawassen met testen	Preconceptioneel advies	Alleen als HIV RNA ondetecteerbaar en spermawassen zonder testen	Alleen als HIV RNA ondetecteerbaar
HTLV	Niet mogelijk	Geen maatregelen	Niet mogelijk	Geen maatregelen	Spermawassen	Niet mogelijk

Bij HIV-discordante paren met een positieve vrouw kan zwangerschap worden bewerkstelligd door zelfinseminatie om het risico op horizontale transmissie uit te sluiten. Als een zwangerschap niet volgt, komt het paar in aanmerking voor geassisteerde voortplanting.

Als alternatief voor spermawassen kan aan een selecte groep van HIV-1 discordante paren met een positieve man worden voorgelegd dat onbeschermd coïtus ten tijde van de

ovulatie (het zogenaamde Zwitsers standpunt¹⁴) een zeer laag risico op seroconversie van de ongeïnfecteerde partner geeft. Voorwaarden zijn een ondetecteerbare HIV RNA concentratie gedurende langer dan 6 maanden en een regelmatige menstruatiecyclus. Als dit niet gewenst is of als te onveilig wordt ervaren, is spermawassen een alternatief.

Voor paren met een HIV-2 infectie is een behandeling met spermawassen niet mogelijk omdat er geen assay is om HIV-2 te testen na spermabewerking.

3.2 Geassisteerde voortplanting met donor

Tabel 2: Mogelijkheid tot geassisteerde voortplanting bij geïnfecteerde donoren.			
	sperma	eicel	embryo
<i>algemene donor</i>			
HCV	afwijzen	afwijzen	afwijzen
HBV	afwijzen	afwijzen	afwijzen
HIV	afwijzen	afwijzen	afwijzen
HTLV	afwijzen	afwijzen	afwijzen
lues	afwijzen*	afwijzen*	afwijzen*
chlamydia	behandelen**	n.v.t.	n.v.t.
gonorroe	behandelen**	n.v.t.	n.v.t.
<i>eigen donor</i>			
HCV	behandelen als partner	afwijzen	afwijzen
HBV	behandelen als partner***	Vaccineren ontvanger	Vaccineren ontvanger
HIV	behandelen als partner	afwijzen	afwijzen
HTLV	behandelen als partner	afwijzen	afwijzen
lues	behandelen*	behandelen*	afwijzen*
chlamydia	behandelen	n.v.t.	n.v.t.
gonorroe	behandelen	n.v.t.	n.v.t.

Waar staat *behandelen* wordt bedoeld het bestrijden van de infectie tot deze is verdwenen. Waar staat *behandelen als partner* wordt bedoeld dat geassisteerde voortplanting mogelijk is onder voorwaarden zoals beschreven in tabel 1.

* De test op lues blijft ook na behandeling positief. Daardoor is het niet mogelijk met behulp van een screenende test een herinfectie te detecteren. Daarnaast is infectie met lues een aanwijzing voor een levensstijl die niet te verenigen is met het algemeen donorschap.

In principe is men na een adequate behandeling van lues niet meer infectieus, risico gedrag moet met de eigen donor/donatrice en zijn/haar acceptrice besproken worden.

**Samples die zijn ingevroren in de periode tussen de laatste negatieve test en de positieve test dienen te worden vernietigd. Pas als na behandeling de test negatief is, kan het sperma weer gebruikt worden voor donatie.

***De ontvanger van de gameten van een HBV positieve sperma- of eiceldonor dient altijd gevaccineerd te worden tegen HBV.

4. Infecties

4.1 Bacteriële infecties

4.1.1 Chlamydia trachomatis

Achtergrond

In Nederland is *Chlamydia trachomatis* de meest voorkomende seksueel overdraagbare aandoening (soa). Het is een infectie die wordt veroorzaakt door de *C. trachomatis* bacterie. Onbehandelde *C. trachomatis* kan bij een vrouw onder andere leiden tot pelvic inflammatory disease (PID) en onvruchtbaarheid, bij een man kan het leiden tot een urethritis. Bij een baby kan een conjunctivitis of pneumonie een uiting zijn van perinataal opgelopen *C. trachomatis*.

Hoe te testen

Screening op *C. trachomatis* vindt plaats met behulp van gevalideerde nucleïnezuuramplificatie-technieken (NAT = PCR) op urine of sperma bij een man of op een vaginaal of cervicaal afgenomen wat bij een vrouw. Vaginale afname voor *C. trachomatis* NAT is minstens zo betrouwbaar als cervicaleafname¹⁵.

Hoe te handelen bij een positieve test

Patiënten met *C. trachomatis* moeten volgens de geldende SOA- richtlijn behandeld worden alvorens geassisteerde voortplanting te starten¹⁶. Na effectieve behandeling kan geassisteerde voortplanting op de gebruikelijke wijze plaatsvinden. Het gebruik van donorgameten of donorembryo's is ook mogelijk na effectieve behandeling van *C. trachomatis* zonder aanvullende maatregelen.

4.1.2 Gonorroe

Achtergrond

Gonorroe is een soa die wordt veroorzaakt door de bacterie *Neisseria gonorrhoeae* (gonokokken). Onbehandelde gonorroe kan onder andere leiden tot PID en onvruchtbaarheid bij een vrouw en tot urethritis bij een man. Tijdens een baring kan verticale transmissie optreden van gonorroe, meestal gaat het dan om een conjunctivitis gonorrhoeica. Gonorroe is goed te behandelen en te genezen met antibiotica.

Hoe te testen

Screening op gonorroe vindt plaats met behulp van NAT op urine bij een man of op een genitaal wat bij een vrouw.

Hoe te handelen bij een positieve test

Patiënten met een gonorroe infectie moeten volgens de geldende SOA- richtlijn behandeld worden alvorens geassisteerde voortplanting te starten¹⁶. Na effectieve behandeling kan geassisteerde voortplanting op de gebruikelijke wijze plaatsvinden. Het gebruik van donorgameten of donorembryo's is ook mogelijk na effectieve behandeling van gonorroe zonder aanvullende maatregelen.

4.1.3 Syfilis (Lues)

Achtergrond

Syfilis is een soa die wordt veroorzaakt door de bacterie *Treponema pallidum* die behoort tot de familie van de spirocheten. Bij een primaire infectie veroorzaakt syfilis een ulcus. Tussen zes en twaalf weken na het contact treedt secundaire syfilis op, de treponema kan dan in vrijwel alle organen worden aangetroffen. Onbehandeld treedt na tientallen jaren progressie naar tertiaire syfilis op waarbij betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (neurosyfilis) een rol kan spelen. Verticale transmissie verloopt transplacentair in het tweede trimester van de zwangerschap, of durante partu als er actieve laesies aanwezig zijn bij de moeder. Zo kan congenitale syfilis ontstaan, dat kan leiden tot abortus of intrauteriene vruchtdood, of tot ernstige en soms letale congenitale afwijkingen. Alle zwangere vrouwen worden in Nederland gescreend op de aanwezigheid van lues.

Hoe te testen

Screening op lues vindt plaats via screeningstest voor lues (bijv. Treponema EIA of TPHA) op een bloedmonster.

Hoe te handelen bij een positieve test

Indien een patiënt een positieve test heeft voor lues moet worden doorverwezen naar een dermatoloog voor verdere screening. Patiënten met een lues- infectie moeten volgens de geldende SOA-richtlijn behandeld worden¹⁶.

Een screeningstest voor lues is een serologische test en blijft altijd positief na een doorgemaakte en/of behandelde lues. Ook non-venerische (endemische) treponematosen geven een positieve luesreactie. Deze zijn niet te onderscheiden van de *Treponema pallidum* en doorgaans zal een zekerheidsbehandeling met penicillines worden gegeven. Na effectieve behandeling kan geassisteerde voortplanting op de gebruikelijke wijze plaatsvinden. Het gebruik van een eigen spermadonor of eicel/embryodonor is mogelijk na effectieve behandeling van lues zonder aanvullende maatregelen, algemene spermadonoren worden afgewezen.

4.2 Virale infecties

4.2.1 Humaan immunodeficiëntie virus (HIV)

Achtergrond

HIV kan worden overgebracht door seksueel contact, door bloedproducten en door verticale transmissie.

Tijdens een HIV infectie daalt het aantal CD4 positieve lymfocyten waardoor de afweer tegen bacteriën en virussen slechter wordt en zo ziektes kunnen optreden die bij een normale afweer niet voor zouden komen. Wanneer dergelijke opportunistische infecties optreden spreekt men van acquired immunodeficiency syndrome (aids). Er is geen vaccinatie tegen HIV en genezing van HIV is niet mogelijk als een infectie eenmaal is opgetreden. De behandeling van HIV bestaat uit het onderdrukken van HIV-RNA door toediening van een combinatie van drie verschillende antiretrovirale middelen, ook wel combination antiretroviral therapy (cART) genoemd. Het risico op transmissie van HIV is gerelateerd aan de hoeveelheid HIV-RNA. Alle zwangere vrouwen worden in Nederland gescreend op de aanwezigheid van HIV. De kans op verticale transmissie is <0.5% als de juiste maatregelen worden getroffen in de zwangerschap (http://www.nvhb.nl/richtlijn/hiv/index.php/Hoofdstuk_7._Preventie_van_moeder-kind_overdracht:_zwangerschap,_bevalling_en_neonatale_periode).

Hoe te testen

Getest dient te worden op HIV-1 en HIV-2 in serum. Dit gebeurt door het uitvoeren van een combitest, waarbij p24 antigeen anti HIV1 en/of 2 antistoffen worden aangetoond. Bij een positieve uitslag kan middels NAT de hoeveelheid HIV-1 en/of HIV2 worden gekwantificeerd.

ICSI

Virusintegratie van HIV in het genoom kan plaatsvinden via diagonale transmissie, maar dit gebeurt slechts bij hele hoge concentraties van het HIV-RNA¹⁷. Bovendien wordt ICSI bij HIV-positieve mannen al geruime tijd toegepast in de wereld, zonder dat hier ooit een HIV-positief kind uit is voortgekomen¹⁸. Het risico op diagonale transmissie via ICSI wordt daarom als verwaarloosbaar klein geschat zo lang de concentratie HIV-RNA onder de detectiegrens is van de laagst meetbare load voor de gebruikte assay.

4.2.2 Hepatitis B

Achtergrond

Hepatitis B is een infectie van de lever, veroorzaakt door het hepatitis B-virus (HBV). Het virus kan worden overgebracht door seksueel contact, door bloedproducten en door verticale transmissie. In Nederland wordt dit virus vooral overgedragen door seksueel contact. Chronische hepatitis B kan leiden tot levercirrose en leverkanker. Alle zwangere vrouwen worden in Nederland gescreend op de aanwezigheid van HBV. Ontvangers van lichaamsmateriaal (inclusief gameten en embryo's) van HBV dragers moeten worden gevaccineerd. Alle kinderen van HBV positieve moeders moeten passief geïmmuniseerd en actief gevaccineerd binnen 48 uur post partum.

Hoe te testen

Getest dient te worden op HBsAg en anti-HBc in serum. In overleg met een arts-microbioloog van een vergunning houdend donortestlaboratorium kan bij positieve uitslag middels NAT de hoeveelheid HBV DNA worden gekwantificeerd.

ICSI

Reden voor terughoudendheid bij het toepassen van ICSI bij hepatitis B is angst voor integratie van het virus in het zich ontwikkelende embryo. Dit is nooit bewezen in vivo, echter in vitro zijn aanwijzingen voor de aanwezigheid van HBV in oöcyten en mogelijke integratie van het hepatitis B in een zich ontwikkelend embryo dat ontstaan is na IVF of ICSI¹⁹. De integratie in embryo's was 9.6% bij een hepatitis B DNA concentratie van de moeder <1,8⁵ IU/ml en 20.8% bij een hepatitis B DNA concentratie van de moeder van >1,8⁵ IU/ml¹⁹. In dit onderzoek kon een HBV positief embryo zowel langs paternale als maternale lijn worden verkregen. Ook werd aangetoond dat het onderscheid in risico tussen IVF en ICSI in feite fictief is en dat ook na IVF HBV-DNA in het genoom kan worden aangetroffen^{19;20}. Dit zou betekenen dat de integratie van HBV in een embryo ook in spontane situatie kan optreden. Inmiddels is uit dierexperimenteel onderzoek bij muizen komen vast te staan dat het HBV-DNA inderdaad geïntegreerd kan worden in het embryonaal DNA, maar zijn er tot in de 10^e generatie geen aantoonbare nadelige gevolgen waarneembaar²¹.

Vanuit veiligheidsoverwegingen en de onbekende gevolgen van het injecteren van hepatitis B is besloten de huidige grens van 180 IU/ml te hanteren. Als een hepatitis B drager die voor ICSI in aanmerking komt een hogere hepatitis B DNA concentratie heeft dient de patiënt te worden verwezen naar een leverarts voor (tijdelijke behandeling) om de hepatitis B DNA concentratie te verlagen met een antiretroviraal middel.

4.2.3 Hepatitis C

Achtergrond

Hepatitis C geeft een leverontsteking en kan leiden tot cirrose en hepatocellulair carcinoom. Van oudsher is het een ziekte die wordt overgedragen door bloedproducten of intraveneus drugsgebruik. Het risico op seksuele overdracht is aanwezig maar erg laag en wordt geschat op 0.07% per jaar (95% CI: 0.01, 0.13) of 1 per 190,000 maal coïtus²². Er bestaat geen vaccin voor hepatitis C. Recent zijn trials gepubliceerd waarbij hepatitis C succesvol behandeld wordt. Echter de vergoeding voor deze behandelingen laat nog op zich wachten²³. Het risico op verticale transmissie bij een HCV-positieve vrouw is 2%-6%²⁴.

Hoe testen

Getest dient te worden op anti-HCV in serum. In overleg met een arts-microbioloog van een vergunning houdend donortestlaboratorium kan bij positieve uitslag middels NAT de hoeveelheid HCV-RNA worden gekwantificeerd.

ICSI

In theorie is diagonale transmissie van HCV via ICSI mogelijk. Omdat er momenteel geen vaccin voor hepatitis C beschikbaar is, wordt bij HCV positieve mannen spermawassen bij ICSI toegepast om de kans op diagonale transmissie te verminderen. Na spermawassen was HCV niet meer aantoonbaar in de spermatozoa fractie, terwijl dit vóór spermawassen nog in 20.4% van 153 semen samples aantoonbaar was²⁵. Gezien het lage risico op seksuele transmissie van HCV lijkt spermawassen zonder testen na wassen een verantwoorde strategie²⁵. ICSI met spermawassen wordt bij HCV-positieve mannen al geruime tijd

toegepast zonder dat HCV infectie van de partner of het nageslacht optrad^{25;26;27}. ICSI bij HCV-positieve vrouwen geeft geen verhoogd risico op geïnfecteerd nageslacht²⁸.

4.2.4 Humaan T lymfotroop virus 1 en 2 (HTLV 1-2)

Achtergrond

HTLV kan worden overgebracht door verticale transmissie, door seksueel contact en door bloedproducten. De seksuele transmissie van HTLV wordt geschat op 0.9 (95% CI 0.1-3.3) per 100 persoonsjaren. Verticale transmissie van HTLV wordt geschat op 5%, maar het grootste risicomoment van overdracht is de borstvoedingsperiode (15%-20%). In sommige landen als Japan, sub-Sahara Afrika, het Caribisch gebied en Zuid Amerika komt de infectie endemisch voor, meer dan 1% van de populatie is geïnfecteerd. Hoewel de meerderheid van de HTLV-geïnfecteerde-mensen asymptomatisch blijft, heeft 5%-10% een lifetime risico op HTLV-geassocieerde ziekten als leukemie of lymfoom²⁹. Er is geen bewezen behandeling voor HTLV of vaccinatie beschikbaar³⁰.

Hoe te testen

Getest dient te worden op HTLV-1 en HTLV-2 antilichamen in serum. Op basis van literatuur is het moeilijk gebieden met hoge incidentie aan te wijzen. Men stelt in de meest recente EU- richtlijn, dat HTLV testen voorafgaand aan geassisteerde voortplantingstechnieken niet uniform worden uitgevoerd⁶.

HTLV-testen moeten worden verricht bij mensen die afkomstig zijn uit of woonachtig zijn in een gebied waar HTLV endemisch voorkomt of die een seksuele partner hebben die afkomstig is uit een HTLV-endemisch gebied of wier ouders uit een HTLV endemisch gebied komen⁶. HTLV komt endemisch voor in het Caribische gebied (Jamaica, Trinidad), Midden-Amerika (Honduras, Panama), delen van Zuid- Amerika (Brazilië, Columbia, Peru, Ecuador, Guyana, Suriname, Frans Guyana) delen van Afrika (Liberia, Ivoorkust, Ghana, Togo, Nigeria, Congo, Gabon, Centraal Afrikaanse Republiek, Benin, Kameroen, Guinee-Bissau, Namibië, Zuid-Afrika), Papoea Nieuw-Guinea, Iran of Japan (zie figuur 6)³¹.



Figuur 6. De prevalentie van HTLV-I infectie en geassocieerde ziekten³¹. In donkerbruin zijn de gebieden aangegeven waar HTLV endemisch is.

ICSI

Het is onduidelijk of bij ICSI HTLV kan integreren in het embryonale genoom. Behoudens een case report waarbij bij een man met HTLV spermawassen wordt aangeboden zijn er geen data over kunstmatige voortplantingstechnieken en HTLV³². Vanwege het lage risico op horizontale transmissie en verticale transmissie kan aan HTLV-positieve dragers

fertiliteitbehandelingen worden aangeboden, met spermawassen bij HTLV-positieve mannen met een HTLV-negatieve vrouw.

4.2.5 CMV

In de EU-richtlijn staat dat op indicatie getest kan worden op CMV, maar is niet beschreven welke indicaties dat zijn en hoe men om moet gaan met een doorgemaakte CMV-infectie in het verleden⁶. In de algemene populatie in Nederland is namelijk 45% van de mensen ooit geïnfecteerd met CMV³³. Voor andere dan sperma- en eiceldonaties geldt dat donoren worden gescreend op CMV, opdat bij transplantatie rekening kan worden gehouden met het feit dat de ontvanger seronegatief is. Bij niertransplantaties worden ook wel seropositieve nieren gebruikt voor seronegatieve ontvangers. Donorbloed wordt niet in alle bloedbanken gescreend op CMV. Er is op dit punt geen consensus onder de bloedbanken. Overdracht van CMV vindt plaats door vrij intensief lichamelijk contact. Primaire infecties treden vooral op in 'knuffelperiodes' zoals in de neonatale periode, op zuigelingen- en peuterleeftijd en later in de adolescentie. Ook niet-geïnfecteerde volwassenen die intensief contact hebben met jonge kinderen lopen een verhoogd risico alsnog geïnfecteerd te raken. Seksuele overdracht is mogelijk, maar is niet de meest voorkomende manier van virus overdracht³³. Seksuele transmissie vindt met name plaats tijdens de viraemische fase die optreedt tijdens seroconversie voor CMV³⁴. In de zwangerschap worden vrouwen niet routinematig getest op aanwezigheid van een CMV- infectie omdat hiervoor geen therapeutische interventies bestaan. Vanwege bovenstaande argumenten en het feit dat de wet het niet expliciet voorschrijft, heeft de werkgroep besloten de screening op CMV te laten vervallen.

4.2.6 Q-koorts

Het advies om te screenen op Q-koorts bij gameet en embryodonoren is opgeheven omdat de Q-koorts epidemie voorbij is. De frequentie van nieuwe Q-koorts gevallen is nu net zo hoog als voor de epidemie³⁵.

Referenties

- (1) Houdende regels inzake de veiligheid en kwaliteit van lichaamsmateriaal dat kan worden gebruikt bij een geneeskundige behandeling (Wet veiligheid en kwaliteit lichaamsmateriaal). 6-2-2003.
- (2) Eisenbesluit lichaamsmateriaal 2006.
- (3) houdende regelen omtrent het ter beschikking stellen van organen (Wet op de orgaandonatie). 24-5-1996.
- (4) Richtlijn 2004/23/EG.
- (5) Richtlijn 2006/17/EG.
- (6) commission directive 2012/39/EU of 26/11/12 amending directive 2006/17/EC as regards certain technical requirements for the testing of human tissues and cells. 2012.
- (7) ESHRE position paper on the EU Tissues and Cells Directive EC/2004/23. November 2007.
- (8) Bielanski A. A review of the risk of contamination of semen and embryos during cryopreservation and measures to limit cross-contamination during banking to prevent disease transmission in ET practices. *Theriogenology* 2012;77:467-482.
- (9) Pomeroy KO, Harris S, Conaghan J et al. Storage of cryopreserved reproductive tissues: evidence that cross-contamination of infectious agents is a negligible risk. *Fertil Steril* 2010;94:1181-1188.
- (10) Hoge Gezondheidsraad BE. Publicatie van de Hoge Gezondheidsraad nr 8630. Bewaring door vitrificatie van reproductieve weefsels en cellen. 2-3-2011.
- (11) Letur-Konirsch H, Collin G, Sifer C et al. Safety of cryopreservation straws for human gametes or embryos: a study with human immunodeficiency virus-1 under cryopreservation conditions. *Hum Reprod* 2003;18:140-144.
- (12) Balaban B, Yakin K, Isiklar A, Urman B. Utilization of high-security straws for embryo freezing in an in vitro fertilization program: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2007;87:691-696.
- (13) Bielanski A. Non-transmission of bacterial and viral microbes to embryos and semen stored in the vapour phase of liquid nitrogen in dry shippers. *Cryobiology* 2005;50:206-210.
- (14) Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS* 2011;25:2005-2008.
- (15) Falk L, Coble BI, Mjornberg PA, Fredlund H. Sampling for Chlamydia trachomatis infection - a comparison of vaginal, first-catch urine, combined vaginal and first-catch urine and endocervical sampling. *Int J STD AIDS* 2010;21:283-287.

- (16) Multidisciplinaire richtlijn seksueel overdraagbare aandoeningen voor de tweede lijn. 2013.
- (17) Steenvoorden MM, Cornelissen M, van LE et al. Integration of immunodeficiency virus in oocytes via intracytoplasmic injection: possible but extremely unlikely. *Fertil Steril* 2012;98:173-177.
- (18) Vitorino RL, Grinsztejn BG, de Andrade CA et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertil Steril* 2011;95:1684-1690.
- (19) Hu XL, Zhou XP, Qian YL, Wu GY, Ye YH, Zhu YM. The presence and expression of the hepatitis B virus in human oocytes and embryos. *Hum Reprod* 2011;26:1860-1867.
- (20) Lutgens SP, Nelissen EC, van Loo IH, Koek GH, Derhaag JG, Dunselman GA. To do or not to do: IVF and ICSI in chronic hepatitis B virus carriers. *Hum Reprod* 2009;24:2676-2678.
- (21) Bagis H, Arat S, Mercan HO et al. Stable transmission and expression of the hepatitis B virus total genome in hybrid transgenic mice until F10 generation. *J Exp Zool A Comp Exp Biol* 2006;305:420-427.
- (22) Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL et al. Sexual transmission of HCV among monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. *Hepatology* 2012.
- (23) Sulkowski MS, Jacobson IM, Nelson DR. Daclatasvir plus sofosbuvir for HCV infection. *N Engl J Med* 2014;370:1560-1561.
- (24) Hurtado CW, Golden-Mason L, Brocato M, Krull M, Narkewicz MR, Rosen HR. Innate immune function in placenta and cord blood of hepatitis C--seropositive mother-infant dyads. *PLoS One* 2010;5:e12232.
- (25) Bourlet T, Lornage J, Maertens A et al. Prospective evaluation of the threat related to the use of seminal fractions from hepatitis C virus-infected men in assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2009;24:530-535.
- (26) Mencaglia L, Falcone P, Lentini GM et al. ICSI for treatment of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus-serodiscordant couples with infected male partner. *Hum Reprod* 2005;20:2242-2246.
- (27) Savasi V, Oneta M, Parrilla B, Cetin I. Should HCV discordant couples with a seropositive male partner be treated with assisted reproduction techniques (ART)? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2013.
- (28) Nesrine F, Saleh H. Hepatitis C virus (HCV) status in newborns born to HCV positive women performing intracytoplasmic sperm injection. *Afr Health Sci* 2012;12:58-62.
- (29) Verdonck K, Gonzalez E, Van DS, Vandamme AM, Vanham G, Gotuzzo E. Human T-lymphotropic virus 1: recent knowledge about an ancient infection. *Lancet Infect Dis* 2007;7:266-281.
- (30) Watanabe T. Current status of HTLV-1 infection. *Int J Hematol* 2011;94:430-434.

- (31) Proietti FA, Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Murphy EL. Global epidemiology of HTLV-I infection and associated diseases. *Oncogene* 2005;24:6058-6068.
- (32) Pasquier C, Bujan L. [Management of an HTLV-1 infected man in assisted reproductive technology]. *Bull Soc Pathol Exot* 2011;104:203-204.
- (33) LCI richtlijn CMV. 2008.
- (34) Bresson JL, Clavequin MC, Mazon MC et al. Risk of cytomegalovirus transmission by cryopreserved semen: a study of 635 semen samples from 231 donors. *Hum Reprod* 2003;18:1881-1886.
- (35) RIVM. Q koorts epidemie voorbij.

Colofon

© 2015 KLEM, NVMM, NVOG

Standpunten behandelen actuele onderwerpen waarover in het algemeen (nog) geen consensus bestaat door het ontbreken van adequate wetenschappelijke onderbouwing. De gegeven informatie heeft derhalve geen dwingend karakter, maar beoogt slechts een advies te geven gebaseerd op de beschikbare kennis op het moment van publicatie.

Aan de opstelling van dit standpunt werkten mee:

prof. dr. F. van der Veen, dr. E. Van Leeuwen en drs. N. Tonch, namens de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG).

prof. dr. S. Repping, dr. A.A. de Melker, dr. A.M.M. Wetzels, dr. M.H.J.M. Curfs en

dr. J. Marcelis, namens de Vereniging voor Klinische Embryologie (KLEM);

dr. J. Marcelis, namens de Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie (NVMM).

Dagtekening: 14 juli 2015, versie 3.3 geaccordeerd door de KLEM op 7 oktober 2014, door de NVMM op 1 maart 2015 en door de NVOG op 28 mei 2015.

Disclaimer

De KLEM/NVOG/NVMM sluiten iedere aansprakelijkheid uit voor de opmaak en de inhoud van de voorlichtingsfolders of richtlijnen, alsmede voor de gevolgen die de toepassing hiervan in de patiëntenzorg mocht hebben. De KLEM/NVOG/NVMM stellen zich daarentegen wel open voor attentie op (vermeende) fouten in de opmaak of inhoud van deze voorlichtingsfolders of richtlijnen. Neemt u dan contact op met het Bureau van de NVOG (e-mail: info@nvog.nl) of de KLEM (e-mail: info@embryologen.nl).