38 HIV und Hepatitis in der Reproduktionsmedizin

M.S. Kupka

38.1 Grundlagen

Infektionen können im Bereich der assistierten Reproduktionstechniken (ART) bei der Indikationsstellung, der Bewertung der Erfolgschance, der Durchführung der eigentlichen Behandlung und bei einer folgenden Schwangerschaft eine wesentliche Rolle spielen (Michelmann 1998; Spike 2003; Weigel et al. 2001a). Dabei sind Infektionen bei der Ursachenentstehung der ungewollten Kinderlosigkeit, als Begleiterkrankung oder als Risikopotenzial unmittelbar während und nach einer solchen Behandlung zu werten (Keck u. Clad 2004; Kupka et al. 2007). Schlussendlich können von der Infektionsproblematik betroffen sein:

- die Patientin,
- deren Partner,
- das Personal,
- die „verarbeiteten" Zellen einschließlich Kulturmedien,
- technische Geräte.

Im Wesentlichen sind hierbei nicht die unterschiedlich intensiven Behandlungsoptionen getrennt voneinander zu werten, vielmehr ist darauf zu achten, dass in dem Moment, in dem Keimzellen außerhalb des Körpers verarbeitet werden, besondere Sorgfalt in Hinblick auf mögliche Infektionen walten gelassen werden muss.

Bei bekannter Infektionsproblematik des Paares bzw. eines Partners ist bei serodiskordanter Situation die Vermeidung einer horizontalen Infektion und generell die Vermeidung einer vertikalen Infektion von Bedeutung.

Bei der intrauterinen Insemination (IUI), der In-vitro-Fertilisation (IVF) mit Embryotransfer, dem Zusatzverfahren der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) und verwandten Verfahren wie z. B. dem partiellen Ausdünnen der äußeren Eizellhülle („assisted hatching" = erleichtertes Schlüpfen) oder der „intracytoplasmic morphologycally selected sperm injection" (IMSI) muss im Idealfall nach standardisierten Verfahrensabläufen (SOP = „standard operation procedures") eine Minimierung des Infektionsrisikos angestrebt werden (Kupka et al. 2007). Daneben können Empfehlungen und Richtlinien zur Vermeidung bzw. Behandlung einer Infektion hilfreich sein. Regelwerke zum Thema stellt ◉ Tab. 38.1 vor.

Tab. 38.1 Regelwerke zum Thema

BA-Richtlinie 2002	Die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung, die im Februar 2002 zuletzt geändert wurden, sagt: „Voraussetzung für die Durchführung von Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung nach diesen Richtlinien ist, dass beide Ehegatten zum Zeitpunkt der Durchführung der Maßnahmen HIV-negativ sind und dass bei der Frau ein ausreichender Schutz gegen die Rötelninfektion besteht." „Im Einzelnen kommen im Zusammenhang mit der Durchführung der Maßnahmen… folgende Leistungen in Betracht: Untersuchung auf HIV-Antikörper bei beiden Ehegatten sowie auf Hbs-Ag bei der Frau." (Richtlinien des Bundesausschusses 2002)
DGGG-Empfehlung 2004	Zwei Arbeitsgemeinschaften der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) haben im Juni 2004 Empfehlungen zur Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion veröffentlicht. Dabei konnte Sachkompetenz der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologische

	Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) gebündelt werden. Die Empfehlung gliedert sich nach verfahrenbedingten Infektionsrisiken, Infektionsrisiken seitens der (Ehe-) Frau und Infektionsrisiken seitens des (Ehe-) Mannes. (Gemeinsame Empfehlung der Deutschen AIDS-Gesellschaft 2003)
EU-Richtlinie 2006	Am 8. Februar 2006 wurde die Richtlinie 2006/17/EG der Europäischen Kommission zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen erlassen. Im Anhang III zu Auswahlkriterien und vorgeschriebene Labortests für Spender von Keimzellen heißt es: Partnerspende (zur Direktverwendung): Die Auswahlkriterien und Labortests für Spender brauchen bei der Partnerspende von Keimzellen zur Direktverwendung nicht angewendet zu werden. Partnerspende (nicht zur Direktverwendung): Folgende biologische Tests sind durchzuführen, um festzustellen, ob das Risiko einer Kreuzkontamination besteht: HIV-1 und -2 (Anti-HIV-1, 2) Hepatitis B (Hbs-Ag, Anti-HBc), Hepatitis C (Anti-HCV-Ab). Spenden von Dritten: Die Serum- oder Plasmaproben der Spender müssen beim Test negativ auf HIV 1 und 2, HCV, HBV und Syphilis reagieren; die Urinproben von Spermaspendern müssen darüber hinaus beim Test auf Chlamydien mittels Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAT) negativ reagieren. (Richtlinie 2004/23/EG 2004), (Richtlinie 2006/17/EG 2006)
GewEV 2006	In dem Entwurf vom 18.08.06 zur Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen zur Festlegung von Standards für die Gewinnung von zur Verwendung beim Menschen bestimmten menschlichen Zellen und Geweben heißt es: Auswahlkriterien für die Spender von Keimzellen: Die Auswahlkriterien gemäß § 3 und Laboruntersuchungen gemäß § 4 gelten nicht für Spender bei der Partnerspende von Keimzellen zur Direktverwendung. Folgende Laboruntersuchungen sind durchzuführen, um festzustellen, ob das Risiko einer Kreuzkontamination besteht: HIV 1 und 2 (Anti-HIV-1, 2), Hepatitis B (Hbs-Ag und Anti-HBc), Hepatitis C (Anti-HCV-Ab). Bei Sperma, das zur intrauterinen Samenübertragung verarbeitet und nicht gelagert wird, und sofern die Gewebebank nachweisen kann, dass dem Risiko der Kreuzkontamination und der Exposition des Personals durch die Anwendung validierter Verfahren begegnet wurde, ist die Laboruntersuchung möglicherweise nicht erforderlich. Die Serum- oder Plasmaproben der Spender müssen beim Test gemäß § 4 Abs. 1 negativ auf HIV 1 und 2, HCV, HBV und Syphilis reagieren; die Urinproben von Spermaspendern müssen darüber hinaus beim Test auf Chlamydien mittels Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAT) negativ reagieren. (Entwurf zur Verordnung der Bundesministerin 2006)
BÄK-Richtlinie 2006	Die Muster-Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion in der Novellierung von 2006 beschäftigt sich lediglich mit den Vorsorgeuntersuchungen im Zusammenhang mit Samenspenden bei der Insemination (IUI) oder der In-vitro-Fertilisation (IVF). Diese sind in Deutschland prinzipiell zulässig. Es muss jedoch ergänzt werden, dass im föderalen System der 16 Bundesländer jede Einzelne der 17 Landesärztekammern (2 in Nordrhein-Westfalen) diese Muster-Richtlinie in die jeweilige Berufsordnung integrieren kann –

	aber nicht muss. (Muster-Richtlinie 2006)

Hierbei gilt es jedoch zu unterscheiden, ob

- eine zwingend vorgeschriebene Infektionsdiagnostik bei Durchführung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung im homologen System
- eine sinnvolle Infektionsdiagnostik aus allgemein protektiver Intention – auch über das Behandlungsende hinaus
- empfohlene Infektionsdiagnostik bei Durchführung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung im donogenen System dargestellt wird.

Potenzielle Quellen einer Infektion sind in der ▸ Übersicht dargestellt.

Overview Start

Potenzielle Infektionquellen

- Genitaltrakt der Patientin
- Ejakulat des Partners
- Andere Körperflüssigkeiten der Patienten
- Kulturmedien
- Medizinisches Gerät
- Betreuendes Personal

Overview Stop

38.1.1 Vorgeschrieben Diagnostik – Empfehlungen, Leitlinien und ähnliche Hilfestellungen

Vor Beginn einer reproduktionsmedizinischen Behandlung sind einige Punkte auf bürokratischer Ebene in Bezug auf eine potenzielle Infektion von Bedeutung. Wichtig ist hierbei, dass in Deutschland die Eizellspende zum momentanen Zeitpunkt nicht gestattet ist und somit die entsprechenden EU-konformen Vorschriften nicht greifen.

Vor der Novellierung der Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen im Oktober 2011 wurde beim **Mann** ein HIV-Test vor der Durchführung eine homologen Insemination, IVF- oder ICSI-Therapie vorgeschrieben.

Bei der **Frau** war ein HIV-Test, eine Bestimmung des Hbs-Ag und ein Rötelntest vorgeschrieben. Bei entsprechender Anamnese war eine infektiologische Diagnostik zu erweitern.

Da es einiger Diskussion bedurfte, inwieweit Keimzellen aus Sicht der europäischen Regelung bezüglich Transplantationen auch den hier geforderten Standards bezüglich Laborbeschaffenheit und Kontaminationsschutz genügen müssen, ist erst mit deutlicher Verzögerung Klarheit geschaffen worden.

Die Umsetzung von europäischem Recht in nationales Recht einerseits und die Umsetzung von rechtlichen Vorgaben in standesrechtliche Vorschriften andererseits waren dabei sehr zeitaufwendig.

Die EG-Richtlinien 2006/86/EG (Rückverfolgbarkeit, Meldung schwerwiegender Zwischenfälle/unerwünschte Reaktionen; techn. Anforderungen an die Kodierung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung, Verteilung), die Richtlinie 2006/17/EG (technische Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung) und die Richtlinie 2004/23/EG (Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung, Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen) mussten national angepasst werden. Dies regelt nun das Gewebegesetz, welches ein sog. Artikelgesetz darstellt und wiederum folgende bereits bestehende Vorschriften modifiziert:

- Transplantationsgesetz (TPG),
- Arzneimittelgesetz (AMG),
- Transfusionsgesetz (TFG),

- Änderung der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO),
- Änderung der BetriebsV für Arzneimittelgroßhandelsbetriebe,
- Änderung anderer Rechtsvorschriften (Infektionsschutzgesetz).

Darüber hinaus regelt die (sprachlich Verwirrung stiftende) TPG-Gewebeverordnung (TPG-GewV) vom 26.03.2008 Anforderungen an die Qualität und Sicherheit von Geweben und deren Übertragung nach dem TPG.

Die Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung (AMWHV) vom 26.03.2008 enthält Regelungen für Gewebe- und Entnahmeeinrichtungen sowie Gewebespenderlabors.

Dies alles wurde teilweise in eine Neufassung der Richtlinie des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen eingearbeitet (Richtlinien des Bundesausschusses 2011). Zu infektiologischen Aspekten heißt es dort:

“Erforderliche Laboruntersuchungen nach § 6 Abs. 1 Satz 2 in Verbindung mit Anlage 4 Nr. 1 und 3 TPG-Gewebeverordnung bei beiden Ehegatten (Anti-HIV-1, 2, HbsAg, Anti-HBc, Anti-HCV-Ab; im Einzelfall ggf. weitere Untersuchungen nach Anlage 4 Nr. 1 Buchstabe d und e TPG-Gewebeverordnung) vor jeder Keimzellgewinnung sowie zusätzlich Anti-HIV-1, 2 bei beiden Partnern vor erstmaligem Beginn des Reproduktionsfalls.

Die Befunde der Untersuchungen müssen zum Zeitpunkt der Verarbeitung, Verwendung oder Lagerung der Zellen vorliegen.

Bei Sperma, das zur intrauterinen Samenübertragung verarbeitet und nicht gelagert wird, und sofern die Gewebeeinrichtung nachweisen kann, dass dem Risiko der Kreuzkontamination und der Exposition des Personals durch die Anwendung validierter Verfahren begegnet wurde, kann der für die Entnahme verantwortliche Arzt von der Durchführung der Untersuchungen nach Anlage 4 der TPG-Gewebeverordnung absehen.”

Important Start

Für beide Partner ist vor dem erstmaligen Reproduktionsfall die Testung auf HIV und Hepatitis B und C vorgeschrieben.

Important Stop

Definition Start

Reproduktionsfall/Zyklusfall
Der Reproduktionsfall beschreibt den grundsätzlichen Beginn einer Kinderwunschbehandlung.

Der Zyklusfall beschreibt die konkrete, einzelne Behandlung einer Insemination, IVF oder ICSI.

Definition Stop

Die zuvor vorgeschriebene Rötelntestung bei der Frau entfällt nun.

Dennoch sieht der Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch dazu vor (Richtlinie zur Empfängnisregelung 2011):

„Bei Frauen mit dokumentierter zweimaliger Rötelnimpfung ist von Immunität auszugehen. Eine Antikörperbestimmung ist in diesen Fällen nicht erforderlich. Frauen mit fehlender oder nur einmaliger Impfung soll die Rötelnimpfung bzw. deren Komplettierung empfohlen werden.”

Tip Start

Empfehlung
Somit ist es durchaus sinnvoll, den Rötelntest weiter durchzuführen, da es ggf. schwierig werden könnte, wirklich zwei dokumentierte Impfungen nachweisen zu können.

Tip Stop

Genau genommen sind dabei die Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen nur für gesetzlich Versicherte verbindlich. Die privaten Krankenkassen haben hier kein Stimmrecht.

Die Regelungen der Anlage 4 der TPG-Gewebeverordnung sind im Folgenden beschrieben.

38.1.1.1 Serologische Tests bei unterschiedlichen reproduktionsmedizinischen Therapien

Insemination im Spontanzyklus oder nach hormoneller Stimulation

Bei Sperma, das zur intrauterinen Samenübertragung verarbeitet und nicht gelagert wird, und sofern die Gewebeeinrichtung nachweisen kann, dass dem Risiko der Kreuzkontamination und der Exposition des Personals durch die Anwendung validierter Verfahren begegnet wurde, kann der für die Entnahme verantwortliche Arzt von der Durchführung der Untersuchungen nach Anlage 4 der TPG-Gewebeverordnung (Anti-HIV-1, 2, HbsAg, Anti-HBc, Anti-HCV-Ab) absehen (Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung, in Kraft getreten am 12. Oktober 2011).

In-vitro-Fertilisation (IVF), intratubarer Gametentransfer, intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI)

Bei beiden Ehegatten vor jeder Keimzellgewinnung (Anti-HIV-1, 2, HbsAg, Anti-HBc, Anti-HCV-Ab);

Vor erstmaligem Beginn des Reproduktionsfalls Anti-HIV-1, 2 bei beiden Partnern Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung, in Kraft getreten am 12. Oktober 2011).

Spenderauswahl bei donogener Insemination

- Eingangsuntersuchung HIV 1, 2, Hepatitis B und C, Chlamydia trachomatis, CMV, Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoe.
- Die Durchführung weiterer Untersuchungen (z. B. auf Ureaplasma, Mykoplasma, Herpes simplex, HPV) soll vom Arzt bei Verdacht auf Infektiosität veranlasst werden. Weitere Kontrollen erfolgen in regelmäßigen Abständen im Spendezyklus, soweit erforderlich.
- Unmittelbar bei Abschluss des Spendezyklus: Chlamydia trachomatis, Treponema pallidum, Neisseria gonorrhoe
- Nach mindestens 180-tägiger Quarantänelagerung der eingefrorenen Spendersamenproben: HIV 1/2 Hepatitis B, Hepatitis C, CMV.

(Richtlinien des Arbeitskreises für Donogene Insemination zur Qualitätssicherung der Behandlung mit Spendersamen in Deutschland)

Der Einsatz von heterologem Samen ist medizinisch zu begründen, und es ist darzulegen, warum der Einsatz von homologem Samen nicht erfolgreich war oder nicht zum Einsatz kommen konnte (?? Verweis? s. „Kapitel Medizinische Voraussetzungen, Abschnitt Heterologe Insemination“).

Der Arzt hat sicherzustellen, dass

- kein Mischsperma verschiedener Samenspender verwendet wird,
- kein frisches Spendersperma verwendet wird,
- der Samenspender vor der ersten Samenprobe auf HIV 1 und 2 untersucht wurde,
- weitere HIV-Kontrollen in regelmäßigen Abständen von 6 Monaten erfolgt sind,
- die heterologe Insemination mit kryokonserviertem Sperma nur erfolgen darf, wenn es über eine Quarantänezeit von mindestens 180 Tagen gelagert wurde und wenn der Spender auch nach Ablauf dieser Zeit frei von HIV-1- und -2-Infektionen geblieben ist und
- eine serologische Untersuchung auf Hepatitis B und C, Treponema pallidum, Zytomegalieviren (Verwendung von CMV-positivem Spendersperma nur für CMV-positive Frauen) durchgeführt wurde.

[(Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion, Novelle 2006 Bundesärztekammer Stand: 19.05.2006]

Die Serum- oder Plasmaproben der Spender müssen beim Test gemäß Anlage 3 Nr. 1 Buchstabe a negativ auf HIV 1 und 2, HCV, HBV und Syphilis reagieren; die Urinproben von Samenspendern müssen darüber hinaus beim Test auf Chlamydien mittels Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAT) negativ reagieren.

HTLV-I-Antikörpertests (HTLV = humanes T-lymphotropes Virus) sind bei Spendern vorzunehmen, die in Gebieten mit hoher Inzidenz leben oder daher stammen oder deren Sexualpartner oder Eltern aus solchen Gebieten stammen.

Unter bestimmten Umständen können je nach Vorgeschichte des Spenders zusätzliche Tests erforderlich sein (z. B. Rh-D, Malaria, CMV, Trypanosoma cruzi).

[Anlage 4 – Erforderliche Laboruntersuchungen für die Verwendung von Keimzellen nach § 6 Verordnung über die Anforderungen an Qualität und Sicherheit der Entnahme von Geweben und deren Übertragung nach dem Transplantationsgesetz (TPG-Gewebeverordnung – TPG-GewV)]

38.2 HIV und Kinderwunsch

Tip Start

Empfehlung
Bei der Herangehensweise an die Thematik HIV und Kinderwunsch ist es sinnvoll, eine medizinische und eine bürokratische Ebene voneinander zu trennen.

Tip Stop

Nur innerhalb einer interdisziplinären Kooperation kann eine medizinisch, psychologisch und ökonomisch solide und erfolgreiche Behandlung erfolgen (Sonnenberg-Schwan u. Weigel 2007; Kupka u. Franz 2010a).

Bürokratisch ist i. Allg. die Beachtung der Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung Voraussetzung für eine (hälftige) Kostenübernahme im Bereich der gesetzlichen Krankenkassen. Seit dem 16.09.2010 ist auch die Durchführung der Maßnahmen bei HIV-positiven Paaren erstattungsfähig (Pressemitteilung Gemeinsamer Bundesausschuss 2010). Dies gilt für den gesetzlichen Versicherungsbereich. Bei der privaten Krankenversicherung wird i. d. R. analog entschieden.

Die unterschiedlichen Strategien reproduktionsmedizinischer Behandlungen HIV-betroffener Paare sind bereits seit mehreren Jahren im deutschsprachigen Raum in der Diskussion (Weigel et al. 2001a–c; Kupka et al. 2007, 2008; ◉ Tab. 38.2). Grundlage für das Vorgehen ist dabei i. d. R. die gemeinsame Erklärung mehrerer deutschsprachiger medizinischer Fachgesellschaften (▸ Übersicht). 2001 wurden wesentliche Strategien fixiert (Weigel et al. 2001b). Diese wurden noch einmal 2008 überarbeitet (Tandler-Schneider et al. 2008).

Overview Start

Beteiligte Fachgesellschaften
- Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)
- Österreichische AIDS-Gesellschaft (ÖAG)
- Arzneimittelkommission der Bundesärztekammer
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung von HIV- und AIDS-Patienten (DAGNÄ)
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV)
- Kommission für Antivirale Chemotherapie der Gesellschaft für Virologie (GfV)
- Bundesverband reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands (BRZ)
- Deutsche AIDS-Hilfe (DAH)
- Kuratorium für Immunschwäche (KIS)

- Verein All Around AIDS
- Robert Koch-Institut (RKI)

Overview Stop

Tab. 38.2 Therapeutische Empfehlungen bei HIV im Wandel

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch	**Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch**
Dezember 2000	**Juni 2008**
Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, Gölz J, Gürtler L, Doerr HW, Brockmeyer NH	Tandler-Schneider A, Sonnenberg-Schwan U, Gingelmaier A, Meurer A, Kremer H, Weigel M, Vernazza P, Schmied B, Klumb S, Schafberger A, Kupka MS, Friese K, Brockmeyer NH
Ist die Frau HIV-infiziert, sollte das fertile Paar über die Möglichkeiten der Selbstinsemination unterrichtet werden. Über eine aktive reproduktionsmedizinische Therapie kann angesichts des heutigen Kenntnisstandes insbesondere wegen des Risikos der maternofetalen Transmission und der angesprochenen haftungsrechtlichen Überlegungen nur im Einzelfall entschieden werden. Zudem sollte vor Durchführung derartiger aktiver Interventionen ein Votum der örtlich zuständigen Ethikkommission eingeholt werden.	Die Möglichkeiten des Vorgehens bei HIV-Infektion der Frau umfassen die Selbstinsemination – und bei eingeschränkten reproduktionsmedizinischen Faktoren – sämtliche Methoden der modernen Reproduktionsmedizin inkl. In-vitro-Fertilisation (IVF) und Mikroinjektion (ICSI).Über das Restrisiko einer maternofetalen Transmission muss ausführlich aufgeklärt werden. Die Behandlung sollte lediglich in speziellen Kinderwunschzentren mit großer Erfahrung stattfinden.
Aufbereitete, HIV-negativ getestete Spermien können grundsätzlich für alle Verfahren der assistierten Reproduktion verwendet werden. Bei HIV-diskordanten Paaren reduziert sich das Spektrum auf die intrauterine Insemination und IVF bzw. ICSI. Beide Partner sollten darüber aufgeklärt werden, dass letztlich auch mit aufwendigsten Aufbereitungstechniken und Testverfahren die Möglichkeit einer Virusübertragung auf die gesunde Partnerin – und dadurch auch auf das gewünschte Kind – nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann.	Bei HIV-Infektion des Mannes ist nach wie vor die Insemination der Goldstandard. Noch beobachtet werden müssen die Ergebnisse der Präexpositionsprophylaxe (PrEP) mit anschließend geplantem Geschlechtsverkehr, die lediglich bei Normozoospermie und Viruslast unter der Nachweisgrenze in Frage kommt. Bei eingeschränkter Motilität gibt es keine Kontraindikation gegen die In-vitro-Fertilisation (IVF) und Mikroinjektion (ICSI).
	Bei HIV-Konkordanz kann nach umfassender Beratung nur im Einzelfall über eine reproduktionsmedizinische Unterstützung entschieden werden.

Die amerikanische Fachgesellschaft ASRM (American Society for Reproductive Medicine) hat bereits 2002 und 2006 Verhaltensmaßregeln für den Umgang mit HIV bei gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch veröffentlicht (Ethics Committee of the American Society 2002; The Practice Committee of the American Society 2006a). Hier wird bezüglich der Konstellation, dass beide Partner betroffen sind, lediglich darauf hingewiesen, dass eine Risikoaufklärung erfolgen sollte und eine niedrige Viruslast angestrebt werden möge.

Die Europäische Fachgesellschaft für Reproduktionsmedizin ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) hat im Jahr 2004 Verhaltensmaßregeln für den Umgang mit HIV bei gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch veröffentlicht (Shenfield et al. 2004). Hier wird u. a. darauf hingewiesen, dass derartige Behandlungen nur an speziellen Zentren mit der erforderlichen Möglichkeit der separaten Lagerung von Gameten und Ejakulat durchgeführt werden sollen.

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

38.2.1 Transmissionsrisiko und -prophylaxe

Important Start

Hauptproblem bei den medizinischen und logistischen Überlegungen ist, eine Virusübertragung von der betroffenen Person zum/r Partner/in, von der Mutter auf das Kind und von der betroffenen Person zum Personal der reproduktionsmedizinischen Einrichtung zu verhindern.

Important Stop

Die Risiken der **vertikalen Transmission** (Mutter – Kind) sind heutzutage relativ gut beherrschbar, aber ein Restrisiko bleibt.

Bei Verhinderung der **horizontalen Transmission** gilt es einige wesentliche Dinge zu beachten:

Wenn reproduktionsmedizinische Therapien bei HIV-diskordanten oder auch in der Zwischenzeit HIV-konkordanten Paaren angeboten werden, sind einige organisatorische Aspekte von entscheidender Bedeutung. Es empfiehlt sich – zumindest in einem universitären Setting – die lokale Ethikkommission zu befragen (Balet et al. 1998; Edelstein et al. 1990). Diese hatte beispielsweise zu Beginn der Behandlungen im Jahr 2002 an der Universität München Ausschlusskriterien definiert (Übersicht). Diese dienen primär dem Schutz der beteiligten Ärzte, des Personals, aber auch dem Schutz des Paares bzw. des Wunschkindes.

Overview Start

Ausschlusskriterien der Ethikkommission der Universität München (Stand 2002)

- **Allgemein**
  - Partner nicht miteinander verheiratet
  - ungeschützter Verkehr bei diskordantem Paar nach Kenntnis der Infektion
  - nicht ausreichende Sprachkenntnisse
  - psychische oder andere Zustände, die die Entscheidungsfähigkeit der Patientin beeinträchtigen
  - Drogenabhängigkeit
  - inadäquate Compliance für die Fortführung einer antiretroviralen Therapie
  - aktuelles Stadium B3 oder C nach CDC-Klassifikation (◉ Tab. 38.3)
- Beim Mann
  - Viruslast >1.000 Kopien/ml
  - instabiler CD-4 Status in den letzten 6 Monaten
  - Resistenzen gegen AZT (Zidovudin) und NVP (Nevirapin)
  - **Komorbiditäten wie chronische Hepatitis-B-Infektion, Hepatitis-C-Infektion**
- Bei der Frau
  - Viruslast >1.000 Kopien/ml
  - instabiler CD-4 Status in den letzten 6 Monaten
  - Resistenzen gegen AZT (Zidovudin) und NVP (Nevirapin)
  - Komorbiditäten wie chronische Hepatitis-B-Infektion, Hepatitis-C-Infektion
  - andere Grunderkrankungen, die gegen die Austragung einer Schwangerschaft sprechen (Malignome, Osteopathien)

Overview Stop

Diese Kriterien haben sich in der Zwischenzeit gewandelt, drücken jedoch aus, dass weitere Aspekte – z. B. der eigenverantwortliche Umgang mit der Erkrankung durch die Betroffenen gewährleistet sein muss.

38.2.2 HIV-Klassifikation

Die Klassifikation nach Centers for Disease Control and Prevention (CDC) ist in ◉ Tab. 38.3 und ◉ Tab. 38.4 dargestellt.

Tab. 38.3 CDC-Klassifizierung (Revised Classification System 1993)

Kategorie	Kennzeichen
Kategorie A	Asymptomatische HIV-Infektion Persistierende generalisierte Lymphadenopathie Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)
Kategorie B	Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die Aids-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hindeuten: Bazilläre Angiomatose, ösopharyngeale Candida-Infektionen, vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (>1 Monat) oder nur schlecht therapierbar sind, zervikale Dysplasie oder Carcinoma in situ, konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5°C oder eine länger als 4 Wochen bestehende Diarrhö, orale Haarleukoplakie, Herpes zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom, idiopathische thrombozytopenische Purpura, Listeriose, Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen, eines Tuben- oder Ovarialabszesses, periphere Neuropathie
Kategorie C	Aids-definierende Erkrankungen: Pneumocystis-carinii-Pneumonie (PcP), Toxoplasma-Enzephalitis, Candida-Infektion der Speiseröhre oder Befall von Bronchen, Luftröhre oder Lungen, chronische Herpes-simplex-Ulzera oder Herpesbronchitis, Herpespneumonie oder -ösophagitis, CMV-Retinitis, generalisierte Zytomegalie-Infektion (nicht von Leber oder Milz), rezidivierende Salmonellenseptikämien, rezidivierende Pneumonien innerhalb eines Jahres, extrapulmonale Kryptosporidose, chronische intestinale Kryptosporidiose, chronische intestinale Isosporiasis, disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose, Tuberkulose, Infektionen mit Mycobacterium avium complex (MAC) oder Mycobacterium kasasii (disseminiert oder extrapulmonal), Kaposi-Sarkom, maligne Lymphome, invasives Zervixkarzinom, HIV-Enzephalopathie, progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), Wasting-Syndrom (HIV-Kachexiesyndrom)

Tab. 38.4 CDC-Klassifizierung – Stadieneinteilung von Aids in drei CD4-Zellzahlbereiche und drei klinische Kategorien in die Stadien A1 bis C3

CD4-Zellzahl	Kategorie A	B	C
	HIV-Akutkrankheit, Latenzphase, LAS	HIV-assoziierte Erkrankungen	Aids-definierende Erkrankungen
1 (CD4> 500)	A1	B1	C1
2 (CD4 200–499)	A2	B2	C2
3 (CD4<200)	A3	B3	C3

In Deutschland werden bei einer IVF/ICSI-Behandlung die Daten zur Therapie einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße anonymisiert (d. h. ohne Nennung des Namens) aufgezeichnet. Die Weitergabe der anonymisierten Daten erfolgt an die für die Qualitätssicherung im Bereich der Reproduktionsmedizin zuständige Stelle (Deutsches IVF-Register, www.deutsches-ivf-register.de). Hierbei wird der Infektionsstatus nicht kommuniziert.

Auf europäischer Ebene werden Daten in einem speziellem Register für Reproduktionsmedizin (The European IVF Monitoring Program; EIM) gesammelt. Hierbei wird ebenfalls der Infektionsstatus nicht kommuniziert. Deshalb soll ein europäisches Register helfen, welches bei entsprechender finanzieller Unterstützung Daten online aufnehmen kann (CREAThE registry, Centres for reproductive assistance techniques in HIV infected individuals in Europe [http://www.creathe.org]).

38.2.3 HIV-Infektion des Mannes

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

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

Seit 1991 werden auch in Deutschland entsprechende Behandlungsprogramme angeboten, die seit mehreren Jahren an wenigen Zentren lokalisiert sind (◉ Tab. 38.5; Kupka et al. 2009a).

Tab. 38.5 Zentren mit reproduktionsmedizinischem Therapieangebot an HIV-betroffene Paare (Kupka 2009a)

Zentrum	Adresse	
Ludwig-Maximilians-Universität, Frauenklinik Innenstadt	Maistr. 11, D-80337 München	www.ivf-maistrasse.de
Fertility Center Berlin	Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin	www.fertilitycenter-berlin.de
Heinrich-Heine-Universität, Universitätsfrauenklinik	Moorenstr. 5, D-40225 Düsseldorf	www.unikid.de
Université Louis Pasteur Strasbourg Centre d'AMP de Strasbourg, Service de Gynécologie-Obstétrique, CMCO-SIHCUS	19 rue Louis Pasteur, BP 120, F-67303 Schiltigheim, Frankreich	www.sihcus-cmco.fr
Département de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Erasme, Université Libre de Bruxelles	808 Lennik, B-1070 Brüssel, Belgien	www.ulb.ac.be
L'Ospedale Luigi Sacco	Via G.B. Grassi 74, I-20157 Milano, Italien	www.hsacco.it

Im Juni 2011 hat eine Befragung des Bundesverbandes reproduktionsmedizinischer Zentren e. V. (BRZ) ergeben, dass weitaus mehr Zentren (31) die Behandlung von HIV-infizierten Paaren anbieten. Hier wurde jedoch nicht nach Behandlungszahlen gefragt. Weiterhin gab es auch Zentren, die lediglich Inseminationsbehandlungen bei HIV-positiven Frauen durchführen. Dazu sind relativ wenige Investitionen in spezielle Laborgeräte etc. erforderlich.

Erst mit Einführung der routinemäßigen Testung aller aufbereiteten Spermienproben durch hochsensitive, molekularbiologische Nachweisverfahren wurde ab ca. 1997 das Behandlungsangebot ausgeweitet. So hat beispielsweise das Labor, mit dem die Reproduktionsmedizin der Universität München kooperiert, eine Nachweisgrenze von 5 Kopien/ml im Ejakulat.

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

Procedure Start

Sperm-Washing

- Nach der Ejakulatgewinnung wird die Probe ins andrologische Labor zum separaten HIV-Arbeitsplatz gebracht und dort im Brutschrank bis zur Verflüssigung bei 37°C aufbewahrt.
- Beurteilung des Nativejakulats.
- 10 ml SpermWash über Nacht erwärmen. SpermWash ist ein Medium zur Trennung der lebenden, motilen Samenzellen vom Ejakulat bzw. vom Seminalplasma. Dieses Medium wird unter Verwendung von “Earles balanced salt solution” (EBSS), humanem Serumalbumin (HSA), HEPES, Phenolrot, Bikarbonat, Penizillin und Steptomycin hergestellt.
- 100 µl Nativsperma für HIV-Testung separieren.
- Aufbereitung des Ejakulats mittels Gradient: 2 sterile 14-ml-Röhrchen werden mit 2 ml 80%-Gradient befüllt und mit 2 ml 40%-Gradient überschichtet (das Gradientenvolumen muss zusammen mehr als das Ejakulatvolumen ergeben).
- Bis zu 2,5 ml des verflüssigten Ejakulates werden auf die Gradientensäule pipettiert und anschließend 30 min bei 330 g zentrifugiert. Überstand mit einer Plastikkanüle verwerfen.
- Das Pellet mit 200 µl Medium aufschwemmen und in neues steriles 14-ml-Röhrchen überführen.
- 3,0 ml SpermWash zugeben, mischen und bei 330 g 7 min zentrifugieren.
- Das Pelett nochmal in 3 ml SpermWash aufschwemmen, 330 g 7 min zentrifugieren.
- Überstand entfernen, 1 ml SpermWash langsam über das Pellet laufen lassen und <1 min zentrifugieren.
- Für “swim-up” 1 h in den Brutschrank stellen und anschließend den Überstand in ein neues Eppendorf-Hütchen überführen.
- Überstand noch einmal 7 min bei 330 g zentrifugieren und das Pellet in 300 µl Spermwash resuspendieren.
- 100 µl in ein kleines Eppendorf-Hütchen geben und zum 2. HIV-Test versenden.
- Resuspendat in entsprechender Menge Spermfreeze aufnehmen und tiefgefrieren. Spermfreeze ist ein Einfriermedium für humane Spermien und Hodengewebe. Es enthält Glycerin, Natriumchlorid, Kaliumchlorid, Magnesiumsulfat, Natriumhydrogenphosphat, Saccharose, Glycin, Glukose, HEPES, Natriumhydrogenkarbonat, Kalziumlaktat und humane Albuminlösung.
- Bis zum Eintreffen des Testergebnisses gesondert lagern.
- Endgültige Lagerung erfolgt im speziellen HIV-Stickstoffbehälter.

Procedure Stop

Die Frage nach einer zuverlässigen Aufarbeitung von Spermaproben HIV-positiver Männer wurde von mehreren Arbeitsgruppen diskutiert. Garrido et al. (2002) beschreiben eine Rate von 12% positiver Proben nach Aufarbeitung. Marina et al. (1998a) beschreiben eine Quote von >5%. An der Universitätsfrauenklinik Mannheim wird ein Aufarbeitungskonzept realisiert, das nach Aufbereitung mindestens 3% der Proben als viral kontaminiert beschreibt (Weigel 2003b). Um die Testergebnisse vor der Nutzung zu einer reproduktionsmedizinischen Behandlung vorliegen zu haben und auch, um diese Quote zu senken, wird eine Kryokonservierung der Proben durchgeführt. Danach scheint das Risiko einer Infektion der Frau rein hypothetisch und nicht mehr bezifferbar zu sein (Weigel u. Kupka 2005).

38.2.3.1 Reproduktionsmedizinische Techniken

Important Start

Prinzipiell ist jede Form der etablierten Therapiekonzepte im Rahmen der assistierten Reproduktionstechniken (ART) unter speziellen Bedingungen bei der diskordanten Situation (Mann positiv, Frau negativ) realisierbar (Steyaert et al. 2000; Weigel et al. 2003; Kupka et al. 2008).

Important Stop

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

Dabei kann die Qualitätsminderung virusassoziiert oder medikamentenassoziiert sein. Dies ist wahrscheinlich auf eine mitochondriale Toxizität antiretroviraler Medikamente zurückzuführen.

Dulioust et al. (2002) untersuchten Proben von 189 HIV-positiven Männern, von denen 177 eine antiretrovirale Therapie durchführten. Das Ejakulatvolumen, die Gesamtkonzentration und die Progressivmotilität waren deutlich reduziert.

Nach dem Auftauen der zuvor kryokonservierten Proben ist die Motilität und die Spermiendichte nach der zweistufigen Aufbereitung ohnehin geringer als nach einer Standardaufbereitung für ART. Diese Reduktion der Spermiogrammparameter lässt i. d eine einfache intrauterine Insemination nicht mehr aussichtsreich erscheinen (McLaughlin 2002).

Der Vorteil der **ICSI-Methode** besteht darin, dass mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit HI-virusfreies Ejakulat verwendet wird und dass durch die ICSI-Methode die Qualitätsbeeinträchtigungen des Ejakulates ausgeglichen werden können. Die Schwangerschaftsraten variieren je nach Alter der Frau zwischen 25 und 35% pro Behandlung.

Tip Start

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

Tip Stop

Der Nachteile der Methode bestehen in der Aufwendigkeit des Verfahrens (ovarielle Stimulation, Eizellentnahme in Narkose etc.) und den Kosten.

Warning Start

Cave
Selbst bei der Verwendung aufbereiteter, negativ getesteter, kryokonservierter Spermien ist eine Infektionsübertragung bei Anwendung der ICSI nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen.

Warning Stop

◉ Abb. 38.1 stellt den Ablauf der Ejakulataufarbeitung und Testung mit anschließender ICSI dar.

Platzhalter Abbildung Start

Abb. 38.1 Ablauf der Therapie mit Ejakulataufarbeitung und Testung mit ICSI

Bildrechte: [Urheberrecht beim Autor]
Datei: 038_001.doc ((anstatt des Teilbildchens rechts unten bitte Abb. 18.2 verwenden wg. Urheberrecht))

Platzhalter Abbildung Stop

Prinzipiell ist auch eine **Inseminationsbehandlung (INS)** denkbar. Hierbei ist jedoch zu gewährleisten, dass die höchstmögliche Sicherheit zur Vermeidung einer horizontalen Transmission erreicht wird.

Dazu gibt es beispielsweise die Option, die Ejakulatfraktion – wie beschrieben – aufzuarbeiten und zur Insemination zu nutzen, statt sie einzufrieren. Dazu muss aber die Viruslast bekannt niedrig sein und die Ejakulatqualität nach dem sper washingg noch ausreichend gut sein.

Denkbar ist beispielsweise eine Insemination, wenn zuvor eine HI-Virustestung aus dem Ejakulat erfolgte und sowohl vor- als auch nach der Aufarbeitung negativ war. Weiterhin sollte die Serumviruslast unter der Nachweisgrenze liegen.

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

Einen noch weitreichenderen Vorschlag machen einige Arbeitsgruppe bezüglich **ungeschützten Verkehrs.** Hier ist i. d. R. der Verkehr zum Ovulationszeitpunkt bzw. zum Ovulationsoptimum (VZO) gemeint. In der Schweiz wurde dazu im Mai 2008 ein Statement formuliert, das unter gewissen Voraussetzungen auch den ungeschützten Verkehr in dieser Konstellation propagiert (Vernazza et al. 2008). Dieses Vorgehen wird seitdem nicht nur in der Schweiz heftig diskutiert (April et al. 2008).

Zu den Voraussetzungen dabei zählt z. B., dass die antiretrovirale Therapie durch den HIV-infizierten Menschen konsequent eingenommen und der Therapieerfolg durch den behandelnden Arzt kontrolliert wird. Die Viruslast im Serum soll seit mindestens 6 Monate unter der Nachweisgrenze liegen. Es sollen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern bestehen.

Eine weitere Strategie besteht in der Einnahme einer zweimaligen **antiretroviralen Präexpositionsprophylaxe (PrEP) der Frau** vor geplantem Geschlechtsverkehr. Dazu sollen eine Normozoospermie (gutes Spermiogramm) und eine HI-Viruslast unter der Nachweisgrenze vorliegen.

In diesem Fall wird das Paar jedoch komplett selbst tätig. Ein ärztlich begleitetes Zyklusmonitoring (sonographisches Monitoring) oder LH-Messen (biochemisches Monitoring) erfolgt nicht. Die Empfehlung sieht so aus, dass die Patientin in üblicher Weise ab dem 10. Zyklustag bei regelmäßigen Zyklen LH im Urin misst und dann am Tag des LH-Peaks abends und am nächsten Morgen (nach 12 h) jeweils eine Tablette Tenofovir (z. B. Viread Tbl. à 245 mg) einnimmt.

Am Abend des LH-Peak-Folgetages erfolgt dann der einmalige ungeschützte Konzeptionsversuch.

Da die lokale, vaginale Applikation von Östriol das Risiko einer Infektion um den Faktor 30 reduzieren soll, empfehlen die Arbeitsgruppen die zusätzliche Gabe von Östriolovula ab Tag 5 des Zyklus bis zum Tag nach dem Konzeptionsversuch (??Quelle).

Für die beiden letztgenannten Strategien liegen keine gesicherten Daten über horizontale Transmissionsraten vor. Hier soll ein europäisches Register helfen, welches bei entsprechender finanzieller Unterstützung Daten online aufnehmen kann (CREAThE Registry, Centres for Reproductive Assistance Techniques in HIV Infected Individuals in Europe).

38.2.3.2 Datenlage

Erst mit Einführung der routinemäßigen Testung aller aufbereiteten Spermienproben durch hochsensitive, molekularbiologische Nachweisverfahren wurde ab 1997 das Behandlungsangebot auf weitere Zentren ausgeweitet.

Aus den vergangenen 10 Jahren werden mindestens 235 Therapiezyklen an 93 HIV-diskordanten Paaren überblickt. Diese führten zu 46 Schwangerschaften und 37 Geburten, ohne dass eine Infektion von Mutter oder Kind eingetreten wäre (Weigel et al. 2001a).

Der Realisierung einer reproduktionsmedizinischen Behandlung steht zunächst das Infektionsrisiko für die gesunde Partnerin bzw. den gesunden Partner und für das erhoffte Kind entgegen. Behandelt werden sollen diejenigen Paare, die mit ihrer Infektion verantwortungsbewusst umgehen und nicht auf

ungeschützten Geschlechtsverkehr ausweichen wollen. Dies sind i. d. R. auch diejenigen, die schwerpunktärztlich gut betreut, compliant, nicht drogenabhängig, psychosozial verankert und im Infektionsverlauf stabil sind.

Die Arbeitsgruppe um Mark Sauer aus New York publizierte Ergebnisse aus 55 IVF-Zyklen in der Zeit von August 1997 bis Dezember 2000. Ausschließlich Paare mit HIV-infizierten Männern wurden behandelt. Es zeigte sich eine klinische Schwangerschaft in 25 Fällen. Eine Geburt wurde in 17 Fällen beschrieben. Statistische Unterschiede in der Anzahl gewonnener Oozyten, Fertilisierungs- und Transferrate, Oozyten- und Embryonenqualität und in der Abortrate wurden bei Vergleich zu einer Gruppe nichtinfizierter Paare nicht beschrieben. Eine Serokonversion bei den Frauen wurde nicht beobachtet. 3 Monate nach Geburt waren alle geborenen Kinder HIV-negativ (Sauer u. Chang 2002).

Aus derselben Arbeitsgruppe wurde ebenfalls ein Kollektiv untersucht, bei dem neben der HIV-Infektion auch eine Hämophilie des Mannes bestand. Hier zeigten sich in 25 Behandlungszyklen ähnliche Ergebnisse. Eine horizontale oder vertikale Transmission war nicht beobachtet worden (Pena et al. 2003e). Ebenfalls aus dieser Arbeitsgruppe wird über 113 IVF-Zyklen berichtet, die zwischen Juli 1997 und Juli 2002 durchgeführt wurden. Dabei wird die kumulative Schwangerschaftsrate mit über 50% angegeben. Dies ist für amerikanische Zentren nicht ungewöhnlich, da hier keine Restriktionen bezüglich Embryonenzahl und Kulturbedingungen bestehen. Eine horizontale oder vertikale Transmission war nicht beobachtet worden (Pena et al. 2003c).

Große Datensammlungen zu dieser Therapiestrategie liegen bislang nicht vor. Aus den vergangenen 10 Jahren werden mindestens 235 Therapiezyklen an 93 HIV-diskordanten Paaren überblickt. Diese führten zu 46 Schwangerschaften und 37 Geburten, ohne dass eine Infektion von Mutter oder Kind eingetreten wäre (Weigel et al. 2001c).

Tip Start

Empfehlung
Prinzipiell muss auch auf die Therapieoption der Spendersamenbehandlung hingewiesen werden, die auch bei einer additiv weiblichen Zusatzindikation für eine IVF-Therapie (Tubenfaktor etc.) bestehen kann und in Deutschland nicht verboten ist – im Gegensatz zur Eizellspende.

Tip Stop

38.2.4 HIV-Infektion der Frau

Ist die Frau HIV-infiziert, sind neben dem Infektionsschutz des gesunden Partners auch mögliche Interaktionen von Infektion und Schwangerschaft sowie insbesondere das Infektionsrisiko des erhofften Kindes zu berücksichtigen.

38.2.4.1 Reproduktionsmedizinische Techniken

Sofern keine Fertilitätshindernisse vorliegen, ist durch **Selbstinsemination** eine Konzeption möglich. Hier wird i. d. R. ein konvertiertes, spermizidfreies Kondom benutzt. Der wesentliche Vorteil liegt darin, dass die Konzeption – bei gleichzeitigem Schutz des HIV-negativen Partners – in der Privatsphäre des Paares belassen werden kann (Sonnenberg-Schwan u. Weigel 2007).

Reproduktionsmedizinische Therapien sind in der Einzellfallentscheidung zu diskutieren und hängen u. a. auch vom Votum der lokalen Ethikkommission ab (Minkoff u. Santoro 2000). Hier gilt i. d. R. eine ähnliche Therapieauswahl wie im Bereich der nicht infizierten Paare.

Bei endokrinen Störungen (Harlow et al. 2000; Clark et al. 2001) oder Tubenverschluss kann eine **In-vitro-Fertilisation (IVF)** indiziert sein, bei ausgeprägtem andrologischem Faktor eine intrazytoplasmatische Spermieninjektion **(ICSI).**

Bei mindestens einem funktionsfähigen Eileiter, guter ovarieller Reserve und ausreichender Ejakulatqualität ist auch eine **Inseminationsbehandlung (INS)** möglich.

Important Start

Wichtig ist hierbei die interdisziplinäre Kooperation zur Festlegung der antiretroviralen Therapie.

Important Stop

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand nehmen Schwangerschaft und Geburt keinen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion im frühen Stadium (Schäfer et al. 1999). Umgekehrt scheint die Wahrscheinlichkeit von Schwangerschaftskomplikationen bei HIV-positiven Frauen etwas erhöht, was nicht zuletzt auch unerwünschten Wirkungen antiretroviraler Medikamente zuzuschreiben sein dürfte (Mofenson u. McIntyre 2000). Diese sind nach den vorliegenden Daten in der Mehrzahl zwar als nicht teratogen einzustufen, über evtl. Spätfolgen einer intrauterinen Exposition liegen aber noch keine Erkenntnisse vor.

Tip Start

Empfehlung
Zusammenfassend muss man einer HIV-positiven Frau keineswegs strikt von einer Schwangerschaft abraten.

Tip Stop

38.2.4.2 Risikomanagement

Hauptproblem bei den reproduktionsmedizinischen Überlegungen ist das Risiko einer **Virusübertragung** von der Mutter auf das Kind. Dieses beträgt nach älteren Daten ohne Intervention etwa 20% (Schäfer 1999). 95% der kindlichen Infektionen erfolgen peripartal. Deshalb gilt neben einer risikoadaptierten antiretroviralen Therapie in der Schwangerschaft eine neonatale antiretrovirale Prophylaxe, ein Verzicht auf Stillen und eine primäre Sectio caesarea als Standard zur Senkung des maternofetalen Transmission. Durch die Summe der genannten Maßnahmen ist es möglich, das kindliche Infektionsrisiko auf unter 2% zu senken. Zwar gibt es individuell günstige Konstellationen. bei denen noch eine deutlich geringere vertikale Transmissionsrate zu erwarten ist – hierzu zählen unter anderem eine geringe Viruslast im Blut, keine mütterliche Indikation zur antiretroviralen Therapie und Fehlen geburtshilflicher Risikofaktoren. Es ist aber nicht möglich, a priori eine kindliche Infektion auszuschließen.

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

Mehrlingsschwangerschaften wiederum sind mit den typischen geburtshilflichen Risikofaktoren wie vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit assoziiert, die bei einer HIV-positiven Patientin das kindliche Infektionsrisiko erhöhen würden (Marina et al. 1998b, Albert 2001). Ein Single-Embryo-Transfer könnte dieses Problem zwar vermeiden, lässt aber unter den deutschen Rahmenbedingungen nur eine geringere Schwangerschaftsrate erwarten.

Tip Start

Empfehlung
Die Schwangerschaft einer HIV-infizierten Frau sollte in jedem Fall entsprechend den Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen betreut werden (Buchholz et al. 2006; Schäfer 1999).

Tip Stop

38.2.5 HIV-Infektion der Frau und des Mannes

Vor der Novellierung der Gemeinsamen Empfehlungen der Deutschen AIDS-Gesellschaft war eine reproduktionsmedizinische Therapie nicht empfohlen worden. Nun wird eine Einzelfallentscheidung propagiert.

Aus unserer Erfahrung heraus ist dies – gerade im Hinblick auf die neue Festlegung des gemeinsamen Bundesausschusses zur Finanzierung – eine sinnvolle Strategie, bei der jedoch ein Schwerpunktzentrum mit reproduktionsmedizinischen, internistischen und psychologischen/psychosomatischen Ansprechpartnern konsultiert werden sollte.

Die reproduktionsmedizinische Optionen im Überblick zeigt ⊙ Tab. 38.6 auf.

Tab. 38.6 Reproduktionsmedizinische Optionen bei HIV-betroffenen Paaren

Mann	Frau	Kommentar
+	–	Virusfreies Ejakulat nach Aufarbeitung, Testung und Kryokonservierung wird verwandt für: Insemination, IVF, ICSI Ungeschützter Verkehr in bestimmter Konstellation Präexpositionsprophylaxe (PrEP) der Frau mit anschließend geplantem Geschlechtsverkehr in bestimmter Konstellation Donogene Insemination (Spendersamenbehandlung)
–	+	Selbstinsemination mittels konvertiertem Kondom Bei Fertilitätsstörungen ggf. Insemination, IVF, ICSI
+	+	Nach umfassender Beratung wird im Einzelfall über eine reproduktionsmedizinische Unterstützung entschieden

38.3 Hepatitis

Die reproduktionsmedizinische Behandlung von Paaren, bei denen eine Hepatitis- oder HIV-Infektion vorliegt, sollte in Kooperation von spezialisierten IVF-Zentren und internistischen Schwerpunkteinrichtungen erfolgen (Englert et al. 2007; Kupka 2010b). Dabei ist ebenfalls die Anbindung an eine psychosomatische Betreuung zu empfehlen.

Bei der Hepatitisinfektion sind besonders bei der HCV-Erkrankung die Viruslast und eine evtl. bestehende Koinfektionen von Bedeutung (Leruez-Ville et al. 2000).

Warning Start

Cave
Generell sollten strenge Sicherheitskriterien der entsprechenden Empfehlungen beachtet werden, die eine horizontale und vertikale Transmission verhindern können (Kupka 2008a, Weigel 2004).

Warning Stop

Hierbei ist auch der Schutz anderer Kinderwunschpaare und des Personals von Bedeutung (The Practice Committee 2006a). Diagnostische Maßnahmen werden i. d. R. von den Kostenträgern in Deutschland erstattet.

Prinzipiell ist hier ein ähnliches Vorgehen wie bei der HIV-Infektion möglich.

Es ist 35 Jahre her, dass der erste in vitro gezeugte Mensch – Louise Joy Brown – am 25. Juli 1978 geboren wurde. Im Mai 2007 hat sie selber ein spontan konzipiertes Kind geboren. Somit ist gerade einmal die erste Generationg der humanen ART abgeschlossen. Erkenntnisse über das reproduktive

Verhalten von Personen, die selbst aus einer Behandlung der assistierten Reproduktionstechniken hervorgingen, liegen noch nicht vor.

Dennoch sind Fortschritte in diesem Bereich zahlreich und fokussieren inzwischen mit ihren therapeutischen Optionen längst nicht mehr auf rein tubare Funktionsstörungen. Ausgeprägte männliche Subfertilität, genetische Erkrankungen der Wunscheltern, onkologische Begleiterkrankungen und Infektionen gehören inzwischen ebenfalls zum Behandlungsspektrum.

Im Bereich der Leberentzündungen sind die diagnostischen und therapeutischen Entwicklungen vielfältig. So wurde das Virus der Hepatitis F erst im Herbst 1995 in Indien entdeckt. Die Hepatitis G wurde erstmals im Januar 1996 beschrieben. Auslöser sind drei verschiedene Viren, die Ähnlichkeit mit dem Hepatitis-C-Virus zeigen.

Nach allgemeinen Schätzungen sind weltweit ca. 170 Mio. Menschen mit Hepatitis C infiziert. In Europa mit insgesamt ca. 858 Mio. Einwohnern sind zum momentanen Zeitpunkt nach Angaben der Weltgesundheitsorganisation 8,9 Mio. Personen mit Hepatitis C infiziert, was einer Prozentrate von 1,03 entspricht (World Health Organization – WHO 2000).

Für reproduktionsmedizinische Fragestellungen ist auch die Klärung einer **Koinfektion von Hepatitis C und HIV** relevant. Rund 40 Mio. Menschen sind weltweit an HIV infiziert – davon 45% Frauen. Für das Jahr 2006 betrug die Zahl an Infizierten in West- und Mitteleuropa 740.000 (UN-AIDS/06.29E 2006). Eine Koinfektion mit Hepatitis C wird bei 4–5 Mio. Menschen angenommen (Alter 2007; Sulkowski et al. 2000).

Die Amerikanische Fachgesellschaft für Reproduktionsmedizin (American Society for Reproductive Medicine; ASRM) hat im Jahr 2006 **Verhaltensmaßregeln** für den Umgang mit Hepatitis bei gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch veröffentlicht (The Practice Committee 2006a). Hier wird neben der Vermeidung einer horizontalen (Partner) und vertikalen (Ungeborenes) Infektion auch auf die Problematik des Schutzes des Personals einer Kinderwunscheinrichtung und die Notwendigkeit der getrennten Lagerung potenziell infektiöser Keimzellen hingewiesen.

Bereits früh wurde von einer Hepatitiskontamination im Zusammenhang mit Kryokonservierung in einem IVF-Programm berichtet (Clarke 1999; Tedder et al. 1995). Neuere Untersuchungen konnten zeigen, dass neben viralen auch fungoide Infektionen bei der Kryokonservierung übertragen werden können. Hier ist wohl der Flüssigstickstoff das Übertragungsmedium (Cobo et al. 2012).

Bei den Überlegungen der Fachgesellschaft wird auf die Hepatitis C fokussiert, da hier eine vertikale und horizontale Infektion möglich ist und eine Impfung noch nicht existiert. In der Zusammenfassung und Schlussfolgerung heißt es:

- Eine Transmission der viralen Hepatitis im Bereich der assistierten Reproduktion ist möglich, aber die Mehrzahl der Risiken ist unbekannt.
- Eine Untersuchung auf HbsAg und HCV sollte Hochrisikopaaren, die sich einer Sterilitätstherapie unterziehen wollen, angeboten werden, um das Risiko einer Infektion eines nicht infizierten Partners, Ungeborenen, Mitarbeiters oder nicht infizierter Gameten, die im selben Labor vorhanden sind, zu verhindern.
- Patienten, die HCV- oder HBV-positiv sind, sollten sich einem HIV-Test und einem Test auf andere sexuell übertragbare Krankheiten unterziehen.
- Eine Testung auf HIV, HbsAg, und HCV sollte bei Paaren durchgeführt werden, bei denen eine Kryokonservierung von Ejakulat oder befruchteten Eizellen geplant ist.
- Weitere wissenschaftliche Untersuchungen sind erforderlich, um die Übertragbarkeit einer Virusinfektion bei der Kryokonservierung von Ejakulatproben, befruchteten Eizellen oder aufbereiteten Ejakulatproben (Dichtegradient) für eine Insemination zu klären.
- Idealerweise sollten Ejakulatproben oder befruchtete Eizellen von HCV- und HBV-Patienten in getrennten Kryobehältern aufbewahrt werden (◉ Abb. 38.2).
- Um das potenzielle Risiko einer Kontamination bei kryokonservierten Ejakulatproben oder befruchteten Eizellen zu reduzieren, sollte die Lagerung in dampfförmigem und nicht in flüssigem Stickstoff erfolgen.

- Die Ejakulatproben sollten zuvor aufbereitet werden, um die Viruslast zu reduzieren.
- Es sollen dabei Kryobehälter verwendet werden, die doppelt verschlossen sind.
- Neugeborene von Müttern, die HbsAg-positiv sind, sollten Hepatitis-B-Immunglobuline (HBIG) und die Hepatitis-B-Impfung innerhalb von 12 h nach der Geburt erhalten.
- Stillen ist nach einer Immunprophylaxe nicht kontraindiziert.
- Frauen, die HCV-positiv sind, sollen über das Risiko einer Transmission auf den Fetus aufgeklärt werden, besonders bei einer hohen Viruslast und gleichzeitiger HIV-Infektion.
- Darüber hinaus sollen sexuell aktive Frauen, die HCV-positiv sind, dahingehend beraten werden, Kondome zu benutzen, wenn sie nicht gezielt schwanger werden wollen.
- HCV- und HbsAg-positive Patienten sollen angehalten werden, eine Lebererkrankung abklären zu lassen.
- HCV-Patienten sollten gegen HAV und HBV geimpft werden. Partner von HbsAg-positiven Patienten sollten gegen HBV geimpft werden.

Platzhalter Abbildung Start

Abb. 38.2 Unterschiedliche Kryobehälter für nicht infektiöse und potenziell infektiöse Keimzellen (Ejakulat, Oozyten, befruchtete Oozyten im Vorkernstadium)

Bildrechte: [Urheberrecht beim Autor]
Datei: 038_002.doc

Platzhalter Abbildung Stop

Prinzipiell zielen die Empfehlungen auf eine Behandlungsoption ab, wenn eine niedrige Viruslast vorliegt. Angeführt wird als Option u. a. die **intrauterine Insemination (INS).** Dies setzt eine normale endokrine Funktion, mindestens einen funktionsfähigen Eileiter und ausreichende Ejakulatqualität (nach der Aufarbeitung) voraus.

In den 2006 veröffentlichten Richtlinien der ASRM zu viralen Infektionen bei reproduktionsmedizinischen Behandlungen wird bei der Hepatitis auch auf die Möglichkeit einer **Ejakulataufarbeitung** hingewiesen, so wie es im Bereich der HIV-Erkrankungen bisher üblich ist: “Similar sperm preparation techniques have been used to separate HCV from sperm and may be useful for other viral infections where the majority of virus is found in free form or associated with semen somatic cells (i.e., white blood cells, epithelial cells)”.

Über die Auswirkungen einer Hepatitis-C-Infektion auf eine Schwangerschaft ist wenig bekannt. Die meisten Schwangeren scheinen asymptomatisch zu sein. Weniger als 10% haben erhöhte Leberenzyme. Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Viruslast der Mutter und dem Risiko einer **vertikalen Transmission**. In einer Untersuchung von M. Alter (2007) betrug bei den Kindern HIV-negativer Mütter die Transmissionsrate für HCV 10%. Die Rate stieg auf 36% an, wenn der HCV-RNA-Titer der Mutter 1 Mio. Kopien/ml betrug. Bei einem Titer <1.000 Kopien/ml war keine Transmission nachweisbar (Alter 2007).

In einer Metaanalyse von 10 Studien zum Thema Koinfektion mit Hepatitis C und HIV konnten Polis et al. (2007) zeigen, dass bei 858 Müttern 278 Hepatitis-C-infizierte Kinder geboren wurden. Das Risiko einer vertikalen Hepatitis-C-Transmission war somit um 90% erhöht, wenn die Mutter zusätzlich eine HIV-Infektion aufwies.

Weiterhin konnte bei 42 IVF- bzw. ICSI-Behandlungszyklen gezeigt werden, dass bei einer HCV-Infektion der Frau die kontrollierte **ovarielle Stimulation** durchschnittlich schlechtere Ergebnisse zeigte als bei einer Kontrollgruppe ohne Infektion (Englert 2007).

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

Tip Start

Empfehlung

Impfungen bei Hepatitiserkrankungen sind ein wichtiger Beratungsgegenstand auch in der Kinderwunschsprechstunde. Wie bereits beschrieben, wird HCV-Patienten eine Impfung gegen HAV und HBV empfohlen. Partner von HbsAg-positiven Patienten sollten gegen HBV geimpft werden.

Tip Stop

Liegt eine konkordante Situation bezüglich Hepatitis B vor, ist dennoch in Kooperation einer hepatologischen Schwerpunkteinrichtung zu diskutieren, ob bei unterschiedlichen Virusstämmen eine **Impfung** erforderlich sein könnte.

Das Hepatitis-C-Virus verändert ständig seine Oberflächenstruktur. Das macht es dem Immunsystem schwer, die Infektion zu bekämpfen. Dies ist auch ein Grund dafür, warum es bis heute keinen Impfstoff gegen das Virus gibt. Es wird jedoch in klinischen Studien bereits an einer Substanz gearbeitet, die nicht vor einer Infektion schützen kann, jedoch die körpereigene Immunabwehr bei chronisch infizierten Patienten stimulieren kann.

Eine Übersicht über die Hepatitiden gibt ◉ Tab. 38.7.

Tab. 38.7 Hepatitiden

Hepatitis	**Kennzeichen**	**Relevanz für reproduktionsmedizinische Fragestellungen**
Hepatitis A	Übertragung fäkal-oral Fulminante Hepatitis 0,001–0,5% Abheilende akute Hepatitis >99% Chronisch aktive Hepatitis 0% Leberzirrhose <0,1%	Für reproduktionsmedizinische Fragestellungen eher nicht relevant
Hepatitis B	Übertragung durch Blut, vertikal, sexuell Fulminante Hepatitis 0,5–1,0% Abheilende akute Hepatitis >90% Chronisch aktive Hepatitis <10% (0,5%?) Leberzirrhose 1%	Testung erforderlich Impfung möglich
Hepatitis C	Übertragungdurch Blut, vertikal, sexuell Fulminante Hepatitis 0,5–1,0% Abheilende akute Hepatitis 10–40% Chronisch aktive Hepatitis 30–90% (<10) Leberzirrhose 5–30%? Leberzellkarzinom Virus seit 1989 bekannt Hauptverursacher der akuten Hepatitis und chronischer Lebererkrankungen	hohe Viruslast kann reproduktionsmedizinische Therapie in Frage stellen
Hepatitis D	Übertragung durch Blut, vertikal, sexuell Fulminante Hepatitis 1–3- 25% Abheilende akute Hepatitis 50–80% Chronisch aktive Hepatitis 20–50%	Keine Erfahrungen in Bezug auf reproduktionsmedizinische Fragestellungen

Hepatitis	Kennzeichen	Relevanz für reproduktionsmedizinische Fragestellungen
	Leberzirrhose 10%? Eine Immunität gegen Hepatitis B gibt auch Sicherheit gegen eine Hepatitis-D-Infektion, und gegen Hepatitis B kann man bekanntlich impfen	
Hepatitis E	Übertragung fäkal-oral Fulminante Hepatitis 2% (25%-?) Abheilende akute Hepatitis >95% Chronisch aktive Hepatitis? (<5%) Leberzirrhose?	Keine Erfahrungen in Bezug auf reproduktionsmedizinische Fragestellungen
Hepatitis F	Das Virus wurde erst im Herbst 1995 in Indien entdeckt. Es weist Ähnlichkeiten mit den Viren A und E auf. Die Übertragungswege sind möglicherweise die gleichen wie bei A und E. Genauere Informationen liegen noch nicht vor.	Keine Erfahrungen in Bezug auf reproduktionsmedizinische Fragestellungen
Hepatitis G	Das Virus wurde erst im Januar 1996 entdeckt. Auslöser sind 3 verschiedene Viren (GB-A, GB-B und GB-C), die eine Ähnlichkeit mit dem Hepatitis-C-Virus zeigen. Die Übertragung erfolgt vermutlich wie bei der Hepatitis C. Genauere Informationen liegen noch nicht vor.	Keine Erfahrungen in Bezug auf reproduktionsmedizinische Fragestellungen

38.4 Fazit

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

38.5 Literatur

[1] Albert [redacted] (2001) [redacted]??fehlt, bitte nachreichen -- zit. in Kap. 38.2.4.2

[2] Albrecht H (2001) Pregnancy in a discordant couple. AIDS Clin Care 13 (10): 98–99

[3] Alter MJ (2007) Epidemiology of hepatitis C virus infection. World J Gastroenterol 13 (17): 2436–2441

[4] April K, Caponi A, Capt M, Fantacci G, Geiser M, Kaiser R. Keller T, Koblet H, Rochat E, Singer I, Steinke W, Walch D (2008) Kritik an den Empfehlungen der EKAF zur Prävention HIV-Infizierter unter ART. Schweiz Ärztez Bull Méd Suisses 89: 30/31

[5] Balet R, Lower AM, Wilson C, Anderson J, Grudzinskas JG (1998) Attitudes towards routine human immunodeficiency virus (HIV) screening and fertility treatment in HIV positive patients-a UK survey. Hum Reprod 13 (4): 1085–1087

[6] Bourlet T, Levy R, Maertens A et al. (2002) Detection and characterization of hepatitis C virus RNA in seminal plasma ans spermatozoon fractions of semen from patients attempting medically assisted conception. J Clin Microbiol 40: 3252–3255

[7] Buchholz B, Beichert M, Marcus U, Grubert T, Gingelmaier A, Haberl A, Schmied B, Brockmeyer N (2006) German-Austrian recommendations for HIV-therapy in pregnancy and in HIV-exposed newborns – update 2005 Eur J Med Res 11: 359–376

[8] Bundesärztekammer (1998) Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer. Dtsch Ärztebl 95, 49, A-3171 (83)

[9] Bundesärztekammer (2006) Muster-Richtlinie der Bundesärztekammer zur Durchführung der assistierten Reproduktion – Novelle 2006 – Dtsch Ärztebl 103 20

[10] Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (2011) Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung („Richtlinien über künstliche Befruchtung“) in der Fassung vom 14. August 1990 veröffentlicht im Bundesarbeitsblatt 1990, Nr 12 zuletzt geändert am 21. Juli 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger 2011 Nr 153: S 3493 in Kraft getreten am 12. Oktober 2011 http: //www.g-ba.de/downloads/62–492–563/KB-RL_2011–07–21.pdf

[11] Bundesministerium für Gesundheit und Frauen (2006) Entwurf zur Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit und Frauen zur Festlegung von Standards für die Gewinnung von zur Verwendung beim Menschen bestimmter menschlicher Zellen und Geweben (GewEV) Stand 18.08.06 [www.biotek.at/pdf–archiv/Entwurf–VO–Gewebeeinrichtungen.pdf] ??der Link ist tot -- bitte aktualisieren.

[12] Clark RA, Mulligan K, Stamenovic E, Chang B, Watts H, Andersen J, Squires K, Benson C (2001) Frequency of anovulation and early menopause among women enrolled in selected adult AIDS clinical trials group studies. J Infect Dis 15 184(10): 1325–1327

[13] Clarke GN (1999) Sperm cryopreservation: is there a significant risk of cross-contamination? Hum Reprod 14: 2941–2943

[14] Cobo A, Bellver J, de Los Santos MJ, Remohí J (2012) Viral screening of spent culture media and liquid nitrogen samples of oocytes and embryos from hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus chronically infected women undergoing in vitro fertilization cycles. Fertil Steril 97 (1): 74–78

[15] Cottell E, Lennon B, McMorrow J, Barry-Kinsella C, Harrison RF (1997) Processing of semen in an antibiotic-rich culture medium to minimize microbial presence during in vitro fertilization. Fertil Steril 67: 98–103

[16] Deutsche AIDS-Gesellschaft –DAIG (2003) Gemeinsame Empfehlung der Deutschen AIDS-Gesellschaft Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch Dtsch Med Wochenschr 128: 32–35 [http: //www.uni–duesseldorf.de/AWMF/ll/055–003.htm]

[17] Deutsches IVF-Register – DIR (2010) Jahrbuch 2009 Ärztekammer Schleswig-Holstein, Bad Segeberg. J Reproduktionsmed Endokrinol 7 (6): 470–947

[18] Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch (2003) Dtsch Med Wochenschr 128: 32

[19] Dulioust E, Du AL, Costagliola D, Guibert J, Kunstmann JM, Heard I, Juillard JC, Salmon D, Leruez-Ville M, Mandelbrot L, Rouzioux C, Sicard D, Zorn JR, Jouannet P, De Almeida M (2002) Semen alterations in HIV-1 infected men. Hum Reprod 17 (8): 2112–2118

[20] Edelstein MC, Kruithoff C, Brothman L, Veeck LL, Alexander NJ, Muasher SJ (1990) The prevalence of human immunodeficiency virus in patients and their spouses entering a large in vitro fertilization program. J In Vitro Fertil Embryo Transf 7 (5): 254–256

[21] Englert Y, Moens E, Vannin AS, Liesnard C, Emiliani S, Delbaere A, Devreker F (2007) Impaired ovarian stimulation during in vitro fertilization in women who are seropositive for hepatitis C virus and seronegative for human immunodeficiency virus. Fertil Steril 88 (3): 607–611

[22] Estes SJ, Ginsburg ES (2008) Infertility treatment and assisted reproduction in HIV infected couples UpToDate® 16.3: Oktober 1, 2008 last updated: Februar 3 ??Wo veröffentlicht?

[23] Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2002) American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama Human immunodeficiency virus and infertility treatment. Fertil Steril 77–2

[24] EU-Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates) vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen

[25] Europäisches Parlament (2004) Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31. März 2004 zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichen Geweben und Zellen Amtsblatt der Europäischen Union 9.2.2006, L 38/40 [http: //eur–lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/oj/ 2004/l_102/l_10220040407de00480058.pdf] ??Der Link ist tot -- bitte aktualisieren.

[26] Europäisches Parlament (2006) Richtlinie 2006/17/EG der Kommission vom 8. Februar 2006 zur Durchführung der Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich technischer Vorschriften für die Spende, Beschaffung und Testung von menschlichen Geweben und Zellen Amtsblatt der Europäischen Union 9.2.2006, L 38/40

http: //eur–lex.europa.eu/LexUriServ/site/de/oj/2006/ l_038/l_03820060209de00400052.pdf ??Der Link ist tot -- bitte aktualisieren.

[27] Garrido N, Meseguer M, Bellver J (2002) In vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection for human immunodeficiency virus-1 serodiscordant couples. Am J Obstet Gynecol 187 (4): 1121–1122

[28] Gemeinsamer Bundesausschuss (2010) Pressemitteilung Nr.25 / 2010 vom 16. September 2010 [http: //www.g–ba.de/downloads/34–215–349/25–2010–09–16–kuenstl–Befrucht–HIV.pdf]

[29] Gesetz über Qualität und Sicherheit von menschlichen Geweben und Zellen (Gewebegesetz) Bundesgesetzblatt Jahrgang Teil I Nr 35, 27. Juli 2007

[30] Gingelmaier A, Wiedenmann K, Kästner R, Sovric M, Müller M, Kupka MS, Sonnenberg-Schwan U, Friese K, Weizsaecker K (2011) Consultations of HIV-infected women who wish to become pregnant Arch Gynecol Obstet. Apr 283(4): 893–8

[31] Gout C, Rougier N, Oger P, Dorphin B, Kahn V, Jacquesson L, Ayel JP, Yazbeck C (2011) Assisted Reproductive Technologies in HIV patients: A comprehensive review of indications, techniques and results. Gynecol Obstet Fertil. Aug 24

[32] Hafez ES, Arias E (1988) Andrology, semen banks, and IVF centers: HIV/ARC/STD. Arch. Androl 21 (2): 75–119

[33] Harlow SD, Schuman P, Cohen M, Ohmit SE, Cu-Uvin S, Lin X, Anastos K, Burns D, Greenblatt R, Minkoff H, Muderspach L, Rompalo A, Warren D, Young MA, Klein RS (2000) Effect of HIV infection on menstrual cycle length. J Acquir Immune Defic Syndr 1 24(1): 68–75

[34] Hart R, Khalaf Y, Lawson R, Bickerstaff H, Taylor A, Braude P (2001) Screening for HIV, hepatitis B and C infection in a population seeking assisted reproduction in an inner London hospital. BJOG 108 (6): 654–656

[35] Hawkins AE, Zuckerman MA, Briggs M, Gilson RJ, Goldstone AH, Brink NS (1996) Hepatitis B nucleotide sequence analysis: linking an outbreak of acute hepatitis B to contamination of a cryopreservation tank. J Virol Methods 60: 81–88

[36] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS – UNAIDS – und World Health Organization – WHO (2006) Die AIDS-Epidemie – Statusbericht UN-AIDS/06.29E Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) und World Health Organization WHO [http: //data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_de.pdf]

[37] Keck C, Clad A (2004) Infektionen in der Reproduktionsmedizin. Gynäkologe 37: 7

[38] Kupka MS, Franz M (2010a) Hepatitis, HIV und Kinderwunsch. Teil 2: HIV gyn. Prakt Gynäk 10 ??Seiten?

[39] Kupka MS, Franz M (2010b) Hepatitis, HIV und Kinderwunsch. Teil 1: Hepatitis gyn. Prakt Gyn 08 ?? Seiten?

[40] Kupka MS, Weigel M (2008) Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion AWFM-Leitlinie, DGGG, AGII, DGGEF – AWMF-Homepage [http: //leitlinien.net/]

[41] Kupka MS, Franz M, Friese K (2007) Hepatitis, HIV und Kinderwunsch. Gynäkologe 40 10 780–789 (2007a)

[42] Kupka MS, Franz M, Friese K (2008) HIV and unintended childlessness [Die Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin – Dem Kinderwunsch steht heute wenig im Weg.]. MMW Fortschr Med Apr 28 150 Spec No 1: 35–6, 38–9

[43] Kupka MS, Franz M, Friese K (2009a) Reproduktionsmedizin für HIV-Patienten. Gyn Geburtsh 03: 2–6

[44] Kupka MS, Mylonas I, Franz M, Friese K (2009b) Macht eine prophylaktische Antibiose bei der assistierten Reproduktion Sinn? Gynäkol Endokrinol 7, 2: 68–73

[45] Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML (2000) Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men Lancet 356: 42–43

[46] Loutradis D, Drakakis P, Kallianidis K, Patsoula E, Bletsa R, Michalas S (2001) Birth of two infants who were seronegative for human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) after intracytoplasmic injection of sperm from HIV-1-seropositive men. Fertil Steril 75 (1): 210–212

[47] Marcus SF, Avery SM, Abusheikha N, Marcus NK, Brinsden PR (2000) The case for routine HIV screening before IVF treatment: a survey of UK IVF centre policies. Hum Reprod 15 (8): 1657–1661

[48] Marina S, Marina F, Alcolea R, Exposito R, Huguet J, Nadal J, Verges A (1998a) Human immunodeficiency virus type 1--serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. Fertil Steril 70 (1): 35

[49] Marina S, Marina F, Alcolea R, Nadal J, Exposito R, Huguet J (1998b) Pregnancy following intracytoplasmic sperm injection from an HIV-1-seropositive man. Hum Reprod 13 (11): 3247–3249

[50] McLaughlin EA (2002) Cryopreservation, screening and storage of sperm the challenges for the twenty-first century. Hum Fertil (Cambridge) 5 (1 Suppl): 61–65

[51] Michelmann HW (1998) Influence of bacteria and leukocytes on the outcome of in vitro fertilization (IVF) or

intracytoplasmic sperm injection (ICSI) Andrologia 30 (Suppl 1): 99–101

[52] Minkoff H, Santoro N (2000) Ethical consideration in the treatment of infertility in women with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 342: 1748–1750

[53] Mofenson LM, McIntyre JA (2000) Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. Lancet 355: 2237–2244

[54] Nahvi S, Flanigan T, Cu-Uvin S (2001) Processing of semen from human immunodeficiency virus-seropositive men for use in insemination of seronegative women. Am J Obstet Gynecol 184 (5): 1048–1049

[55] Nicopoullos JD, Almeida P, Vourliotis M, Goulding R, Gilling-Smith C (2010) A decade of the sperm-washing programme: where are we now? Hum Fertil (Camb) 13(2): 90–97

[56] Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Schmitt MP, Cranz C, Stoll-Keller F, Rongieres C, Bettahar-Lebugle K, Lang JM, Nisand I (2003) Assisted reproduction techniques for HIV serodiscordant couples: 18 months of experience. Hum Reprod 18 (6): 1244–1249

[57] Olaitan A, Reid W, Mocroft A, McCarthy K, Madge S, Johnson M (1996) Infertility among human immunodeficiency virus-positive women: incidence and treatment dilemmas. Hum Reprod 11 (12): 2793–2796

[58] Pasquier C, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, Berrebi A et al. (2000) Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. AIDS 14: 2093–2099

[59] Pena JE, Klein J, Thornton M, Chang PL, Sauer MV (2002) Successive pregnancies with delivery of two healthy infants in a couple who was discordant for human immunodeficiency virus infection. Fertil. Steril 78 (2): 421–423

[60] Pena JE, Thornton MH, Sauer MV (2003a) Reversible azoospermia: anabolic steroids may profoundly affect human immunodeficiency virus-seropositive men undergoing assisted reproduction. Obstet Gynecol 101 (5 Pt 2): 1073–1075

[61] Pena JE, Thornton MH, Sauer MV (2003b) Preliminary experience offering oocyte donation to human immunodeficiency virus-1 serodiscordant couples. Arch Gynecol Obstet 268 (3): 202–205

[62] Pena JE, Thornton MH, Sauer MV (2003c) Assessing the clinical utility of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples: report of 113 consecutive cycles. Fertil Steril 80 (2): 356–362

[63] Pena JE, Thornton MH, Sauer MV (2003d) Complications of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection in human immunodeficiency virus serodiscordant couples. Arch Gynecol Obstet 268 (3): 198–201

[64] Pena JE, Klein J, Thornton MH, Sauer MV (2003e) Providing assisted reproductive care to male haemophiliacs infected with human immunodeficiency virus: preliminary experience. Haemophilia 9 (3): 309–316

[65] Polis CB, Shah SN, Johnson KE, Gupta A (2007) Impact of maternal HIV coinfection on the vertical transmission of hepatitis C virus: a meta-analysis. Clin Infect Dis 15 44 (8): 1123–1131

[66] Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults (1993) MMWR December 18, 1992 / 41 (RR-17)

[67] Richtlinien zur Empfängnisregelung und zum Schwangerschaftsabbruch (2011) Umsetzung der Schutzimpfungs-Richtlinie – Beratung über die Risiken einer Rötelninfektion und Erfassung der Immunitätslage (Beschlussdatum: 19.05.2011, Datum des Inkrafttretens: 19.08.2011)

[68] Robert Koch-Institut – RKI (2000) Richtlinie für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention Robert-Koch-Institut Urban & Fischer, München

[69] Robert-Koch-Institut – RIKI (2001) STIKO zur Impfung gegen Röteln und Varizellen für seronegative Frauen mit Kinderwunsch. Epidemiol Bull 8 [http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2001/08_01-ausschnitte/08_01-23_STIKO_Roeteln_Variz_Kinderwunsch.html]

[70] Rojansky N, Schenker JG (1995) Ethical aspects of assisted reproduction in AIDS patients. J Assist Reprod Genet 12 (8): 537–542

[71] Rozenberg S, Gerard M, Manigart Y, Ham H, Delvigne A (2002) Acceptance by Belgian physicians of in-vitro fertilization treatment in women with HIV infection. AIDS 16 (3): 497–498

[72] Sauer MV, Chang PL (2002) Establishing a clinical program for human immunodeficiency virus 1-seropositive men to father seronegative children by means of in vitro fertilization with intracytoplasmic sperm injection. Am J Obstet Gynecol 186 (4): 627–633

[73] Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T (2007) Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. Hum Reprod. Mar 22(3) 772–777

[74] Schäfer A, Friese K, Grosch-Wörner I, Lauper V, Hebisch G, Hugger C (1999) Primäre Kaiserschnittentbindung mit und ohne antiretrovirale Prophylaxe und Prävention der materno-fetalen Transmission von HIV-1. Bundesgesundheitsbl 42: 569–576 (1999a)

[75] Schäfer A (1999) HIV in Gynäkologie und Geburtshilfe Gynäkologe 32: 540–441

[76] Shenfield F, Pennings G, Cohen J, Devroey P, Tarlatzis B, Sureau C (2004) ESHRE ETHICS and LAW Task Force Taskforce 8: ethics of medically assisted fertility treatment for HIV positive men and women Human Reprod 19: 2454–2456

[77] Sonnenberg-Schwan U, Weigel M (2007) HIV und Kinderwunsch. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS (Hrsg) HIV.NET 2007. Steinhäuser, Wuppertal

[78] Spike J (2003) HIV-Discordant Couples and IVF: What is the Question? Am J Bioeth 3 (1): 60–62

[79] Steyaert SR, Leroux-Roels GG, Dhont M (2000) Infections in IVF: review and guidelines. Hum Reprod Update 6 (5): 432–441

[80] Sulkowski MS, Mast EE, Seeff LB, Thomas DL (2000) Hepatitis C virus infection as an opportunistic disease in persons infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 30 Suppl 1: S77–84

[81] Tandler-Schneider A, Sonnenberg-Schwan U, Gingelmaier A, Meurer A, Kremer H, Weigel M, Vernazza P, Schmied B, Klumb S, Schafberger A, Kupka MS, Friese K, Brockmeyer NH (2008) Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch AWMF-Homepage (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften) [http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/055–003.htm]. Eur J Med Res 13 (12): 546–51 ??Der Link ist tot -- bitte aktualiseiren.

[82] Taskforce Ethics (2004) Taskforce Ethics of medically assisted fertility treatment for HIV positive men and women. Hum Reprod 19, 11: 2454–2456

[83] Tedder RS, Zuckerman MA, Goldstone AH, Hawkins AE, Fielding A, Briggs EM et al. (1995) Hepatitis B transmission from contaminated cryopreservation tank. Lancet 346 137–140

[84] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006a) Birmingham Alabama Guidelines for reducing the risk of viral transmission during fertility treatment. Fertil Steril 86 (Suppl 4): S11–17

[85] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006b) American Society for Reproductive Medicine, Birmingham, Alabama Hepatitis and reproduction. Fertil Steril 86 (Suppl 4): 131–141

[86] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006c) Birmingham, Alabama Correct coding for laboratory procedures during assisted reproductive technology cycles. Fertil Steril 86 (Suppl 4): 168–171

[87] The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006d) Birmingham, Alabama Vaccination guidelines for female infertility patients. Fertil Steril 86 (Suppl 4): 28–30

[88] UNAIDS und WHO (2006) Die AIDS-Epidemie – Statusbericht Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) und World Health Organization (WHO) [http: //data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/2006_EpiUpdate_de.pdf]

[89] van Leeuwen E, Repping S, Prins JM, Reiss P, van der Veen F (2009) Assisted reproductive technologies to establish pregnancies in couples with an HIV-1-infected man. Neth J Med 67 (8): 322–327

[90] Vernazzaa P, Hirschelb B, Bernasconic E, Fleppd M (2008) HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. Schweiz Ärztez Bull Méd Suisses 89: 5

[91] Weigel M (2003a) HIV-infected people who wish to have children – chances and limits of assisted reproductive techniques. Andrologia 35 (3): 186–188

[92] Weigel M (2003b) IVF trotz HIV? Geburtsh Frauenheilkd 63: 944

[93] Weigel M, Kupka MS (2005) HIV-Infektion in der Reproduktionsmedizin. Gynäkologe 38 (8)

[94] Weigel M, Gentili M, Beichert M, Friese K, Sonnenberg-Schwan U (2001a) Reproductive assistance to HIV-discordant couples--the German approach. Eur J Med Res 6 (6): 259–262

[95] Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, Golz J, Gurtler L, Doerr HW, Brockmeyer NH (2001b) Diagnostics and treatment of HIV-discordant couples who wish to have children Eur J Med Res 6 (7): 317–321

[96] Weigel M, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, Gölz J, Gürtler L, Doerr HW, Brockmeyer NH (2001c) Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch. Dtsch Ärztebl 98: A2648–2652

[97] Weigel M, Sonnenberg-Schwan U, Jäger H, Melchert F (2003) 10 Jahre Reproduktionsmedizin bei HIV-diskordanten Paaren in Deutschland Geburtsh Frauenheilkd 63: 315–320

[98] Weigel M, Neumann G, Keck C, Geisthövel F, Rabe T (2004) Empfehlung zu Infektionsdiagnostik und Infektionsprophylaxe bei Verfahren der assistierten Reproduktion der Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und

Geburtshilfe e.V., Deutsche Gesellschaft für Gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF) und der Arbeitsgemeinschaft für Infektionen und Infektionsimmunologie (AGII) AWMF 015/040 [http: //www.uni–duesseldorf.de/AWMF/ll/015–040.htm]

[99] World Health Organization –WHO (2000) Hepatitis C Fact sheet N 164 Revised October 2000 [http: //www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en]