

Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch*

A. Tandler-Schneider¹, U. Sonnenberg-Schwan², A. Gingelmaier³, A. Meurer⁵, H. Kremer⁵, M. Weigel⁵,
P. Vernazza⁵, B. Schmied⁵, S. Klumb⁵, A. Schafberger⁵, M. Kupka³, K. Friese³, N. H. Brockmeyer⁴

In Deutschland sind ca. 56.000 Menschen mit HIV infiziert, davon etwa 19 % Frauen. 75 % der Patienten sind zwischen 20 und 40 Jahre alt. Der Kinderwunsch bei HIV-Infizierten entspricht der Normalbevölkerung. 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 materno-fetalen Transmission muss ausführlich aufgeklärt werden. Die Behandlung sollte lediglich in speziellen Kinderwunsch-Zentren mit großer Erfahrung stattfinden.

Bei **HIV-Infektion des Mannes** ist nach wie vor die Insemination der Goldstandard. Noch beobachtet werden müssen die Ergebnisse der Präexpositionsprophylaxe (PrEP) mit anschließend geplante 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.

Schlüsselwörter: HIV-Diskordanz, AIDS, Kinderwunsch, IVF, ICSI, Insemination, Schwangerschaft

Recommendations for Diagnostics and Treatment of HIV-discordant Couples Who are Trying to Conceive. In Germany 56,000 people are HIV-positive, about 19 % of these are females. 75 % of the patients are between 20 and 40 years old. The desire to have children is the same as in the normal population. Treatment options for HIV-positive women are self-insemination, in-vitro-fertilisation (IVF) and microinjection (ICSI). Although vertical transmission rate is below 1 % patients have to be prepared for the risk of materno-fetal-transmission. The treatment should only be performed in centres with experience treating those patients.

If the male patient is HIV-infected, homologous insemination is still the gold standard. Two other options are possible: I. Pre-exposition-prophylaxis (PrEP) with timed intercourse should be done only in patients with normozoospermia and an undetectable seminal viral load. II Patients with reduced sperm motility should be offered IVF and ICSI treatment. The treatment options for HIV-concordant couples should be considered individually. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2008; 5 (4): 186–92.**

Key words: HIV, AIDS, pregnancy, desire for a child, IVF, ICSI, insemination

In Deutschland sind derzeit mehr als 56.000 Menschen mit HIV infiziert, davon etwa 19 % Frauen [1].¹ Seit 1996 haben die verbesserten Therapiemöglichkeiten die Lebenserwartung deutlich erhöht, sodass Menschen mit HIV eine annähernd normale Lebenserwartung haben. Dies bringt für viele Menschen auch die Möglichkeit der Entwicklung langfristiger Lebenspläne in Bezug auf Ausbildung, Beruf und Familie mit sich. Da 75 % der Infizierten zwischen 20 und 40 Jahre alt sind, gehört dazu oft auch der Wunsch

nach einem Kind. Weltweit weisen Studiendaten auf Bedeutung und Häufigkeit des Kinderwunsches bei Menschen mit HIV hin [2], die z. B. in der Schweiz der Häufigkeit in der Normalbevölkerung entsprechen kann [3].

Bei der Verwirklichung des Kinderwunsches bei Menschen mit HIV müssen der Verlauf der HIV-Infektion, das Infektionsrisiko für die HIV-negative Partnerin bzw. den gesunden Partner und für das entstehende Kind berücksichtigt werden. Der Fertilitätsstatus und einige soziodemographische Faktoren, wie z. B. Alter und Familienstand, spielen ebenfalls eine Rolle [4, 5].

Grundsätzlich ergeben sich aus dem Kinderwunsch HIV-betroffener Paare drei Konstellationen mit unterschiedlicher Problematik:

- Ist der Mann HIV-infiziert, muss der Infektionsschutz der HIV-negativen Partnerin berücksichtigt werden.
- Ist die Frau HIV-infiziert, müssen neben dem Infektionsschutz des HIV-negativen Partners auch das Infektionsrisiko des Kindes berücksichtigt werden.
- Sind beide Partner infiziert, muss das Infektionsrisiko des Kindes ebenso berücksichtigt werden wie die etwaige Vermeidung der Übertragung von Viren zwischen den Partnern.

¹ Österreich: 7500 HIV-Infizierte; Frauenanteil 30 % (12. Bericht der ÖHIVKO vom 10.09.2007)

* Die nachstehenden Empfehlungen wurden verabschiedet von der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG e.V.), der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG) sowie der Deutschen AIDS-Hilfe e.V., der Deutschen Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung von HIV- und AIDS-Patienten (DAGNÄ e.V.), der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG), der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV), der Kommission für Antivirale Chemotherapie der Gesellschaft für Virologie (GfV), des Bundesverbandes reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ), der Deutschen Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF), des Robert-Koch-Institutes (RKI) und dem Kompetenznetzwerk HIV/AIDS.

Eingegangen: 06.06.2008; akzeptiert nach Revision: 14.06.2008.

Aus dem ¹Fertility Center Berlin, der ²Sektion AAWS (All Around Women Special) der DAIG e. V., der ³Frauenklinik im Klinikum der LMU-Großhadern, München, der ⁴Klinik für Dermatologie der Ruhruniversität Bochum und dem ⁵Arbeitskreis zur Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch

Korrespondenzadresse: Dr. med. Andreas Tandler-Schneider, Fertility Center Berlin, Spandauer Damm 130, D-14050 Berlin;
E-Mail: tandler-schneider@fertilitycenterberlin.de

Diese unterschiedlichen Problemkonstellationen erfordern ein differenziertes Angebot an Beratungs- und Interventionsstrategien. HIV-betroffene Paare mit Kinderwunsch haben häufig einen großen Bedarf an der Klärung medizinischer und psychosozialer Fragestellungen bis hin zu reproduktionsmedizinischer Unterstützung.

Da diese Aufgabe nur interdisziplinär zu lösen ist, haben Vertreter/innen der genannten Fachgesellschaften die nachfolgend aufgeführten Empfehlungen zur ärztlichen Beratung, Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch erarbeitet. Diese sollen der heutigen Realität des Lebens mit HIV Rechnung tragen und als medizinische und forensische Entscheidungshilfe sowie als Beratungsgrundlage in der ärztlichen und psychosozialen Praxis dienen.

Ärztliche und psychosoziale Beratung beim Kinderwunsch HIV-betroffener Paare

Grundlagen der Beratung bei Kinderwunsch

In der ärztlichen und psychosozialen Praxis begegnen wir zum einen Paaren, die Rat und Unterstützung bei der Verwirklichung des bislang unerfüllten Kinderwunsches suchen. Wir können allerdings davon ausgehen, dass es für viele HIV-betroffene Menschen schwierig ist, ihren Kinderwunsch offen anzusprechen. Im Verlauf der ärztlichen oder psychosozialen Begleitung von Patientinnen oder Patienten im reproduktionsfähigen Alter sollte daher ein möglicherweise vorhandener Kinderwunsch aktiv angesprochen werden.

Im Rahmen einer Beratung zum Thema Kinderwunsch ist zwischen der Erstberatung und der weiterführenden Beratung, z. B. vorbereitend oder begleitend zu einer reproduktionsmedizinischen Behandlung, zu unterscheiden.

Langjährige Erfahrungen in der Betreuung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch verdeutlichen die Notwendigkeit eines Beratungsangebotes, in das selbstverständlich beide Partner einzubeziehen sind. Diese Beratung sollte zunächst ein

Gesprächsangebot zu verschiedenen Aspekten und Fragestellungen enthalten, mit denen sich HIV-betroffene Paare häufig schon im Vorfeld auseinandergesetzt haben bzw. zu denen sie Informationen und Antworten suchen. Dies können Lebensplanung und Zukunftsperspektiven als Paar und als Familie sein, die Bedeutung des Kinderwunsches für beide Partner, die soziale und materielle Situation sowie die Unterstützung durch das soziale Bezugssystem. Wichtig ist, sowohl den Erwartungen und Hoffnungen als auch den Ängsten und Befürchtungen der Partner Raum zu geben. Auch der bisherige Umgang mit Safer Sex und Kontrazeption sollten thematisiert werden. Ein weiterer Schwerpunkt der Erstberatung ist die Klärung, welche Wege dem Paar zur Verwirklichung des Kinderwunsches zur Verfügung stehen, sowie die Information über Voraussetzungen sowie finanzielle und rechtliche Rahmenbedingungen der verschiedenen Optionen.

Ist die Frau HIV-positiv, sind die Prophylaxe der vertikalen Transmission, die antiretrovirale Behandlung während der Schwangerschaft und mögliche Umstellungen einer Therapie vor Beginn der reproduktionsmedizinischen Behandlung zu thematisieren. Auch die Angst vor negativen Auswirkungen der antiretroviralen Medikamente auf das Kind spielt für viele Paare eine Rolle und kann zur Entscheidung gegen eine reproduktionsmedizinische Behandlung führen [6].

Je nach Stand der Diagnostik und der zur Verfügung stehenden Optionen ist im Rahmen der Erstberatung die weitere Befunderhebung zu besprechen (siehe Abschnitte über Diagnostik und Therapie bei HIV-infizierten Frauen bzw. Männern sowie Tabellen 1 und 2).

Eine akzeptierende, offene Beratung ermöglicht es dem Paar, eine eigenständige, informierte Entscheidung über die Verwirklichung des Kinderwunsches zu treffen [7]. Auch während des weiteren Prozesses, z. B. während einer reproduktionsmedizinischen Behandlung, kann eine begleitende Beratung die Überwindung von Konfliktslagen erleichtern. Diese können vor allem entstehen, wenn eine Behandlung aus unterschiedlichen Gründen nicht durchführbar ist

oder Behandlungsversuche fehlschlagen [5]. Enttäuschung und Frustration können in Einzelfällen Paare veranlassen, den Kinderwunsch durch ungeschützten Geschlechtsverkehr ohne weitere präventive Maßnahmen zu verwirklichen und ein mögliches Infektionsrisiko in Kauf zu nehmen. Eine offene, akzeptierende Beratung über mögliche weitere Optionen oder auch über die Entwicklung alternativer Lebensperspektiven kann hier unterstützend wirken.

Die Kooperation mit Einrichtungen des AIDS-Beratungssystems, Organisationen in der Migrationsarbeit, Selbsthilfegruppen und ggf. Dolmetscherdiensten erweist sich dabei in vielen Fällen als vorteilhaft.

Letztlich werden im Rahmen der Beratung die Grundlagen für eine gute Kooperation zwischen Paar und Arzt/Ärztin geschaffen, die eine wesentliche Voraussetzung für eine ärztliche Unterstützung bei Kinderwunsch ist.

Rechtliche Rahmenbedingungen

(Muster-)Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK)

Die Musterrichtlinien der Bundesärztekammer [8] sollen die Grundlage bieten für alle Verfahren der assistierten Reproduktion. Insofern sind in der Neufassung aus dem Jahre 2006 insbesondere die Methoden „Stimulation mit Insemination, IVF und ICSI“ geregelt worden. Die Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte wurden definiert und ein Schwergewicht auf die Beratungserfordernisse für das Kinderwunschpaar gelegt.

Entgegen der früheren Regelung sind nunmehr eine Behandlung des Ehepaares und eines Paares in stabiler Partnerschaft möglich. Auch eine Behandlung mit fremden Samen ist möglich, wobei die Anwendung bei alleinstehenden Frauen und gleichgeschlechtlichen Paaren als nicht möglich angesehen wird.

Eine Festlegung zur Behandlung von HIV-diskordanten und konkordanten Paaren ist nicht geschehen, sodass diese nach den Richtlinien der Bundesärztekammer als zulässig angesehen werden kann.

Die Musterrichtlinien müssen in das jeweilige Landesrecht übernommen

werden, sodass letztlich die Richtlinien zur assistierten Reproduktion der betreffenden Landesärztekammer gültig sind.

Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA)

Die Richtlinien des Gemeinsamen Bundesausschusses müssen eingehalten werden, wenn die Kosten von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden sollen. Der Ausschuss legt fest, was eine zweckmäßige und ausreichende Versorgung ist. Eine Kostenübernahme durch die Krankenkassen für nicht miteinander verheiratete Paare ist aufgrund der (verfassungskonformen) gesetzlichen Bestimmung in §27a SGB V ausnahmslos unzulässig (nur für Behandlungen im sogenannten „homologen System“ werden Kosten übernommen). Für Menschen mit HIV besonders bedeutsam ist, dass die Verpflichtung zur Kostenübernahme ausgeschlossen ist, wenn einer der beiden Partner HIV-positiv ist. Verschiedene Kassen übernehmen allerdings in Einzelfällen Kostenerstattungen im Rahmen von Kulanregelungen. Die Kostenübernahme ist für alle gesetzlich versicherten Paare in Fertilitätsbehandlungen begrenzt auf maximal 50 % der Behandlungskosten [9].

Embryonenschutzgesetz

Das Embryonenschutzgesetz² legt im Detail die Rahmenbedingungen für die Befruchtung von Eizellen und die Übertragung von Embryonen im Rahmen der assistierten Reproduktion fest [10]. Unter anderem gelten folgende Einschränkungen:

- es dürfen nur Eizellen verwendet werden, die von der betreffenden Frau stammen
- es dürfen nur Eizellen befruchtet werden, um eine Schwangerschaft herbeizuführen
- es dürfen nur maximal 3 Embryonen pro Zyklus auf eine Frau übertragen werden (als Embryo gilt die

befruchtete Eizelle ab dem Zeitpunkt der Kernverschmelzung).

Ziel jeder außerkörperlichen Maßnahme bei HIV-positiven Frauen sollte eine Einlingsschwangerschaft sein. Dies ist in Deutschland unter den durch das Embryonenschutzgesetz gegebenen Bedingungen nur bedingt möglich. Eine Entscheidung kann immer nur individuell getroffen werden.

Zu berücksichtigen ist, dass nach der EU-Richtlinie zur Festlegung von Qualitäts- und Sicherheitsstandards für die Spende, Beschaffung, Testung, Verarbeitung, Konservierung, Lagerung und Verteilung von menschlichem Gewebe und Zellen³ in einem Zentrum, in dem HIV-positive Patienten behandelt werden, separate Lagerungsbehälter vorgehalten werden müssen. Vor jeder Kryokonservierung von Gameten und IVF/ICSI-Behandlung muss ein HIV-Test durchgeführt werden.

Finanzielle Rahmenbedingungen

Die Übernahme der Kosten für die Diagnostik durch die Krankenkassen steht allen Paaren zu, sowohl hinsichtlich der HIV-Infektion als auch der Kinderwunschdiagnostik. Die weiteren Kosten unterscheiden sich je nach Verfahren. Eine Inseminationsbehandlung kostet ca. € 200,- bis € 800,- (ohne Stimulationsmedikation). Bei einer IVF/ICSI-Behandlung ist mit € 1500,- bis € 4000,- pro Zyklus zu rechnen.⁴ Diese Kosten sind individuell sehr unterschiedlich und lassen sich erst nach eingehender Diagnostik näher bestimmen.

Diagnostik und Therapie bei der HIV-Infektion der Frau

Aufgrund der verbesserten therapeutischen Möglichkeiten und der damit verbundenen längeren Lebenserwartung stellen sich HIV-infizierte Frauen heutzutage in Kinderwunschzentren immer häufiger vor. Die individuelle Kinderwunschberatung und ggf. notwendige reproduktionsmedi-

zinische Behandlung sollte in enger Kooperation von Frauenärzten, HIV-Spezialisten und psychosozialen Beratungsstellen erfolgen. Besondere Berücksichtigung bei der HIV-Infektion der Frau muss die Verhinderung der HIV-Übertragung auf den negativen Partner und das Kind finden.

Materno-fetales Transmissionsrisiko

Die materno-fetale Transmission des HI-Virus konnte durch medizinische Maßnahmen in neueren Studien unter 1 % gesenkt werden [11, 12]. Ohne Intervention liegt die Wahrscheinlichkeit einer Virusübertragung von der Mutter auf das Kind bei 15–20 % [13–15]. Das höchste Risiko für eine vertikale Transmission besteht im letzten Trimester einer Schwangerschaft, während der Geburt sowie ggf. beim Stillen.

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 [16].

Das individuelle Transmissionsrisiko lässt sich derzeit jedoch nicht exakt benennen. Als günstigste Voraussetzungen für ein geringes materno-fetales Transmissionsrisiko gelten: Eine geringe Viruslast (möglichst unter 1000 Kopien/ml; besser noch unter der Nachweisgrenze) [17] sowie eine stabile CD4-Zellzahl in den letzten 6 Monaten, verbleibende antiretrovirale Therapieoptionen, keine gravierende somatische Komorbidität, wie z. B. eine chronische HBV- und HCV-Infektionen, Diabetes mellitus oder Anfallsleiden. Des Weiteren sollten keine schwerwiegenden gynäkologisch-geburtshilflichen Risiken vorliegen, die von vornherein als absolute Kontraindikation für eine Schwangerschaft gelten.

Somit ist das vertikale Transmissionsrisiko von HIV-infizierten Schwangeren zwar gering, aber immer noch von einer Größenordnung, die nicht als lediglich theoretisch bezeichnet werden kann [14].

Einfluss der HIV-Infektion auf die Schwangerschaft

Aus den bisher vorliegenden Daten zur Schwangerschaft HIV-positiver Frauen ergeben sich keine Hinweise,

² In Österreich gibt es kein Embryonenschutzgesetz, sondern ein Fortpflanzungsmedizinengesetz. Dieses nimmt keinen Bezug auf die Situation serokonkordanter Paare. Der österreichische IVF-Fonds übernimmt ca. 70 % der Behandlungskosten. Die HIV-Infektion begründet keinen Ausschluss von der Kostenübernahme. (Fortpflanzungsmedizinengesetz, BGBl. Nr. 275/1992 Fortpflanzungsmedizinengesetz-Novelle 2004 – FmedGNov 2004, 678 der Beilagen XXII. GP; IVF-Fonds-Gesetz, BGBI. Nr. 180/1999, IVF-Fonds-Gesetz-Novelle 2004)

³ EU-Richtlinie 2004/23/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 31.03.2004

⁴ Österreich: IVF/ICSI-Zyklus: Mehr als € 2000,-; Medikamente je Zyklus: € 350,- bis € 1500,-. Bei Kostenübernahme durch den IVF-Fonds reduziert sich der vom Paar zu tragende Anteil entsprechend.

dass Schwangerschaft und Geburt den Verlauf einer HIV-Infektion ungünstig beeinflussen [18].

Es ist allerdings möglich, dass die Infektion die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen in einer Schwangerschaft erhöht [13, 19, 20]. Dies betrifft in erster Linie eine vermehrte Frühgeburtlichkeit, aber auch Nebenwirkungen einer antiretroviralen Therapie, z. B. eine erhöhte Lebertoxizität. Darüber sollte das Paar im Beratungsgespräch informiert werden.

Des Weiteren ist zu erwägen, dass die Kinder intrauterin und postpartal gegenüber antiretroviralen Substanzen exponiert werden und die Langzeitriskien dieser Exposition derzeit noch nicht abzuschätzen sind.

Optionen bei Fertilität beider Partner

Bei unauffälliger Anamnese für Fertilitätseinschränkungen [5] ergibt sich bei HIV-negativem Partner die Selbstinsemination als Option. Hierfür kann zum Ovulationszeitpunkt ein spermizidfreies Kondom nach dem Geschlechtsverkehr umgekehrt in die Vagina eingeführt werden oder das Sperma mittels einer Portiokappe oder Spritze vaginal appliziert werden. Der wesentliche Vorteil liegt darin, dass die Konzeption – bei gleichzeitigem Schutz des HIV-negativen Partners – in der Privatsphäre des Paares belassen werden kann [5].

Sollten bei einem Paar Probleme bei der Durchführung der Selbstinsemination auftreten, kann auch eine intrauterine Insemination (IUI) in Erwägung gezogen werden.

Liegen jedoch Anhaltspunkte für eine eingeschränkte Fertilität bei einem oder beiden Partnern vor oder tritt innerhalb eines Zeitraums von 6–12 Monaten keine Schwangerschaft ein, sollte eine differenzierte Abklärung der Fertilität erfolgen (siehe Tab. 1). Auf Wunsch des Paares kann eine Fertilitätsdiagnostik auch zu einem früheren Zeitpunkt angeboten werden.

Optionen bei eingeschränkter Fertilität

International ist die Kinderwunschbehandlung bei HIV-diskordanten Paaren akzeptiert (ESHRE [European Society of Human Reproduction and

Tabelle 1: Basisdiagnostik der Frau

- Anamnese, medizinische und psychosoziale Vorgeschichte
- Gynäkologische Diagnostik
 - Palpation
 - Sonographie
 - Tubendurchgängigkeitsprüfung (Hysterocontrastsonographie, ggf. Laparoskopie)
 - Endokrinologische Diagnostik (E2, LH, P, DHEAS, FSH, Testosteron, shbg, TSH, Prolaktin)
 - Zervixabstrich (PAP, Chlamydien PCR)
 - Serologie (Röteln, Varizellen, TPHA, cmv, hBv, HCV)
 - Glukose, GOT, GPT, Gamma-GT, Blutbild
- HIV-spezifische Diagnostik
 - Ultrasensitive HIV-PCR ggf. Resistenztestung
 - Lymphozytendifferenzierung, CD4-/CD8-Zellen
 - HIV-AK-Test des seronegativen Partners

Embryology] Task Force on Ethics and Law [21]).

Liegt ein Fertilitätshindernis vor, ergeben sich die Möglichkeiten der intrauterinen Insemination (IUI), der In-vitro-Fertilisation (IVF) oder der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI). Diese Therapien sollten nur in Zentren durchgeführt werden, die diese reproduktionsmedizinischen Behandlungen bei HIV-infizierten mehrfach pro Jahr durchführen. Das individuelle haftungsrechtliche Risiko der behandelnden Ärzte ist noch nicht endgültig geklärt. Deshalb ist es für ein reproduktionsmedizinisches Zentrum notwendig,

1. im Team vor Therapiebeginn eine Diskussion über das Vorgehen zu führen und einen schriftlich dokumentierten Konsens über die Durchführung o. g. Therapiemaßnahmen vorzunehmen
2. eine Information und Aufklärung des Paares über die Chancen und Risiken der Kinderwunschbehandlung bei HIV-Infektion eines Partners schriftlich zu dokumentieren („informed consent“)
3. alle Diagnose- und Behandlungsmaßnahmen lückenlos zu dokumentieren
4. eine besondere Fürsorgepflicht bzgl. der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter zu gewährleisten.

Wegen des erhöhten Risikos einer vertikalen Übertragung des HI-Virus bei Mehrlingsschwangerschaften (v. a. durch eine erhöhte Frühgeburtlichkeit) ist jedoch dringend geboten, eine Einlingschwangerschaft zu erreichen. Da dies im Rahmen einer IVF-/ICSI-Behandlung nur durch einen Single-Embryo-Transfer möglich ist, sinkt die Schwangerschafts-

rate pro Zyklus. Auch darüber muss das Paar aufgeklärt werden [22].

Erfolgsraten moderner reproduktionsmedizinischer Maßnahmen

Die Datenlage über die Erfolgsraten von IVF-/ICSI bei HIV-infizierten Frauen ist nicht eindeutig, da die Fallzahlen bisher zu gering sind. Bislang wurden lediglich Daten zu 205 Zyklen von 127 HIV-positiven Patientinnen veröffentlicht. Die Schwangerschaftsrate lag mit 17 % pro Embryotransfer deutlich unter denen des Vergleichskollektivs mit 26 % (Studienübersicht bei [23]). Auch hierüber ist das Paar aufzuklären.

Es liegen Hinweise auf vermehrte Fertilitätsstörungen bei HIV-positiven Frauen vor [24].

Diagnostik und Therapie bei HIV-Infektion des Mannes

Natives Ejakulat besteht aus den Fraktionen Spermien, Seminalplasma und nukleären Begleitzellen (Vorläuferzellen der Spermio-genese und Leukozyten). HI-Viren finden sich im Seminalplasma, in der Begleitzellfraktion und auch vereinzelt an immotilen Spermien. Vitale motile Spermien sind als Virusträger sehr unwahrscheinlich [23].

Die deutliche Verbesserung der Lebensqualität und Lebenserwartung von HIV-infizierten Patienten führt zu einem zunehmenden Wunsch nach Fortpflanzung bei HIV-positiven Männern und deren Partnerinnen [7]. Die zu diskutierenden Therapieoptionen reichen vom Geschlechtsverkehr mit Prä-Expositionsprophylaxe über intrauterine

Inseminationen bis hin zur IVF-/ICSI-Maßnahme.

Es gibt noch keine validen Daten für den Einsatz der Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) bei Paaren mit Kinderwunsch. Einzelne Arbeitsgruppen haben die Beratung zum periovulatorischen Geschlechtsverkehr ohne Kondom jedoch in ihr Programm aufgenommen [25]. Durch die zweimalige Gabe einer antiretroviralen Prophylaxe zum Zeitpunkt der Ovulation bei der HIV-negativen Partnerin ist eine Senkung des Transmissionsrisikos anzunehmen [26]. Für eine PrEP bei der HIV-negativen Partnerin kommen nur Männer mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze (ultrasensitive HIV-PCR) und einer Normozoospermie in Frage. Außerdem sollten keine anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen vorliegen. Außerhalb des Ovulationszeitpunktes wird nach wie vor Safer Sex empfohlen.

Studien weisen darauf hin, dass die Spermaqualität HIV-positiver Männer im Vergleich zu HIV-negativen Männern häufig eingeschränkt ist [27, 28]. Eine prospektive Studie bei HIV-positiven Männern während der ersten 48 Wochen einer HIV-Therapie fand eine signifikante Einschränkung der Spermienmotilität, selbst unter Therapien, welche nicht als besonders mitochondrien-toxisch gelten [29]. Der Einfluss dieser Veränderungen auf die Fertilität wurde noch nicht untersucht.

Als Standardmaßnahme bei Normozoospermie oder leichter Asthenozoospermie ist die homologe Insemination von kryokonservierten Spermien anzusehen, die vor der Kryokonservierung Aufbereitungsschritten unterworfen wurden. Die Möglichkeit einer Aufbereitung des Spermas HIV-positiver Männer wurde 1987 zum ersten Mal publiziert [30]. Im Jahr 1989 wurden in Italien und 1991 in Deutschland die ersten Inseminationen HIV-negativer Frauen mit dem aufbereiteten Sperma ihrer HIV-infizierten Partner vorgenommen. Seither wird in einer weltweit zunehmenden Zahl von Ländern von HIV-betroffenen Paaren reproduktionsmedizinische Unterstützung angeboten. Daten zur Sicherheit der Behandlungen werden immer umfangreicher. CREATHE, ein europäischer Zusammenschluss reproduktions-

medizinischer Zentren, veröffentlichte kürzlich die Ergebnisse einer multizentrischen Studie an 1036 Paaren mit HIV-positivem Partner. In 3390 Behandlungszyklen mit aufbereitetem Sperma kam es in keinem Fall zu einer Serokonversion der HIV-negativen Partnerin [31].

Bei der Aufbereitung für eine Insemination werden zunächst die Spermien durch Dichtegradientenzentrifugation vom Seminalplasma und der Begleitzellfraktion abgetrennt. Nach 2 Waschschrritten wird das Pellet abschließend vorsichtig mit Kulturmedium überschichtet und für 30–60 Minuten bei 37 °C inkubiert. In dieser Zeit reichern sich die motilen Spermien in der oberen Grenzschicht an. Ein Aliquot des so aufbereiteten Ejakulats wird auf HIV und Nukleinsäuren untersucht, um eine Kontamination mit viralen Partikeln auszuschließen, während der Hauptanteil der aufbereiteten Spermien eingefroren und 32 Stunden nach Ovulationsinduktion intrauterin inseminiert wird [14, 15, 26].

Die Problematik der Kryokonservierung von Spermien liegt in der Verschlechterung der Motilität und damit einer geringeren Schwangerschaftsrate. Aus diesem Grund gibt es andere Arbeitsgruppen, die zum Zeitpunkt des LH-Peaks der Partnerin die Spermien aufbereiten und innerhalb von 24 Stunden mittels PCR testen. Die Lagerung der Spermien erfolgt hier bei +4 °C, anschließend erfolgt bei negativer Testung eine intrauterine Insemination. Eine italienische Arbeitsgruppe [32] konnte mit dieser Methode eine Schwangerschaftsrate von 19 % pro Inseminationszyklus erreichen. Bei 160 mittels IVF-/ICS-Therapie behandelten Paaren wurde eine Schwangerschaftsrate von 22 % pro Zyklus angegeben. Im gesamten Kollektiv wurde von keiner horizontalen Transmission berichtet.

Alternative Aufbereitungsmethoden wie Double Tube/Needle Tube werden zur Zeit erprobt [26].

Da eine Behaftung der aufbereiteten Spermien mit HIV extrem unwahrscheinlich ist, wird in einigen Arbeitsgruppen keine routinemäßige PCR-Diagnostik nach Aufbereitung durchgeführt. Der Goldstandard liegt zum jetzigen Zeitpunkt aber weiter-

hin in der HIV-PCR-Testung vor und nach Aufbereitung und der anschließenden Kryokonservierung von Spermien.

Sind nach Kryokonservierung und Aufbereitung unter 15 % progressiv motile Spermien vorhanden (WHO A), so muss mit dem Ehepaar die Möglichkeit einer intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) diskutiert werden. Diese Maßnahmen müssen in Deutschland entsprechend den Richtlinien der jeweiligen Landesärztekammer durchgeführt werden.

Wichtig ist, dass beide Partner in geeigneter Form (schriftlich) darüber aufgeklärt werden, dass letztlich auch mit aufwendigsten Aufbereitungstechniken die Möglichkeit einer Virusübertragung auf die nicht HIV-infizierte Partnerin nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann.

Insofern wird nach wie vor bei der dargestellten Vorgehensweise sowie bei lückenloser Dokumentation kein haftungsrechtlicher Einwand gegen eine reproduktionsmedizinische Behandlung bei HIV-Infektion des Mannes vorliegen (Tab. 2).

Vorgehen bei HIV-serokonkordanten Paaren

Wenn beide Partner HIV-infiziert sind spricht wenig gegen Geschlechtsverkehr ohne Kondom. Die Möglichkeit einer Superinfektion (ggf. mit Übertragung von medikamentenresistenten Viren) sollte thematisiert werden. Nach derzeitigem Kenntnisstand ist eine Superinfektion in der chronischen Phase der Infektion wahrscheinlich selten. Wenn beide Partner erfolgreich antiretroviral behandelt werden, kann eine Superinfektion als extrem unwahrscheinlich eingeschätzt werden [33, 34].

Problematisch wird es, wenn die Fertilität eines oder beider Partner eingeschränkt ist. Die ESHRE rät in ihren Leitlinien von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen bei HIV-konkordanten Paaren ab, da es durch den Tod beider Partner theoretisch möglich wäre, das Kind als Vollwaise zu hinterlassen [21]. Die deutlich verbesserte Prognose der betroffenen

Tabelle 2: Basisdiagnostik des Mannes

- Anamnese, medizinische und psychosoziale Vorgeschichte
- Andrologische Diagnostik
 - 2 Spermogramme
 - Ejakulatkultur
 - Palpation
 - Sonographie, ggf. endokrinologische Diagnostik
 - Serologie (HBV, HCV, TPHA), Abstrich auf HPV + GO, Chlamydien-PCR im Urin
- HIV-spezifische Diagnostik
 - Ultrasensitive HIV-PCR ggf. Resistenztestung
 - Lymphozytendifferenzierung, CD4-/CD8-Zellen
 - HIV-AK-Test der seronegativen Partnerin
 - HIV-PCR vor und nach Aufbereitung der Spermien zur IUI/ICSI ggf. Kryokonservierung von HIV-freien Spermien

Personen hat hier noch keine Berücksichtigung gefunden. Eine Kinderwunschbehandlung von serokonkordanten Paaren wird in Deutschland aus ethischen und juristischen Gründen zur Zeit sehr kontrovers diskutiert. Allgemeine Empfehlungen sind angesichts der verschiedenartigen Konstellationen nicht sinnvoll, sondern es sollte nach individueller Beratung und Abwägung eine Entscheidung getroffen werden. Ein grundsätzlicher Ausschluss serokonkordanter Paare von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen ist allerdings nicht zu rechtfertigen.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Beratung und Betreuung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch ist eine interdisziplinäre Aufgabe auf der Basis einer umfassenden Diagnostik. Bei der HIV-Infektion des Mannes besteht nach Verfahren der assistierten Reproduktion höchstens ein hypothetisches Restrisiko für eine Infektion der Partnerin.

Die Möglichkeiten des Vorgehens bei HIV-Infektion der Frau umfassen die Selbstinsemination und – bei eingeschränkten reproduktionsmedizinischen Faktoren – sämtliche Methoden der modernen Kinderwunschbehandlung. Über das Restrisiko einer materno-fetalen Transmission muss ausführlich aufgeklärt werden. Die Behandlung sollte in speziellen Kinderwunsch-Zentren mit großer Erfahrung stattfinden [35].

Im Fall der Serokonkordanz beider Partner kann nach umfassender Beratung im Einzelfall über eine reproduktionsmedizinische Unterstützung

entschieden werden, eine generelle Empfehlung kann zu diesem Zeitpunkt noch nicht gegeben werden.

Literatur:

1. Robert-Koch-Institut (2007). Epidemiologisches Bulletin 29.05.2007/Sonderausgabe A. RKI, Berlin
2. Chen JL, Phillips KA, Kanouse DE, Collins RL, Miu A. Fertility desires and intentions of HIV-positive men and women. *Fam Plan Perspect* 2001; 33: 144–52.
3. Panozzo L, Battegay M, Friedl A, Vernazza PL, Swiss Cohort Study. High risk behaviour and fertility desires among heterosexual HIV-positive patients with a serodiscordant partner – two challenging issues. *Swiss Med Weekly* 2003; 133: 124–7.
4. Waters L, Gilling-Smith C, Boag F. HIV infection and subfertility. *Int J STD & AIDS* 2007; 18: 1–6.
5. Sonnenberg-Schwan U, Weigel M. HIV und Kinderwunsch. In: Hoffmann C, Rockstroh J, Kamps BS (Hrsg). *HIV.NET 2007*. Steinhäuser Verlag, Wuppertal, 2007.
6. Frodsham LC, Smith JR, Gilling-Smith C. Assessment of welfare of the child in HIV-positive couples. *Hum Reprod* 2004; 19: 2420–3.
7. Sauer MV. Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: a clinical review. *Reprod Biomed* 2005; 10: 135–40.
8. Bundesärztekammer. (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion. Novelle 2006. *Dt Ärzteblatt* 2006; 103 (20): 19.
9. G-BA. Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung. *Bundesanzeiger* 2006; 31.
10. Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz EschG), Fassung vom 25.04.2006. www.bba.de (letzter Zugriff: 01.07.2008).
11. Hawkins D, Blott M, Clayden P, de Ruiter A, Foster G, Gilling-Smith C, Gosrani B, Lyall H, Mercey D, Newell ML, O'Shea S, Smith R, Sunderland J, Wood C, Taylor G; BHIVA Guidelines Writing Committee. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Med* 2005; 6 (Suppl 2): 107–48.

12. European Collaborative Study. Mother-to-child transmission of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 458–65.

13. Schäfer A. HIV in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Gynäkologie* 1999; 32: 540–51.

14. Weigel M, Neumann G, Keck C, Geisthövel F, Rabe T. Empfehlung zu Infektionsrisiken bei Verfahren der assistierten Reproduktion. *Frauenarzt* 2002; 43: 87–94.

15. Brockmeyer N, Kremer H, Sonnenberg-Schwan U, Weigel M, Gözl J, Gürtler L, Ratzel R, Friese K. Diagnostics and treatment of HIV-discordant couples who wish to have children. *Eur J Med Res* 2001; 6: 317–21.

16. Buchholz B, Beichert M, Marcus U, Grubert T, Gingelmaier A, Haberl A, Schmied B, Brockmeyer N. German-Austrian recommendations for HIV-therapy in pregnancy and in HIV-exposed newborns – update 2005. *Eur J Med Res* 2006; 11: 359–76.

17. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W. Women and Infants Transmission Study Group. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29: 484–94.

18. Tai JH, Udoji MA, Barkanic G, Byrne DW, Rebeiro PF, Byram BR, Kheshti A, Carter JD, Graves CR, Raffanti SP, Sterling TR. Pregnancy and HIV Disease Progression during the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2007; 196: 1044–52.

19. Thorne C, Patel D, Newell ML. Increased risk of adverse pregnancy outcomes in HIV-infected women treated with highly active antiretroviral therapy in Europe. *AIDS* 2004; 18: 2337–9.

20. Gingelmaier A, Hollwitz B, Casteleyn S, Faul-Burber C, Gröger S, Beichert M, Buchholz B, Weigel M, Funke AM, Grubert TA, Friese K. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome bei 599 HIV-exponierten Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999–2003. *Geburtsh Frauenheilk* 2005; 65: 1058–63.

21. Shenfield F, Pennings G, Cohen J, Devroey P, Tarlatzis B, Sureau C; ESHRE ETHICS and LAW Task Force. Taskforce 8: ethics of medically assisted fertility treatment for HIV positive men and women. *Hum Reprod* 2004; 19: 2454–6.

22. Kölm P, Tander-Schneider A, Stief G, Siemann A, Buurman O, Ketenich H. Erfolgreiche assistierte Reproduktion bei einer HIV-infizierten Patientin – ethische und medizinische Aspekte. *Geburtsh Frauenheilk* 2007; 67: 156–9.

23. van Leeuwen E, Prins JM, Jurriaans S, Boer K, Reiss P, Repping S, van der Veen F. Reproduction and fertility in human immunodeficiency virus type-1 infection. *Hum Reprod* 2007; 13: 197–206.

24. Coll O, Lopez M, Vidal R, Figueras F, Suy A, Hernandez S, Loncà M, Palacio M, Martínez E, Vernaev V. Fertility assessment in non-infertile HIV-infected women and their partners. *Reprod Biomed Online* 2007; 14: 488–94.

25. Vernazza P, Brenner I, Graf I. Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. Poster Nr. MoPDC01, International AIDS Conference, Sydney, Australia, July, 2007.

26. Vernazza L, Hollander L, Semprini A, Anderson D, Duerr A. Correspondence – HIV-discordant couples and parenthood: how are we dealing with the risk of transmission? *AIDS* 2006; 20 (00).
27. Nicopoulos JD, Almeida PA, Ramsay JW. The effects of HIV on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Hum Reprod* 2004; 19: 2289–97.
28. Bujan L, Sergerie M, Moinard N, Martinek S, Porte L, Massip P, Pasquier C, Daudin M. Decreased semen volume and spermatozoa motility in HIV-1-infected patients under anti-retroviral Treatment. *J Androl* 2007; 28: 329.
29. Van Leeuwen E, De Witt FW, Eeftink Schattenkerk JKM, Reiss P, van der Veen F, Prins JM. Effects of antiretroviral therapy on semen quality. *AIDS* 2008; 22: 637–42.
30. Semprini AE, Vucetich A, Morandi E. Removal of p18 immunoreactive cells from the semen of HTLV-III/LAV seropositive men. *Colloque INSERM* 1987; 154: 4631.
31. Bujan L, Hollander L, Coudert M, Gilling-Smith C, Vucetich A, Guibert J, Vernazza P, Ohl J, Weigel M, Englert Y, Semprini AE. Safety and Efficacy of sperm washing in HIV-1-serodiscordant couples where the male is infected: results from the European CREATH network. *AIDS* 2007, 21: 1909–14.
32. Savasi V, Ferrazzi E, Lanzani C, Oneta M, Parrilla B, Persico T. Safety of sperm washing and ART outcome in 741 HIV-1-serodiscordant couples. *Hum Reprod* 2007; 22: 7772–32.
33. Marcus J, McConnel JJ, Grant RM. HIV Superinfection vs. dual initial infection: what clinicians and patients should know. *Medscape HIV/AIDS* 2005: 11: 33.
34. Smith DM, Richman DD, Little SJ. HIV superinfection. *J Infect Dis* 2005; 192: 438–44.
35. Kupka MS, Franz M, Friese K. Hepatitis, HIV und Kinderwunsch. *Der Gynäkologe* 2007; 1–9.