

Die Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin

Dem Kinderwunsch steht heute wenig im Weg

VON M. S. KUPKA, M. FRANZ, K. FRIESE

Dank der verbesserten Lebenserwartung und Lebensqualität entschieden sich inzwischen viele HIV-infizierte Patienten dazu, ein Kind zu bekommen. In-vitro-Fertilisation und intrazytoplasmatische Spermieninjektion gewährleisten, dass sich der gesunde Partner nicht ansteckt. Einen Überblick über die modernen Möglichkeiten der Reproduktionsmedizin und die Besonderheiten, die bei HIV-Patienten zu beachten sind, bietet der folgende Artikel.

**Priv.-Doz. Dr. med.
Markus S. Kupka**

Klinik und Poliklinik
für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe,
Klinikum der
Universität München

— Bei der Herangehensweise an die Thematik HIV und Kinderwunsch ist eine medizinische und eine bürokratische Ebene voneinander zu trennen. Dabei ist besonders zu betonen, dass nur innerhalb einer interdisziplinären Herangehensweise eine solide und erfolgreiche Behandlung erfolgen kann [21].

Die reproduktionsmedizinische Behandlung HIV-diskordanter Paare wird seit mehreren Jahren im deutschsprachigen Raum diskutiert [1, 7, 15, 32, 35]. Grundlage für die Behandlung ist die gemeinsame Erklärung mehrerer medizinischer Fachgesellschaften, die zur Therapie eines unerfüllten Kinderwunsches bereits 2001 wesentliche Strategien fixiert haben [9].

- Die Amerikanische Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (ASRM) hat in den Jahren 2002 und 2006 Verhaltensmaßregeln für den Umgang mit HIV bei gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch veröffentlicht [10, 13]. Hier wird bezüglich der Konstellation, dass beide Partner betroffen sind, sehr liberal darauf hingewiesen, dass eine Risikoauflärung erfolgen sollte und eine niedrige Viruslast angestrebt werden möge.
- Die Europäische Fachgesellschaft für Reproduktionsmedizin (ESHRE) hat im Jahre 2004 Verhaltensmaßregeln

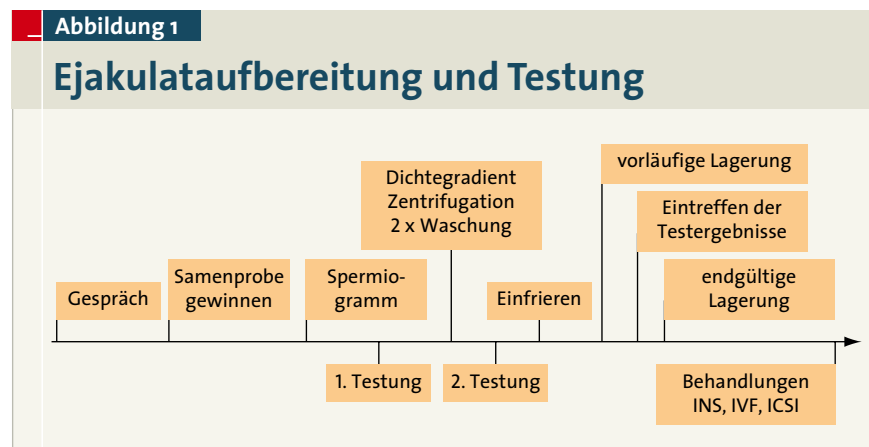
für den Umgang mit HIV bei gleichzeitig bestehendem Kinderwunsch veröffentlicht [6]. Hier wird u.a. darauf hingewiesen, dass derartige Behandlungen nur an speziellen Zentren mit der erforderlichen Möglichkeit der separaten Lagerung von Gameten und Ejakulat durchgeführt werden sollen.

Vertikale Transmission

Hauptproblem bei den reproduktionsmedizinischen Überlegungen ist das Risiko einer Virusübertragung von der Mutter auf das Kind. Dieses beträgt ohne Intervention etwa 20% [30]. 95% der kindlichen Infektionen erfolgen peripartal. Deshalb gilt neben einer risikoadaptierten, antiretroviralen Therapie

in der Schwangerschaft eine neonatale antiretrovirale Prophylaxe, ein Verzicht auf das Stillen und eine primäre Sectio caesarea als Standard zur Senkung des Risikos der maternofetalen Transmission. Durch die Summe der genannten Maßnahmen ist es möglich, das kindliche Infektionsrisiko auf unter 2% zu senken (siehe Beitrag von A. Gengelmaier ab S. 44) [12]. In diesem Zusammenhang ist besonders die HAART zu nennen [33].

Zwar gibt es individuell günstige Konstellationen, bei denen eine deutlich geringere vertikale Transmissionsrate zu erwarten ist, z.B. eine geringe Viruslast im Blut, keine mütterliche Indikation zur antiretroviralen Thera-



pie und das Fehlen geburtshilflicher Risikofaktoren, dennoch ist es nicht möglich, à priori eine kindliche Infektion auszuschließen. In den Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion der Bundesärztekammer [26] wird die Notwendigkeit eines HIV-Tests bzw. eine relative oder absolute Kontraindikation in diesem Fall nicht erwähnt.

In den Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung [25] wird die Notwendigkeit der Testung vorgeschrieben. Weiterhin wird eine relative Kontraindikation zur Durchführung dieser Maßnahmen dann gesehen, wenn „im Einzelfall besonders hohe Risiken für die Entwicklung des Kindes“ bestehen.

Horizontale Transmission

Das HI-Virus kann durch Ejakulat übertragen werden und ist vorwiegend im Seminalplasma und in der Begleitzellfraktion nachweisbar [20]. Dagegen wurde über viele Jahre intensiv die Frage diskutiert, ob Spermien als Virusträger in Frage kommen. Den aktuellen Stand

der Diskussion kann man dahingehend zusammenfassen, dass eine Assoziation von HIV mit reifen, vitalen Spermien zwar nicht mit endgültiger Sicherheit auszuschließen, auf der Basis der neueren bekannten Befunde aber außerordentlich unwahrscheinlich ist [35].

Die Arbeitsgruppe um Mark Sauer aus New York publizierte Ergebnisse aus 55 In-vitro-Fertilisations (IVF)-Zyklen aus den Jahren 1997–2000, in denen ausschließlich Paare mit HIV-infizierten Männern behandelt wurden. Es kam zu 25 Schwangerschaften und 17 Geburten. Statistische Unterschiede in der Anzahl gewonnener Oozyten, der Fertilisierungs- und Transferrate, der 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. Drei Monate nach Geburt waren alle geborenen Kinder HIV-negativ [27].

Aus derselben Arbeitsgruppe wurde ebenfalls ein Kollektiv untersucht, bei dem neben der HIV-Infektion auch eine Hämophilie des Mannes bestand. Hier zeigte sich in 25 Behandlungszyk-

len ähnliche Ergebnisse. Horizontale oder vertikale Transmissionen wurden nicht beobachtet [22]. Ebenfalls aus dieser Arbeitsgruppe wurde über 113 IVF-Zyklen berichtet, die zwischen Juli 1997 und Juli 2002 durchgeführt wurden. Dabei wurde 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 wurde nicht beobachtet [24].

Folgen einer Infektion für die werdende Mutter

Nach dem derzeitigen Kenntnisstand nehmen Schwangerschaft und Geburt keinen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf der HIV-Infektion im frühen Stadium [29]. Umgekehrt scheint die Wahrscheinlichkeit von Schwangerschaftskomplikationen bei HIV-positiven Frauen etwas erhöht, was nicht zuletzt auch unerwünschte Wirkungen antiretroviraler Medikamente zuzuschreiben sein dürfte [18]. Diese sind nach den vorliegenden Daten in der Mehrzahl zwar nicht als teratogen einzustufen, über mögliche Spätfolgen einer intrauterinen Exposition liegen aber noch keine Erkenntnisse vor. Zusammenfassend muss man aber einer HIV-positiven Frau keineswegs strikt von einer Schwangerschaft abraten.

Therapieoptionen

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 in der Regel auch diejenigen, die internistisch-schwerpunktärztlich gut betreut, compliant, nicht drogenabhängig, psychosozial verankert und im Infektionsverlauf stabil sind.

Ein weiteres Problem erwächst aus den Bestimmungen des deutschen

Tabelle 1

Ausschlusskriterien für die reproduktionsmedizinische Behandlung von HIV-diskordanten Paaren

- HIV-Infektion beider Partner
- Partner nicht miteinander verheiratet
- ungeschützter Verkehr 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 \geq B-3 nach der CDC-Klassifikation
- Viruslast $>$ 1000 Kopien/ml
- instabiler CD4-Status in den letzten sechs Monaten
- Resistenzen gegen AZT (Zidovudin) und NVP (Nevirapin)
- Komorbiditäten wie Hepatitis B oder C
- bei der Frau: andere Grunderkrankungen, die gegen die Austragung einer Schwangerschaft sprechen (Malignome, Osteopathien)

Quelle: Universität München

Tabelle 2

Therapeutische Optionen

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

Embryonenschutzgesetzes bzw. deren nach überwiegender Rechtsauffassung praktizierten Auslegung, die lediglich eine Weiterkultivierung von maximal drei befruchteten Eizellen erlaubt. Interpretationsansätze, die zwischen entwicklungsfähigen und nicht entwicklungsfähigen Embryonen unterscheiden, sind nicht Gegenstand dieser Arbeit. Um dennoch eine akzeptable Schwangerschaftsrate von etwa 25% zu erreichen, werden in der Regel zumindest zwei Embryonen transferiert und eine Mehrlingsrate von ca. 20% in Kauf genommen [14]. Mehrlingsschwangerschaften sind mit den typischen geburtshilflichen Risikofaktoren wie vorzeitiger Wehentätigkeit und Frühgeburtlichkeit assoziiert, die bei einer HIV-positiven Patientin das kindliche Infektionsrisiko erhöhen würden. Ein single-embryo-Transfer (sET) könnte dieses Problem zwar vermeiden, lässt aber unter den deutschen Rahmenbedingungen nur eine Schwangerschaftsrate von ca. 15% erwarten [14].

Generell sollten Zentren, die reproduktionsmedizinische Behandlungen bei HIV-diskordanten Paaren anbieten, eine Klausel in der entsprechenden Haftpflichtversicherung haben und ein Votum der lokalen Ethikkommission einholen. Hier wird exemplarisch das

Votum der Universität München wiedergegeben (siehe Tab. 1).

Prinzipiell ist bei der Infektion des Partners sowohl bei Hepatitis als auch bei HIV die Spendersamenbehandlung (donogenes Ejakulat) möglich.

Mann HIV-positiv/Frau HIV-negativ

Ist der Mann HIV-infiziert, können Verfahren der assistierten Reproduktion mit aufbereiteten, virusfreien Spermien das Infektionsrisiko für die Partnerin minimieren. Seit 1991 werden auch in Deutschland entsprechende Behandlungsprogramme angeboten, die an wenigen Zentren lokalisiert sind [36].

Ist der Mann HIV-positiv, ist der Infektionsschutz der gesunden Partnerin zu beachten. Allerdings bedarf es in der Regel der Verfahren der assistierten Reproduktion, um eine Schwangerschaft herbeizuführen. Aus den vergangenen zehn Jahren werden mindestens 235 Therapiezyklen an 93 HIV-diskordante Paaren überblickt. Diese führten zu 46 Schwangerschaften und 37 Geburten, ohne dass eine Infektion von Mutter oder Kind eingetreten wäre [34].

Die Frage nach einer zuverlässigen Aufarbeitung der Ejakulatproben HIV-positiver Männer wurde von mehreren Arbeitsgruppen diskutiert. Garrido beschreibt eine Rate von 12% positiver

Proben nach Aufarbeitung [8]. Marina beschreibt eine Quote von über 5% [16]. An der Universitätsfrauenklinik Mannheim wird ein Aufarbeitungskonzept realisiert, das nach Aufbereitung mindestens 3% der Proben als viral kontaminiert beschreibt [36]. Hierbei ist eine niedrige Viruslast im Serum nicht immer gleichbedeutend mit einer niedrigen Wahrscheinlichkeit, einen Virusnachweis im Ejakulat führen zu können.

Um die Testergebnisse vor der Nutzung zu einer reproduktionsmedizinischen Behandlung vorliegen zu haben, wird eine Kryokonservierung der Proben durchgeführt. Danach scheint das Risiko einer Infektion der Frau „rein hypothetisch und nicht mehr bezifferbar“ zu sein [35].

Bei diesem Verfahren können vitale, motile Spermien durch standardisierte Aufbereitungstechniken isoliert werden. Zunächst werden durch Dichtegradientenzentrifugation die Spermien vom Seminalplasma und der Begleitzellfraktion abgetrennt. Nach zwei Waschschrritten wird das spermienhaltige Pellet vorsichtig mit Kulturmedium überschichtet und bei 37°C inkubiert. In dieser Zeit reichern sich die motilen Spermien in der oberen Grenzschicht an. Um eine Kontamination mit Viruspartikeln mit größtmöglicher Sicherheit auszuschließen, wird anschließend ein Aliquot der aufbereiteten Probe mit hochsensitiven Tests auf HIV-Nukleinsäure (untere Nachweisgrenze 10 Kopien/ml) untersucht. Bis das Testergebnis vorliegt, ist eine Kryokonservierung der aufbereiteten Spermien erforderlich.

Das Konzept Spermengewinnung -> hochsensitive PCR-Testung -> Spermienaufbereitung -> hochsensitive PCR-Testung -> Kryokonservierung -> assistierte Reproduktion gilt heute in Deutschland als Standard [34].

Es ist zu beachten, dass für die beiden Lagerungszeitpunkte separate Behälter erforderlich sind, um eine Kontamination mit Proben anderer Paare zu vermeiden. Weiterhin ist die hochsensitive Testung der Ejakulatproben nur in Laboren mit entsprechender Erfahrung möglich.

Aus der Mailänder Arbeitsgruppe berichtete Savasi kürzlich von 741 HIV-diskordanten Paare (Mann positiv, Frau negativ), bei denen 581 Inseminationsbehandlungen durchgeführt wurden [28]. Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus wurde mit 19% angegeben. Die kumulative Schwangerschaftsrate wurde mit 78% angegeben. Die Mehrlingsrate betrug 4%. 160 Paare erhielten eine IVF/ICSI-Therapie. Die Schwangerschaftsrate pro Zyklus wurde mit 22% angegeben. Die Mehrlingsrate betrug 10%. Es wurde von keiner horizontalen Transmission berichtet.

Der Gewinn an Sicherheit gegenüber einer ungetesteten Probe führt in vielen

Fällen dazu, dass der Kinderwunsch nur noch durch In-vitro-Fertilisation (IVF) oder intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) mit Embryotransfer zu realisieren ist. Dies liegt einerseits daran, dass HIV-infizierte Männer gegenüber gesunden Kontrollpersonen häufiger eine Qualitätseinschränkung der Ejakulatparameter aufweisen, die wahrscheinlich auf mitochondriale Toxizität der antiretroviralen Medikamente zurückzuführen ist.

Andererseits ist nach dem Auftauen der zuvor kryokonservierten Proben die Motilität und die Spermiedichte nach der zweistufigen Aufbereitung in der Regel geringer als nach einer Standardaufbereitung. Diese Reduktion der Spermioigrammparameter lässt in der Regel eine einfache intrauterine Insemination nicht mehr aussichtsreich erscheinen [11, 17].

Augusto Semprini aus Mailand berichtet über eine große Patientengruppe, bei der auch ohne Kryokonservierung, lediglich nach Ejakulataufarbeitung behandelt wird [31]: In einer Datensammlung zur Inseminationstherapie (Conrad study) konnte er im Zeitraum 2000–2005 bei 79 Frauen lediglich eine HIV-Infektion nachweisen.

Es wurde durch ihn ebenfalls ein Register für alle Arten der reproduktionsmedizinischen Behandlungen bei HIV-infizierten Patienten ins Leben gerufen, an dem sich momentan 17 Zentren aus neun europäischen Ländern beteiligen (CREAThE registry).

Besonders aufgrund der italienischen Erfahrungen ist die Aufbereitung, Testung und Kryokonservierung das in Deutschland bevorzugte Therapieverfahren. Selbst bei der intrazytoplasmatischen Injektion (ICSI) mit aufbereiteten, negativ getesteten, kryokonservierten Spermien ist eine Infektionsübertragung nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen. Nach aktuellem Stand der Wissenschaft stellt diese Behandlungsform aber derzeit den risikoärmsten Weg zur Erfüllung des bestehenden Kinderwunsches dar.

Neben der Infektionsproblematik können noch weitere fertilitätsrelevante Faktoren bei einem Paar vorlie-

gen [2]. So ist das Alter der Frau auch hier eine häufige Zusatzindikation zur Durchführung einer IVF/ICSI-Therapie. So berichtet Pena von einer Serie von Eizellspende-Behandlungen bei Paaren mit HIV-positivem Partner [23]. Eine Transmission wurde nicht berichtet. Die Eizellspende ist in Deutschland nicht erlaubt.

Mann HIV-negativ/Frau HIV-positiv

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. Sofern keine Fertilitätshindernisse vorliegen, ist durch Selbstinsemination eine Konzeption ohne reproduktionsmedizinische Intervention möglich. Hier wird in der Regel ein konvertiertes Kondom benutzt. Intensivere Therapien sind in der Einzelfallentscheidung zu diskutieren und hängen u.a. auch vom Votum der lokalen Ethikkommission ab.

Mann HIV-positiv/Frau HIV-positiv

Sind beide Partner HIV-infiziert, sollte nach den Empfehlungen der Deutschen AIDS-Gesellschaft keine reproduktionsmedizinische Behandlung erfolgen. Eine fertilitätsrelevante, diagnostische Abklärung ist jedoch möglich.

Literatur unter www.mmw.de

Für die Verfasser:

Priv.-Doz. Dr. med. Markus S. Kupka
Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München – Innenstadt
Maistraße 11, D-80337 München
Internet: www.ivf-maistrasse.de
E-Mail: kupka@lmu.de

Koautoren:

Dr. med. Maximilian Franz
Prof. Dr. med. Klaus Friese

Zentren
Ludwig-Maximilians-Universität, Frauenklinik Innenstadt Maistr. 11, 80337 München www.ivf-maistrasse.de
Fertility Center Berlin Spandauer Damm 130, 14050 Berlin www.fertilitycenter-berlin.de
Universitäts-Frauenklinik Klinikum Mannheim gGmbH Theodor-Kutzer-Ufer 1-3, 68167 Mannheim www.klinikum-mannheim.de/frauenklinik
Praxisklinik für Fertilität Kronenstr. 55-58, 10117 Berlin www.ivf-praxisklinik.de
Heinrich-Heine-Universität, Universitätsfrauenklinik Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf www.unikid.de
Université Louis Pasteur Strasbourg, Centre d'AMP de Strasbourg, Service de Gynecologie-Obstetrique, CMCO-SIHCUS 19 rue Louis Pasteur, BP 120, 67303 Schiltigheim, Frankreich www.sihcus-cmco.fr
Département de Gynécologie-Obstétrique, Hôpital Erasme Université Libre de Bruxelles 808 Lennik, 1070 Brüssel, Belgien www.ulb.ac.be
L' Ospedale Luigi Sacco Via G.B. Grassi 74, 20157 Mailand www.hsacco.it

Keywords
HIV and the wish for a child reproductive medicine – in-vitro fertilisation – intracytoplasmatic sperm injection