

**Die nachstehenden Empfehlungen wurden verabschiedet von**

der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG e.V.)

der Österreichischen AIDS-Gesellschaft (ÖAG)

sowie

der Arzneimittelkommission der Bundesärztekammer

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 AIDS-Hilfe (DAH)

des KIS - Kuratorium für Immunschwäche e.V.

des Vereins All Around AIDS e.V.

des Robert-Koch-Institutes (RKI)

An der Formulierung mitgewirkt haben als Vertreter der genannten Gesellschaften und Institutionen:

M. Bals-Pratsch, Lübeck, M. Beichert, Mannheim, N.H. Brockmeyer, Bochum,

B. Buchholz, Mannheim, K. Diedrich, Lübeck, H.W. Doerr, Frankfurt, W. Eberbach, Erfurt,

C. Egarter, Wien, K. Friese, Rostock, J. Gölz, Berlin, I. Grosch-Wörner, Berlin, L. Gürtler,

Greifswald, H. Jäger, München, C. Keck, Freiburg, H. Kentenich, Berlin, G. Kindermann,

München, H. Knechten, Aachen, H. Kremer, Dortmund, D.H. Krüger, Berlin, Loner, Wien,

U. Marcus, Berlin, Mayer, Wien, A. Obruca, Wien, T. Rabe, Heidelberg, R. Ratzel,

München, H. Salzer, Wien, A. Schäfer, Berlin, B. Schmied, Wien, U. Sonnenberg-Schwan,

München, M. Thaele, Saarbrücken, M. Weigel, Mannheim, G. Weiler, Berlin

## **Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch**

M. Weigel, H. Kremer, U. Sonnenberg-Schwan, J. Gölz, L. Gürtler, H.W. Doerr,  
N. H.Brockmeyer

In Deutschland sind derzeit mehr als 50.000 Menschen mit HIV-Infektionen registriert, mehr als 20 % sind Frauen (Robert-Koch-Institut 1999). Die verbesserten Therapiemöglichkeiten haben in den letzten Jahren die Lebenserwartung HIV-Infizierter deutlich erhöht und damit auch schon verloren geglaubte Lebensperspektiven wieder eröffnet. Da 75 % der Infizierten zwischen 20 und 40 Jahre alt sind, kann dazu auch der Wunsch nach einem eigenen Kind gehören. Dessen Realisierung steht zunächst das Infektionsrisiko für die gesunde Partnerin bzw. den gesunden Partner und für das "Wunschkind" entgegen. Paare, die mit diesem Dilemma zwischen ungewollter Kinderlosigkeit und risikobehafteter Konzeption verantwortungsbewusst umgehen wollen, haben deshalb Bedarf an ärztlicher und psychosozialer Beratung und Behandlungsangeboten.

Da diese Aufgabe nur interdisziplinär zu lösen ist, haben Vertreter der genannten Fachgesellschaften die nachfolgend aufgeführten Empfehlungen zur ärztlichen Diagnostik und Behandlung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch erarbeitet. Diese sollen der in den letzten Jahren geänderten Realität der HIV-Infektion Rechnung tragen und den beteiligten Ärzt(inn)en als medizinische und forensische Entscheidungshilfe dienen.

### 1. Vorbemerkungen

Unseren Rat suchen insbesondere diejenigen Paare, die verantwortungsbewusst mit der HIV-Infektion umgehen und nicht auf ungeschützten Geschlechtsverkehr ausweichen wollen. Langjährige Erfahrungen in der Betreuung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch verdeutlichen die Notwendigkeit einer vorausgehenden psychosozialen Beratung, in die selbstverständlich beide Partner einzubeziehen sind. Dabei sollten Lebensplanung und Zukunftsperspektiven (Lebenserwartung) des Paares ebenso erörtert werden wie die Bedeutung des Kinderwunsches für beide Partner, die soziale und materielle Situation. Nach eingehender Beratung entscheidet sich bis zu ein Drittel der Paare selbst bei medizinischer Durchführbarkeit gegen eine Realisierung des Kinderwunsches und sucht nach alternativen Lebensperspektiven. Letztlich kann eine psychosoziale Begleitung die Überwindung belastender Konfliktlagen erleichtern, die sich aus einer medizinischen Undurchführbarkeit einer Behandlung oder aus fehlgeschlagenen Behandlungsversuchen ergeben können. In präventiver Hinsicht ist zu beachten, dass unbearbeitete Enttäuschung und Frustration über Misserfolge Paare veranlassen können,

auf ungeschützten Geschlechtsverkehr auszuweichen (Sonnenberg-Schwan U, Jäger H 1997).

Eine wesentliche Voraussetzung für eine ärztliche Unterstützung bei Kinderwunsch ist die Compliancefähigkeit des Paares. Wenn diese durch psychiatrische Co-Morbidität, Substanzabhängigkeit, ungünstiges soziales Umfeld oder mangelndes Verständnis für medizinische oder prophylaktische (u.a. konstanter Kondomgebrauch!) Maßnahmen gemindert erscheint, sollte die begleitende Beratung intensiviert werden, ggf. unter Hinzuziehung nichtärztlicher Beratungsangebote der Selbsthilfe und eine Behandlung kritisch geprüft werden. Gleiches gilt für fortgeschrittene Stadien der HIV-Infektion entsprechend B3 oder C nach der CDC-Klassifikation. Grundsätzlich ergeben sich aus dem Kinderwunsch HIV-diskordanter Paare zwei Konstellationen mit unterschiedlicher Problematik:

- Ist der Mann HIV-infiziert, muss alleine der Infektionsschutz der gesunden Partnerin berücksichtigt werden.
- Ist die Frau HIV-infiziert, müssen neben dem Infektionsschutz des gesunden Partners auch das Infektionsrisiko des Kindes sowie mögliche Interaktionen von Schwangerschaft und HIV-Infektion berücksichtigt werden.

## 2. Diagnostik und Therapie bei der HIV-Infektion der Frau

Aus den bislang vorliegenden Studien gibt es keine Ergebnisse, dass Schwangerschaft und Geburt den Verlauf einer nicht fortgeschrittenen HIV-Infektion ungünstig beeinflussen. Andererseits scheint aber die Infektion die Wahrscheinlichkeit für Komplikationen in der Schwangerschaft zu erhöhen (Schäfer A 1999).

Die Wahrscheinlichkeit einer Virusübertragung von der Mutter auf das Kind beträgt ohne Intervention etwa 15 bis 20 %. Grundsätzlich scheint zu jedem Zeitpunkt der Schwangerschaft ein Übertritt von Viren aus dem Blutstrom in den Trophoblasten bzw. die Plazenta möglich. Nach den heute vorliegenden Daten scheint aber insbesondere der Geburtsverlauf das fetale Infektionsrisiko zu definieren, welches durch vorzeitige Wehentätigkeit, Frühgeburtlichkeit, vorzeitigen Blasensprung, Amnioninfektionen und durch eine vaginale Geburt gesteigert wird.

Deshalb nennen die derzeitigen Empfehlungen neben einer antiretroviralen Therapie während der Schwangerschaft, einer neonatalen antiretroviralen Prophylaxe und dem Verzicht auf Stillen auch eine elektive Sectio caesarea unter Schonung der Amnionmembran als Standard zur Senkung des materno-fetalen Transmissionsrisikos (Guidelines 1999). Durch die Summe der genannten Maßnahmen lässt sich das fetale Infektionsrisiko auf unter 2 % senken (Mandelbrot et al. 1998, The International Perinatal HIV Group 1999).

Das individuelle Transmissionsrisiko lässt sich derzeit nicht exakt definieren. So kann im Verlauf einer HIV-Infektion jederzeit die Virusproduktion gesteigert werden. Auch das Auftreten geburtshilflicher Risikofaktoren im Verlauf einer Schwangerschaft ist nicht prognostizierbar. Ein wesentlicher Prädiktor für das Übertragungsrisiko scheint aber die Viruslast im Blut bzw. Vaginalsekret zu sein (Mofenson et al. 1999, Garcia et al. 1999). Als günstige Voraussetzungen für ein geringes materno-fetales Transmissionsrisiko gelten:

- eine geringe Viruslast – möglichst unter 1000 Kopien/ml – sowie eine stabile CD4-Zellzahl in den letzten 6 Monaten
- verbleibende antiretrovirale Therapieoptionen, keine Resistenz gegen AZT und NVP
- keine somatische Co-Morbidität wie chronische HBV- und HCV-Infektionen, Diabetes mellitus, Anfallsleiden
- keine präexistenten gynäkologisch-geburtshilflichen Risiken.

Die fundierte Erfassung und Gewichtung der genannten Faktoren bildet die medizinische Basis, ob dem Paar zur Realisierung des Kinderwunsches geraten werden kann bzw. ob dieser wegen einer vorübergehenden Risikoerhöhung aufgeschoben werden sollte oder gänzlich abgeraten werden muß. Entscheidet sich das Paar nach eingehender Beratung den Kinderwunsch zu verfolgen, ist frühzeitig die Fertilitätsabklärung und infektiologische Diagnostik beider Partner indiziert (siehe Tabelle). Dadurch sollen infektiöse Risiken für die HIV-Infizierte – bei Eintritt einer Schwangerschaft auch für das Ungeborene – gemindert und bestehende Fertilitätshindernisse aufgedeckt werden. Sind letztere ausgeschlossen, sollte das Paar über die Möglichkeit der Selbstinsemination unterrichtet werden. Hierzu kann zum Ovulationszeitpunkt das spermizidfreie Kondom nach dem Geschlechtsverkehr umgekehrt in die Vagina eingeführt werden oder das Ejakulat nach Masturbation mit einer Spritze oder einer Portiokappe vaginal appliziert werden. Bei gleichzeitigem Schutz des gesunden Partners kann dadurch die Konzeption in der Privatsphäre des Paares belassen werden (Sonnenberg-Schwan U 1999).

Die Empfehlung und Durchführung reproduktionsmedizinischer Interventionen bedarf einer differenzierten und individuellen Beurteilung. Beratung und Aufklärung des Paares über die medizinischen Aspekte sowie Maßnahmen, die lediglich einen physiologischen Zustand wieder herstellen, z.B. bei Anovulation oder Tubenfaktorstörung oder bei einer früher durchgeführten Sterilisation sind als vertretbar anzusehen. Eine ovarielle Stimulation bedarf allerdings einer qualifizierten Überwachung mit dem Ziel einer Monoovulation, da Mehrlingsschwangerschaften ein erhöhtes Risiko für eine materno-fetale Transmission bergen können. Wesentlich kritischer sind aber Verfahren der assistierten Reproduktion zu beurteilen:

Ein ausdrücklicher Rechtssatz, nach dem HIV-diskordanten Paaren die Realisierung ihres Kinderwunsches zu versagen ist, existiert nicht. Die juristische Bewertung kann nicht einheitlich für alle Fälle erfolgen, sondern muss angesichts der erläuterten Risiken differenzieren. Bei HIV-infizierten Frauen ist das Transmissionsrisiko auf das Kind zwar bei Einhaltung der oben genannten Empfehlungen gering, aber immer noch von einer Größenordnung, die nicht als lediglich "theoretisch" bezeichnet werden kann. Eine aktive ärztliche Intervention im Sinne einer Förderung des Befruchtungsvorgangs ist jedenfalls dann mit Vorbehalt zu versehen, soweit man mit den Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion das Kindeswohl in den Vordergrund stellt. Ob sich aus dem verbleibenden Infektionsrisiko erfolgreich sogar Regressansprüche eines infizierten Kindes ergeben können, wird zur Zeit juristisch kontrovers diskutiert (Eberbach W 1999). In jedem Falle ist die eingehende Aufklärung darüber, daß es trotz Einhaltung aller Sorgfalt zur Infektion des Kindes kommen kann, ebenso eindeutig und lückenlos zu dokumentieren, wie sämtliche Diagnose- und Behandlungsmaßnahmen. Zudem sollte vor Durchführung derartiger aktiver Interventionen ein Votum der örtlich zuständigen Ethik-Kommission eingeholt werden.

### 3. Diagnostik und Therapie bei HIV-Infektion der Mannes

Natives Ejakulat besteht im wesentlichen aus drei Fraktionen, Spermien, Seminalplasma und nukleären Begleitzellen, also Vorläuferzellen der Spermio-genese und Leukozyten. HI-Viren bzw. deren Progenom können zwar im Seminalplasma sowie in der Begleitzellfraktion und auch vereinzelt an immobilen Spermien nachweisbar sein. Vitale, motile Spermien kommen dagegen als Virusträger nicht in Betracht (Übersicht bei Weigel M et al. 1999).

Bewegliche Spermien können durch standardisierte Aufbereitungstechniken isoliert werden (Anderson et al. 1992, Semprini et al. 1992): Zunächst werden durch Dichtegradientenzentrifugation (Sil Select, Ficoll, Percoll (40/80), 35 min bei 350g) die Spermien im Pellet vom Seminalplasma und der Begleitzellfraktion abgetrennt. Nach zwei Waschschriften, bei denen das Pellet jeweils in frischem Kulturmedium resuspendiert und erneut zentrifugiert wird (10 min bei 350g), wird das Pellet abschließend vorsichtig mit Kulturmedium überschichtet und die Probe für 30 bis 60 Minuten bei 37°C inkubiert. In dieser Zeit reichern sich die motilen Spermien in der oberen Grenzschicht an. Um eine Kontamination mit viralen Partikeln mit größtmöglicher Sicherheit ausschließen zu können, sollte anschließend ein Aliquot der aufbereiteten Probe mittels z.Z. sensitivstem Test auf HIV-Nukleinsäure untersucht werden. Eventuell enthaltenes virales Genom bzw. Progenom wird isoliert und dann mittels Nukleinsäurenachweis (PCR, NASBA o.ä.) amplifiziert und detektiert. Unabhängig von der Virusmenge ist jede kontaminierte Probe

zu verwerfen. Bis zum Vorliegen des Testergebnisses ist in der Regel eine Tiefgefrierkonservierung der aufbereiteten Spermienprobe unumgänglich.

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 (IUI) und die extrakorporale Befruchtung mittels konventioneller in-vitro Fertilisation (IVF) bzw. intracytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) mit nachfolgendem Embryotransfer. Die Wahl der Methode richtet sich nach den Befunden der gynäkologischen und andrologischen Paardiagnostik sowie den Wünschen des Paares (siehe Tabelle). Diese Verfahren müssen entsprechend den Richtlinien der Bundesärztekammer (Bundesärztekammer 1998) durchgeführt werden, die in der z.Z. gültigen Fassung die Eheschließung voraussetzen. Ausnahmen hiervon bedürfen der Zustimmung der ständigen Ethikkommission der zuständigen Landesärztekammern. Abweichend hiervon ist in einigen Bundesländern die Behandlung von nicht verheirateten Paaren (in stabiler Partnerschaft) ohne Anrufen der Ethikkommission möglich z.B. Berlin. Beide Partner sollten in geeigneter Form darüber aufgeklärt werden, dass letztlich auch mit aufwendigsten Aufbereitungstechniken und Testverfahren die Möglichkeit einer Virusübertragung auf die gesunde Partnerin – und dadurch auch auf das erwünschte Kind – nicht mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Im Gegensatz zur Infektionsgefahr eines ungeschützten Geschlechtsverkehrs, die mit 0,5 bis 1 % angenommen wird (Royce et al. 1997), ist dieses Restrisiko aber rein hypothetisch und nicht mehr bezifferbar. Insofern wird man bei Beachtung der dargestellten Vorgehensweise sowie deren lückenloser Dokumentation keine haftungsrechtlichen Einwände gegen eine reproduktionsmedizinische Behandlung bei HIV-Infektion des

(Ehe-)Mannes erheben können (Eberbach W 1999).

Grundsätzlich sollten alle Patientinnen, die sich einem der genannten Therapieverfahren unterzogen haben – ebenso wie die geborenen Kinder – infektiologisch nachuntersucht werden.

#### 4. Zusammenfassung und Ausblick

Die Beratung und Betreuung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch ist eine interdisziplinäre Aufgabe auf der Basis einer umfassenden Diagnostik. Bei HIV-Infektion des (Ehe-)Mannes kann durch Verfahren der assistierten Reproduktion der Kinderwunsch mit allenfalls hypothetischem Restrisiko einer Infektion für die gesunde Partnerin realisiert werden. 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 materno-fetalen Transmission und der angesprochenen haftungsrechtlichen Überlegungen nur im Einzelfall entschieden werden. Selbstverständlich müssen diese Einschätzungen an künftige Entwicklungen angepasst werden.

## 5. Literatur

1. Anderson DJ, Politch JA, Oneta M et al.: Efficacy of conventional semen processing techniques in separation of motile sperm from HIV-1 and HIV-1 host cells 48<sup>th</sup> Annual Meeting American Fertility Society. New Orleans 1992 (abstr.).
2. German-Austrian Guidelines for HIV-therapy during pregnancy. Eur J Med Res, 1999; 4: 35-42.
3. Bundesärztekammer: Richtlinien zur Durchführung der assistierten Reproduktion. Dt Ärzteblatt 1998; 95: A3167-3171.
4. Eberbach W.: Ethische und rechtliche Fragestellungen der HIV-Erkrankung. In: Jäger H (Hrsg.) Mit AIDS leben. Prävention, Therapie, Behandlungsalternativen, psychosoziale Aspekte. Landsberg/Lech: ecomed-Verlag 1999; 369-374.
5. Garcia PM, Kalish LA, Pitt J et al.: Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. N Engl J Med 1999; 341: 394-402.
6. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A et al.: Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudineprophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. JAMA 1998; 280: 55-60.
7. Mofenson LM, Lambert JS, Stiehler ER, et al.: Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team. N Engl J Med 1999; 341: 385-393.
8. Robert-Koch-Institut: AIDS/HIV Halbjahresbericht I/99. Robert-Koch-Institut, AIDS-Zentrum, Berlin 1999.
9. Royce RA, Sena A, Cates W Jr, Cohen MS: Sexual transmission of HIV. N Engl J Med 1997; 336: 1072-1078.
10. Schäfer A: HIV in Gynäkologie und Geburtshilfe. Gynäkologe 1999; 32: 540-51.
11. Semprini AE, Levi-Setti P, Bozzo, M et al.: Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive partners. Lancet 1992; 340: 1317-1319.
12. Sonnenberg-Schwan U, Jäger H: HIV-Infektion, Kinderwunsch und Elternschaft – psychosoziale Aspekte. In: Jäger H (ed) AIDS: Neue Perspektiven.

Therapeutische Erwartungen. Die Realität 1997. Landsberg/Lech: ecomed 1997; 396-391.

13. Sonnenberg-Schwan U: Der Kinderwunsch HIV-positiver Frauen und Möglichkeiten zur Verwirklichung. In: Jäger H (Hrsg.): Mit AIDS leben. Prävention, Therapie, Behandlungsalternativen, psychosoziale Aspekte. Landsberg/Lech: ecomed 1999; 304-12.
14. The International Perinatal HIV Group: The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med 1999; 340: 977-87.
15. Weigel M, Beichert M, Melchert F: Assistierte Reproduktion bei HIV-Infektion des Ehepartners – Von der Kontraindikation zur Indikation? Reproduktionsmedizin 1999; 15: 410-418.

Tabelle: Basisdiagnostik beider Partner bei HIV-Diskordanz

Anamnese	Medizinische und psychosoziale Vorgeschichte
Gynäkologische Diagnostik	Palpation, Sonographie, Tubenfaktorprüfung (möglichst HSK)
	Basaltemperaturkurve, ggf. endokrinologische Diagnostik
	Zervixabstriche (Zytologie, pathogene Keime)
	Serologie (Röteln, Toxoplasmose, TPHA, CMV, HBV, HCV)
HIV-spezifische/allgemein-Medizinische Diagnostik	HIV-assoziierte Symptome und Begleiterkrankungen
	Blutglukose, GOT, GPT, GT, Blutbild
	Ultrasensitive HIV-PCR, CD4/CD8-Zellen
	HIV-Antikörpertest des seronegativen Partners
Andrologische Diagnostik	Spermiogramm, Ejakulatkultur
	Serologie (HBV, HCV)
	Chlamydien-PCR im Urin