

HIV und Kinderwunsch – ausgeschlossen ?!



Einleitung:

- Ca. 42000 Menschen in Deutschland sind mit HIV infiziert
- 75% der HIV-Infizierten sind im fortpflanzungsfähigen Alter
- Für HIV-Infizierte erschien diese Zukunftsperspektive zunächst unwiederbringlich verloren
- In den letzten 10-15 Jahren wurde durch Verbesserung der antiretroviralen Therapie nicht nur die Lebenserwartung, sondern auch die Lebensqualität der HIV-Infizierten entscheidend verbessert
- **Bei stabilem Infektionsverlauf kommt immer häufiger Kinderwunsch auf**



Einleitung:

HIV-diskordante Konstellationen:

- Mann infiziert – Frau nicht infiziert
- Frau infiziert – Mann nicht infiziert



Einleitung:

- Mann infiziert – Frau nicht infiziert
 - Bei ungeschütztem Geschlechtsverkehr Risiko der Infektion der Partnerin
 - Risiko der Infektion auch bei Verwendung von homologem Sperma gegeben
 - Eventuelle Transmission von HIV auf das Kind in utero
- Frau infiziert – Mann nicht infiziert
 - Möglichkeit der “Selbstinsemination” gegeben, dadurch kein Infektionsrisiko
 - Risiko der Transmission auf das Kind während Schwangerschaft und Geburt: <2%



Frau infiziert – Mann nicht infiziert

Exkurs Geburtshilfe



Frau infiziert – Mann nicht infiziert

Exkurs Geburtshilfe:

- Ca. 9500 (5.000-10.000) HIV pos. ♀
- Ca. 20-25% der HIV Infizierten sind ♀
- Ca. 400-450 ED/Jahr
- Ø Alter: 33Jahre bei ED
- 60-65% ♀ aus Endemiegebieten, 9% Drogenabusus
- Infektionsweg zumeist heterosexuell

- Ca. 250-300 SS b. HIV/Jahr
- Ca. ¼ aller ED in der SS
- Ca. 50-100 SS/Jahr HIV Positivität nicht bekannt



Frau infiziert – Mann nicht infiziert Exkurs Geburtshilfe:

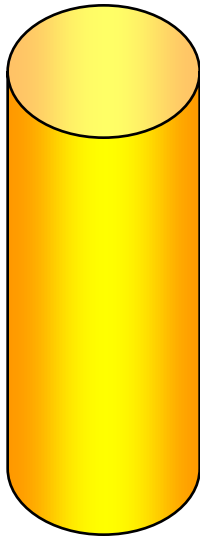
- 1994 ACTG Studie:
 - vT 25,5% - 8,3% unter AZT
- vT in der BRD 15-20% - **1,63%** an HIV-Schwerpunktzentren bei interdisziplinärer Betreuung



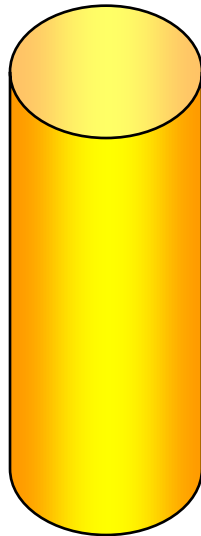
Frau infiziert – Mann nicht infiziert

Exkurs Geburtshilfe:

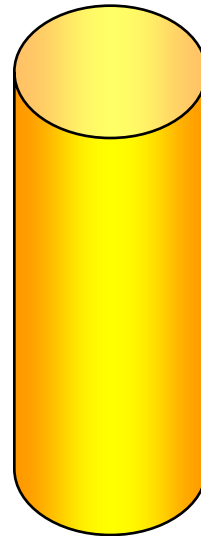
4 Säulen der Therapie



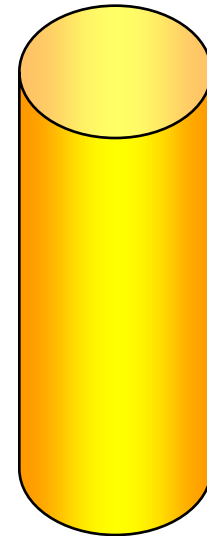
ART der Mutter



Sectio caesarea



Stillverzicht



ART des NG



Frau infiziert – Mann nicht infiziert Exkurs Geburtshilfe – ART der Mutter:

Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin oder Nelfinavir

(VL zw.10.000-50.000, CD4:< 250/ μ l, CD4:250-400/ μ l und HIV RNA 50.000 Kopien/ml oder ab 32+0 SSW)

Mehrlingsschwangerschaft ab 29+0 SSW

Vorzeitige Wehen (\pm 34+0 SSW)

Vorzeitiger Blasensprung (\pm 28+0SSW)

Proteasehemmer (Amprenavir)

Nukleosidanaloga (Zidovudin, Lamivudin)

Monitoring alle vier Wochen



Frau infiziert – Mann nicht infiziert Exkurs Geburtshilfe – ART der Mutter:

Erwünscht ist die primäre blutarme Sectio caesarea am wehenlosen Uterus von einem erfahrenen Operateur zwischen 37+0 und 37+6 SSW

Ausnahmen:

Fortgeschrittene Geburt & Muttermundseröffnung

VBS > 4h

VL < Nachweisgrenze & HAART

(Cave: HIV im Vaginalsekret / MBU, KSE, Vacuum, Forceps,)



Frau infiziert – Mann nicht infiziert

Exkurs Geburtshilfe – ART des Kindes:

I. Zidovudine über 2 Wochen p. o. (i. v.)

(kein erhöhtes Risiko)

II. Zidovudine über 6 Wochen

(vW, 33+0 - 36+0 SSW, < 4 Wochen ART der Mutter)

III. Zidovudine, Lamivudine, Nevirapine über 6 Wo

(VBS, AIS, <33+0 SSW, VL-Anstieg, Schnittverletzung des NG, Absaugen von blutigem Fruchtwasser)



Frau infiziert – Mann nicht infiziert Exkurs Geburtshilfe – Düsseldorfer Zahlen:

- 118 Mutter-Kind Paare (1998-2004)
 - 49 intern entbunden
 - 69 extern entbunden*
- * Arnsberg (n = 1), Berlin (n = 2), Bonn (n = 1), Datteln (n = 1), Dinslaken (n = 1), Dortmund (n = 12), Dresden (n = 1), Duisburg (n = 6), Düsseldorf (n = 6), Essen (n = 2), Hamm (n = 5), Hüsten (n = 1), Köln (n = 5), Krefeld (n = 3), Langenfeld (n = 1), Moers (n = 2), Mönchengladbach (n = 3), Münster (n = 2), Neuss (n = 2), Paderborn (n = 1), Rheinhausen (n = 1), Solingen (n = 4), Wesel (n = 1), Wuppertal (n = 4) sowie Thailand (n = 1)



Frau infiziert – Mann nicht infiziert

Exkurs Geburtshilfe – Düsseldorfer Zahlen:

	Transmissionsprophylaxe		
	komplett	inkomplett	keine
HIV-Resultat negativ	90	8	7
HIV-Resultat positiv	2	1	9
Transmissionsrate	2,2 %	11,1 %	56,3 %



Frau infiziert – Mann nicht infiziert Exkurs Geburtshilfe – Düsseldorfer Zahlen:

Restrisiko bleibt!



Mann infiziert – Frau nicht infiziert:

- Obwohl das Risiko der Transmission bekannt ist, wird bei manifestem Kinderwunsch dennoch ungeschützter Geschlechtsverkehr praktiziert
- Infektion der Partnerin wird hierbei billigend in Kauf genommen
- Daher wurde 1991 ein Beratungs- und Behandlungskonzept für HIV-diskordante Paare entwickelt, bei denen der Mann infiziert, die Frau aber seronegativ ist
- Ziel: Herbeiführung einer Schwangerschaft unter keinem oder minimalem Infektionsrisiko der Mutter und Geburt eines nicht HIV-infizierten Kindes



Bei der Konstellation

Mann infiziert – Frau nicht infiziert

kann durch entsprechende reproduktionsmedizinische
Behandlung eine Schwangerschaft herbeigeführt werden,
ohne dass es hierbei zu einer Übertragung des HI-Virus
auf Mutter und Kind kommt



Mann infiziert – Frau nicht infiziert:

- Da durch ungeschützten Geschlechtsverkehr HIV übertragen werden kann, ist klar, dass Nativsperma HIV enthält
- Nativsperma besteht aus:



Seminalplasma (>90%)

Spermatozoen (<10%)

Leukozyten



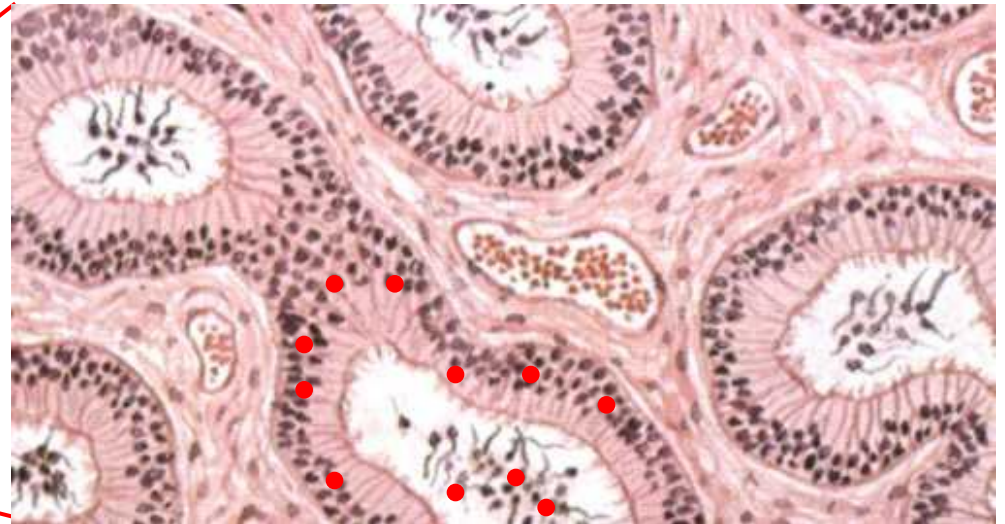
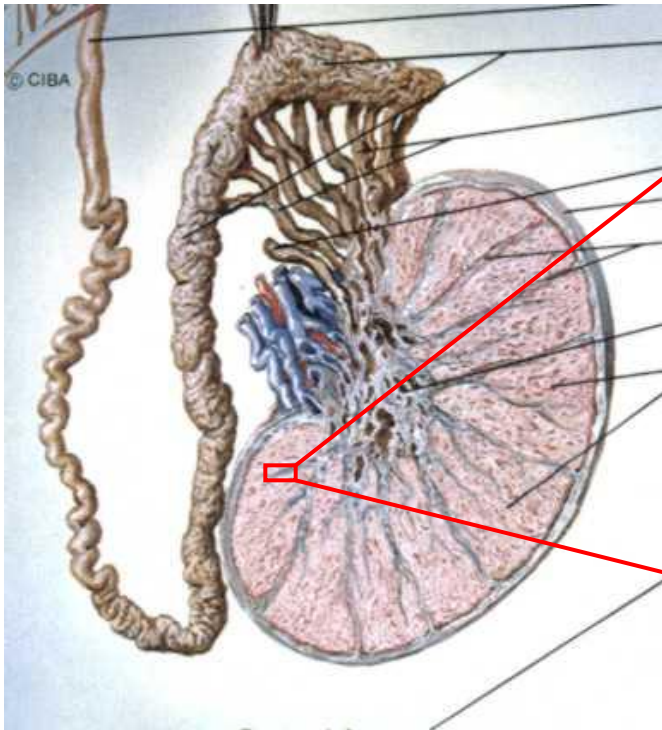
Mann infiziert – Frau nicht infiziert:

- HI-Viren scheinen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht auf vitalen, motilen Spermatozoen vorhanden zu sein
- HI-Viren sind in T-Lymphozyten und Makrophagen im Sperma nachweisbar
- Diskutiert wird auch eine Infektion von Spermatogonien im Hoden, welche zu einer klonalen Bildung von HIV-infizierten, nicht motilen Spermatozoen führt



Mann infiziert – Frau nicht infiziert:

Infektion von Spermatogonien im Hoden, welche zu einer klonalen Bildung von HIV-infizierten, nicht motilen Spermatozoen führt:



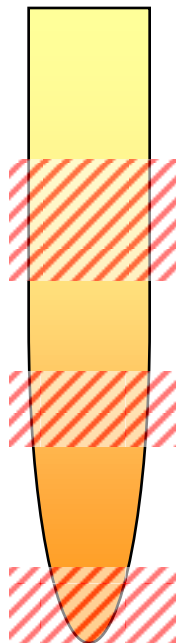
Ziel:

Aufbereitung des Nativspermas, so dass motile Spermatozoen möglichst rein selektiert werden



Spermaaufbereitung:

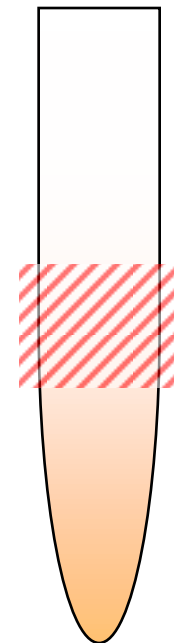
Dichtegradienten-Zentrifugation (Percoll-Gradient) gefolgt von
Überschichtung mit Kulturmedium (swim-up)



Seminalplasma
Spermatogenezellen
Leukozyten

Tote bzw. dysmorphe
Spermien

Vitale Spermien



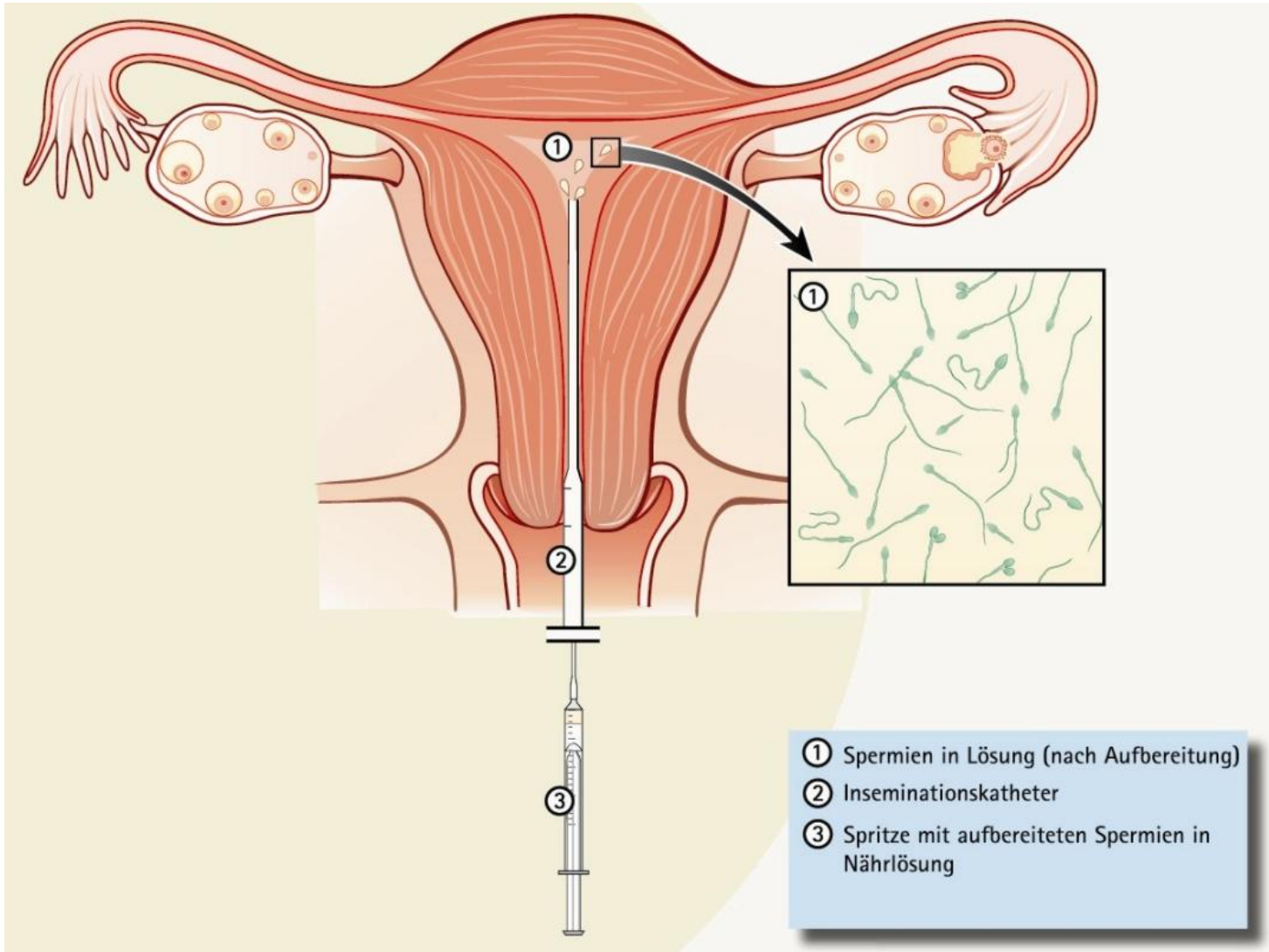
Vitale Spermien

swim-up

Percoll-
Gradientenzentrifugation



IUI:



IUI:



IUI:

- Seit 1993 wurde erstmals eine Untersuchung des Nativejakulates und des aufbereiteten Ejakulates mittels PCR auf HIV durchgeführt
- Bei negativem Testergebnis wurde in 36 Zyklen eine IUI durchgeführt, wobei 10 gesunde Kinder geboren wurden
- 1994 wurde über 3 Fälle berichtet, in denen auch nach entsprechender Aufbereitung noch virales Genom detektiert werden konnte
- Keine ausreichende Sicherheit, da auch bei entsprechender Aufbereitung eine Kontamination mit HIV nicht absolut ausgeschlossen werden kann



RT/PCR-Testung:

- Einmaliges negatives Testergebnis bedeutet keine absolute Sicherheit, da in Longitudinalstudien eine wechselnde Infektiosität, bzw. variierende Virusbelastungen beobachtet wurden
- Auch in Fällen von negativem DNA-Nachweis (Nachweisgrenze: 20 Kopien/ml) konnte in bis zu 9% HIV-RNA nachgewiesen werden



Gold-Standard:

Untersuchung des Nativ-Ejakulates mittels PCR



Aufbereitung und Aliquotierung der Spermatozoen

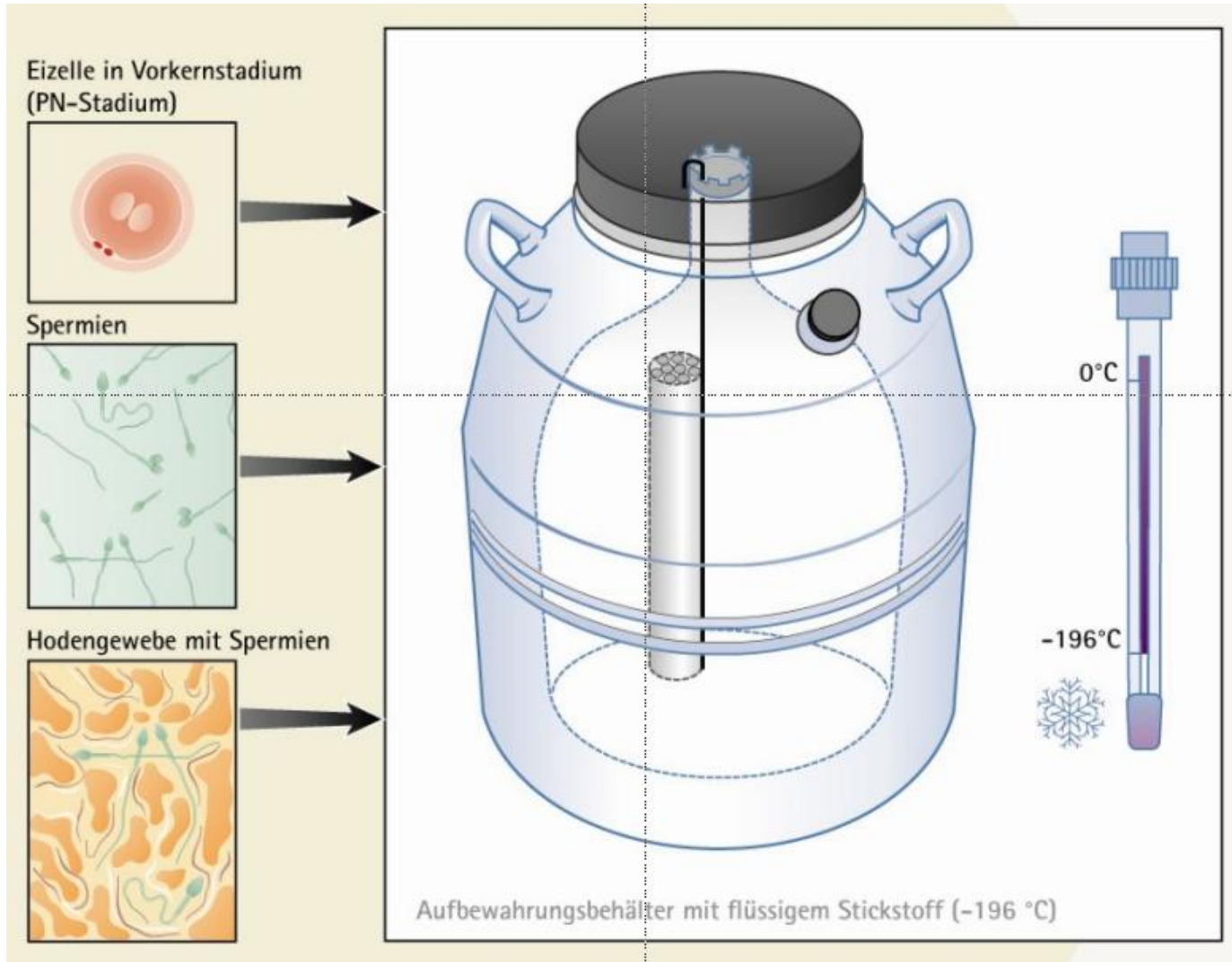


Untersuchung eines Aliquots des aufbereiteten Ejakulates
mittels PCR, einfrieren der restlichen Aliquots



Bei negativem Virusnachweis: IVF-ICSI mit den
eingefrorenen Aliquots



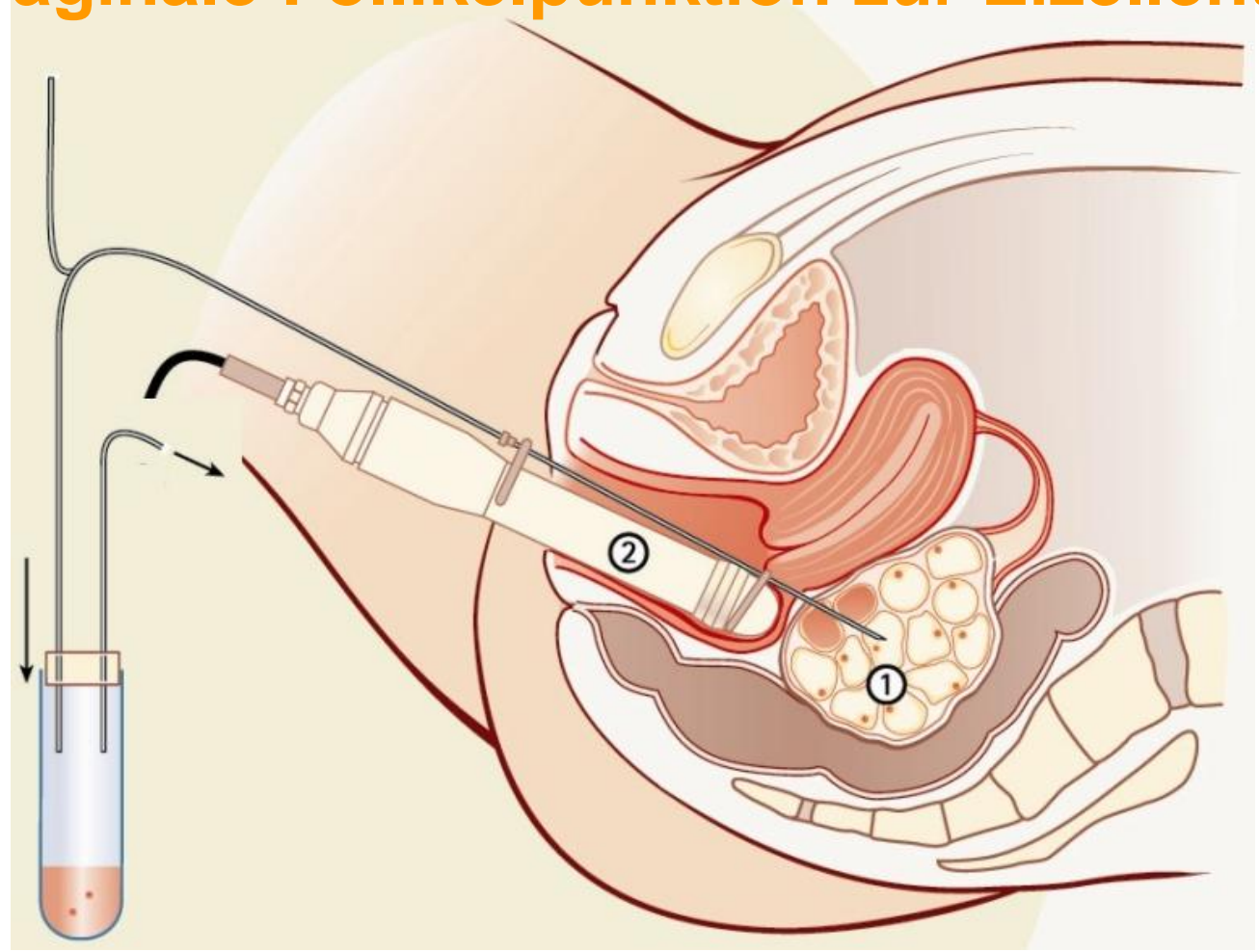


Ablauf der künstlichen Befruchtung:

1. Stimulationsbehandlung
2. Ovulationsauslösung
3. Transvaginale Follikelpunktion zur Eizellentnahme
4. Fertilisation der Eizellen in vitro (konservativ, ICSI)
5. Transfer der Embryonen in die Gebärmutter (ET) oder den Eileiter (EIFT, TET)



Transvaginale Follikelpunktion zur Eizellentnahme:

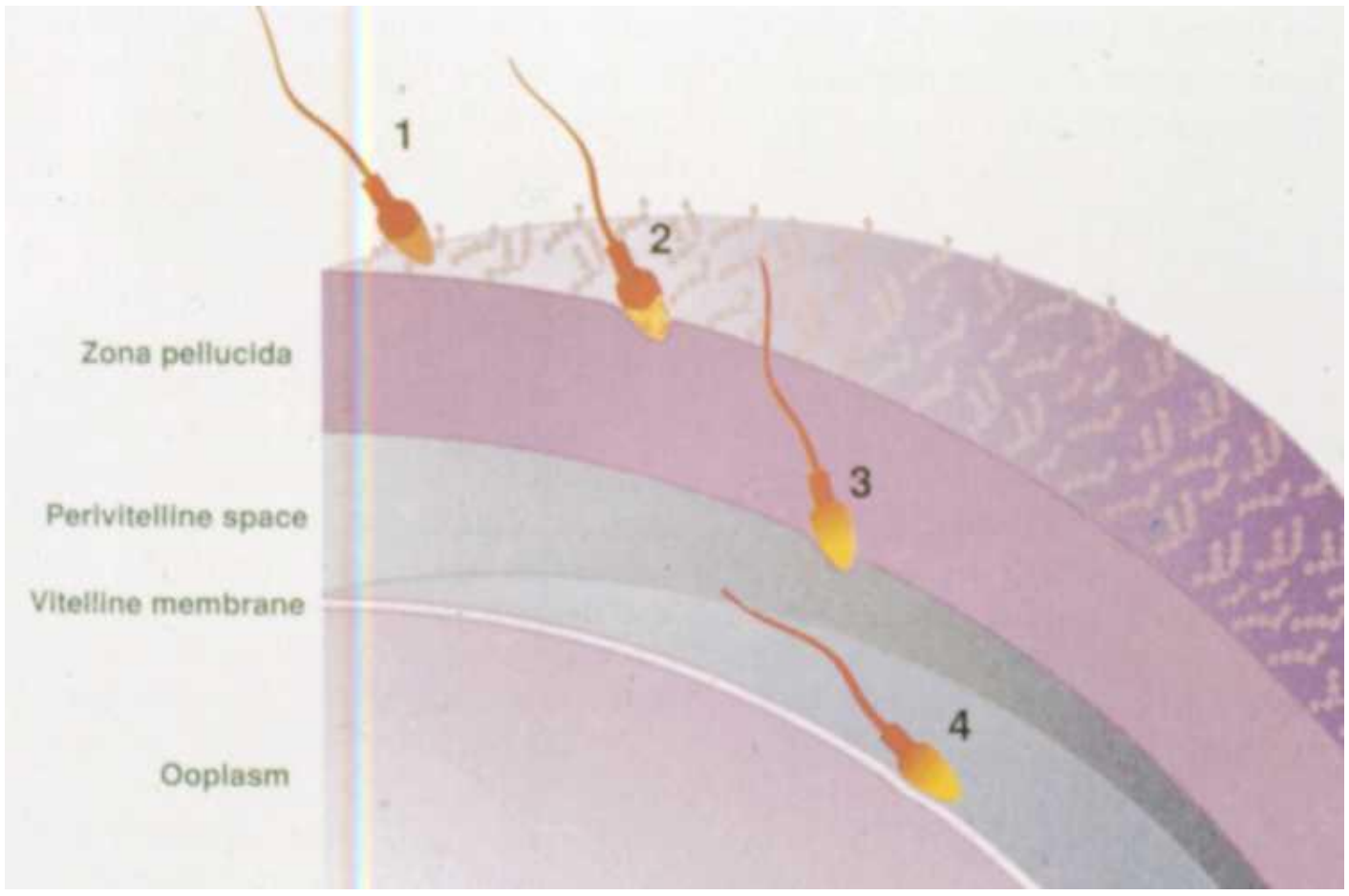


Transvaginale Follikelpunktion zur Eizellentnahme:

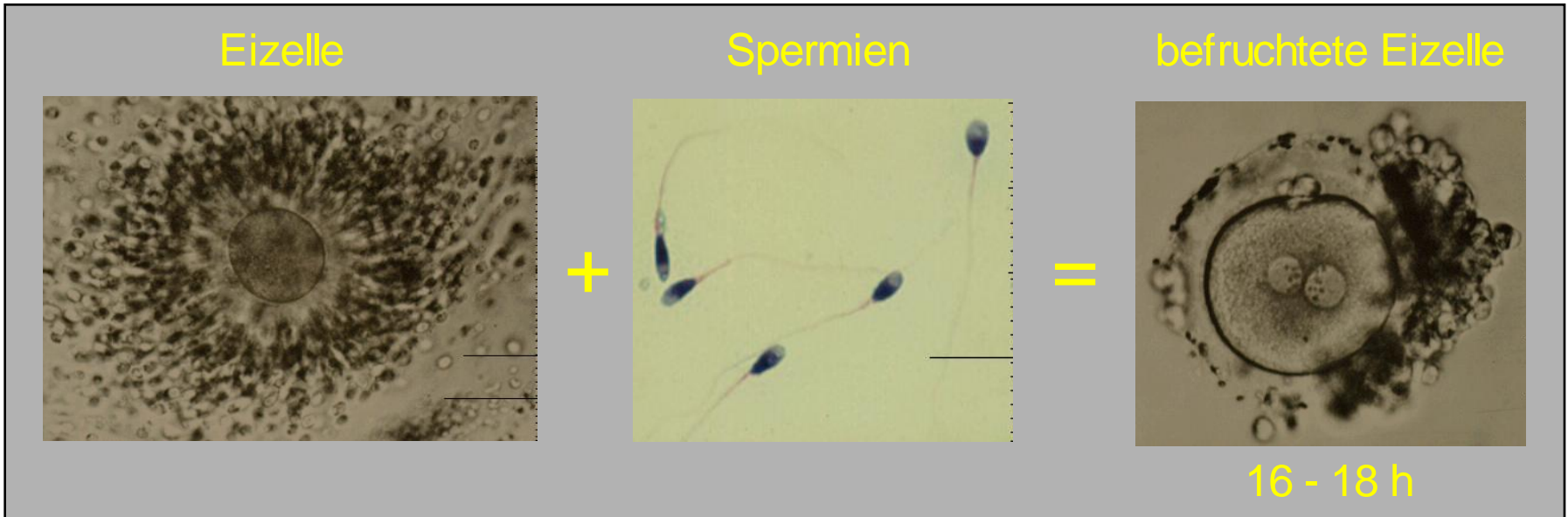
- ca. 2 h vor der Ovulation
- Durchführung unter Analgosedierung in Narkosebereitschaft
- Unter sonografischer Kontrolle gezielte, transvaginale Punktion der Follikel und Absaugen der Follikelflüssigkeit und der darin befindlichen Eizellen



Fertilisation der Eizellen in vitro (IVF):



Fertilisation der Eizellen in vitro (IVF):



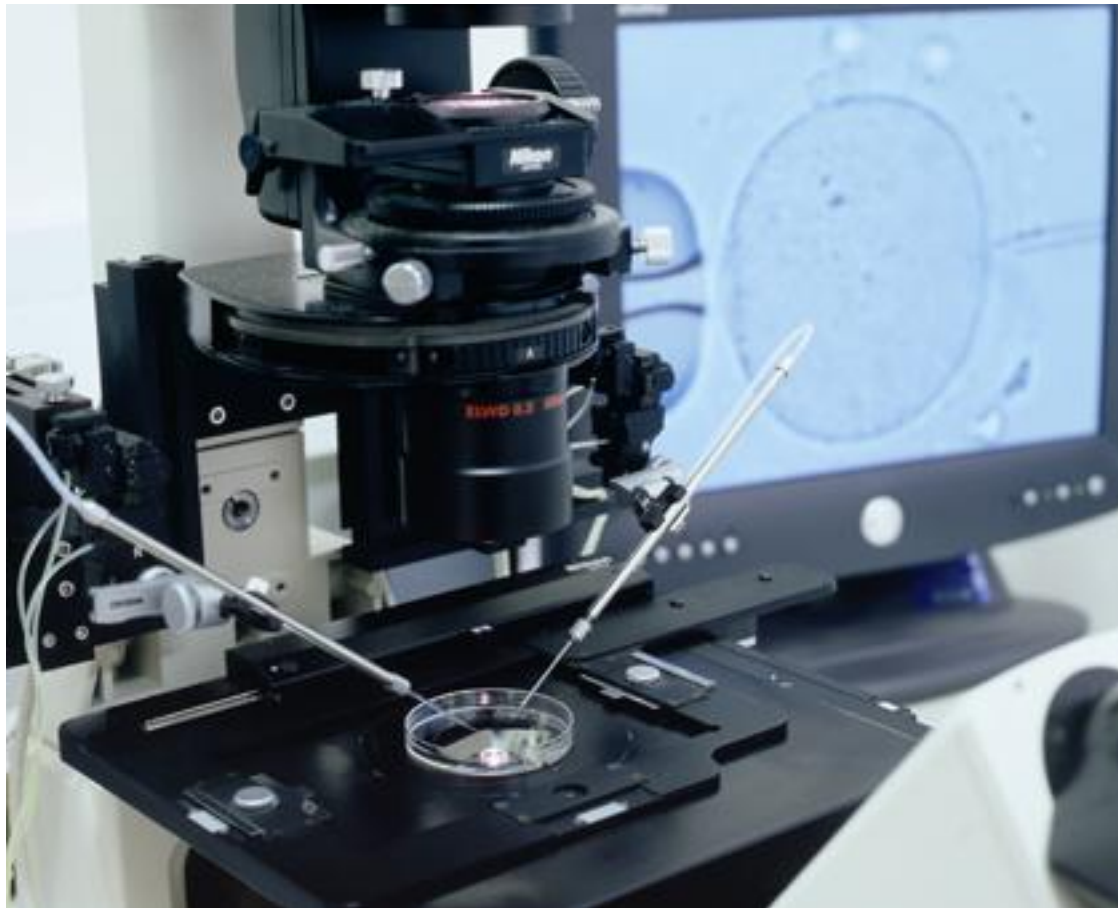
- 16 - 18 h nach Zugabe der Eizellen:
erstes, lichtmikroskopisch erkennbares Befruchtungs-
zeichen (2 Pronuklei)



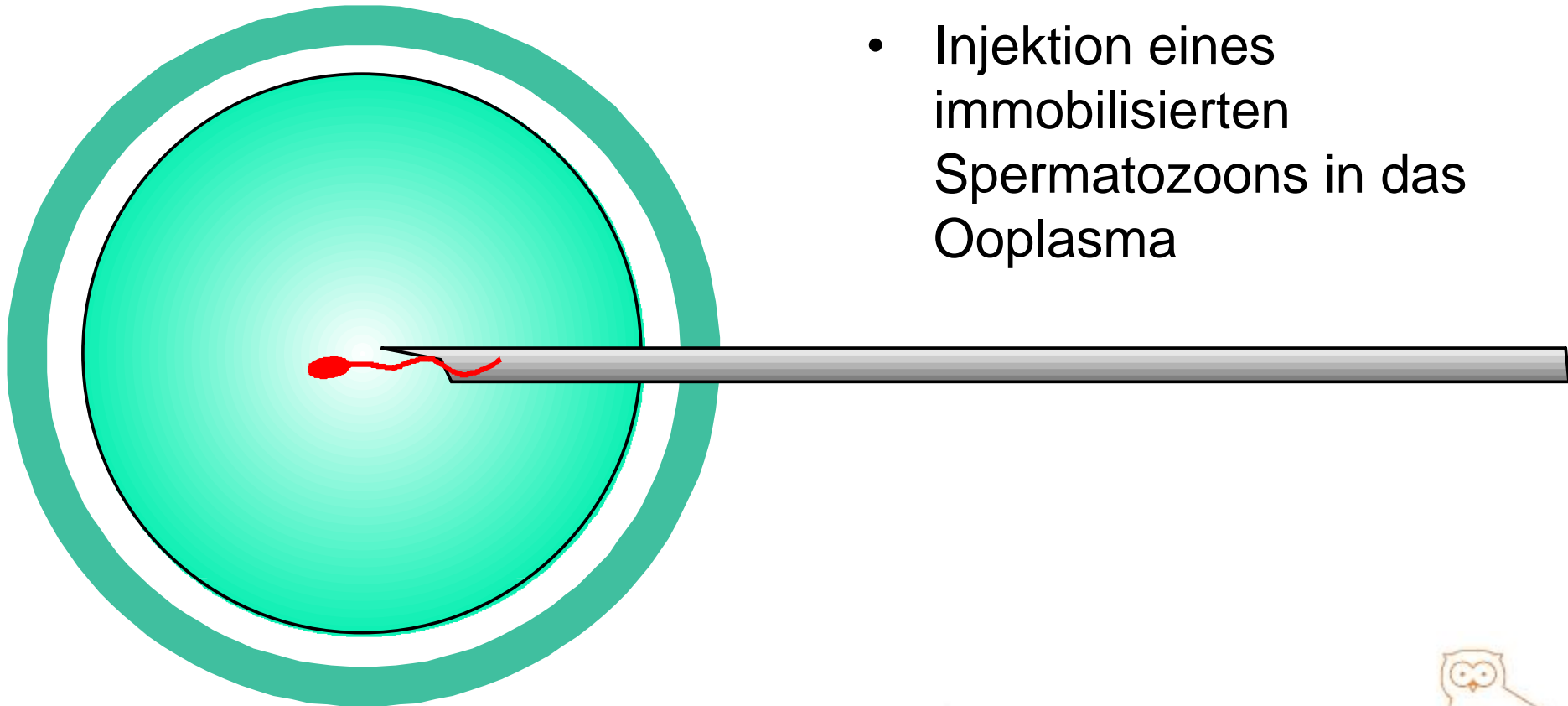
Fertilisation der Eizellen in vitro (ICSI):



Fertilisation der Eizellen in vitro (ICSI):



Fertilisation der Eizellen in vitro (ICSI):



- Injektion eines immobilisierten Spermatozoons in das Ooplasma



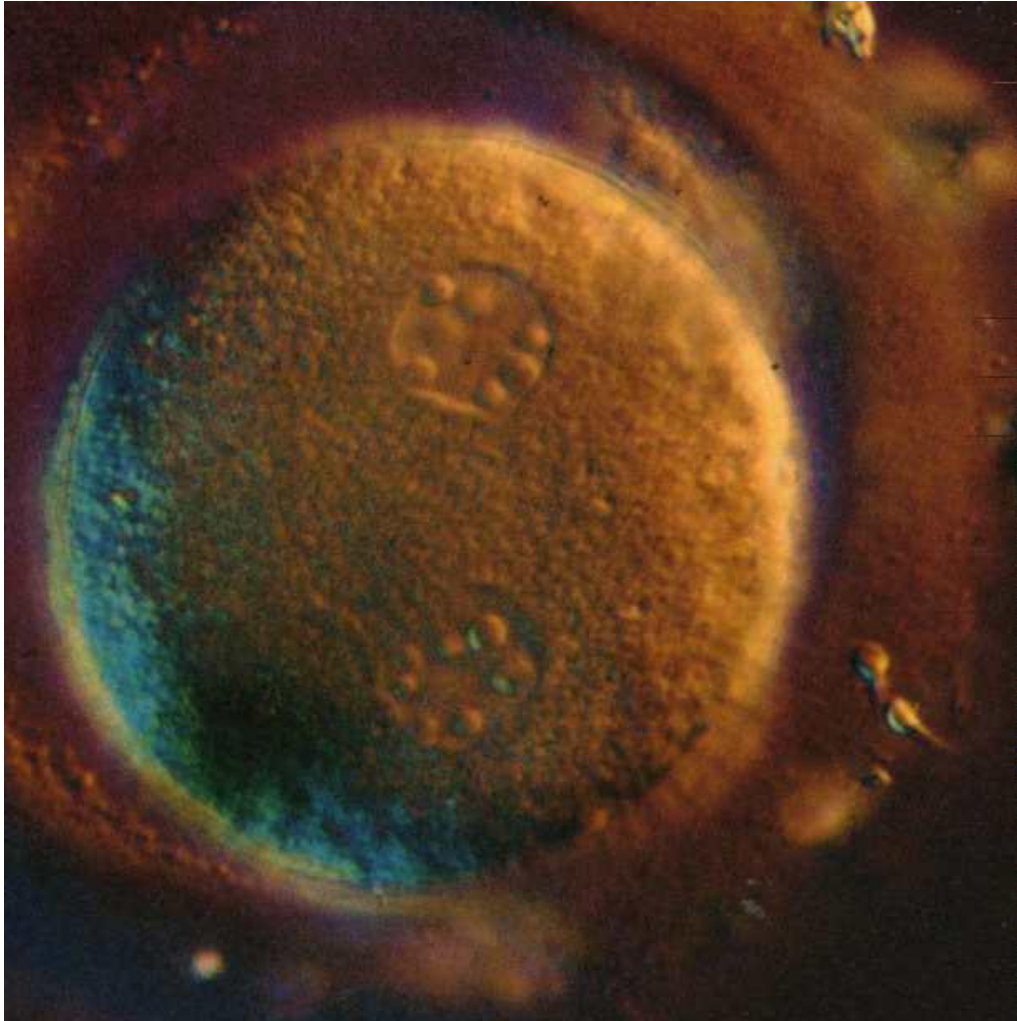
Fertilisation der Eizellen in vitro (ICSI):

Haltepipette
(ca. 60 μ m)



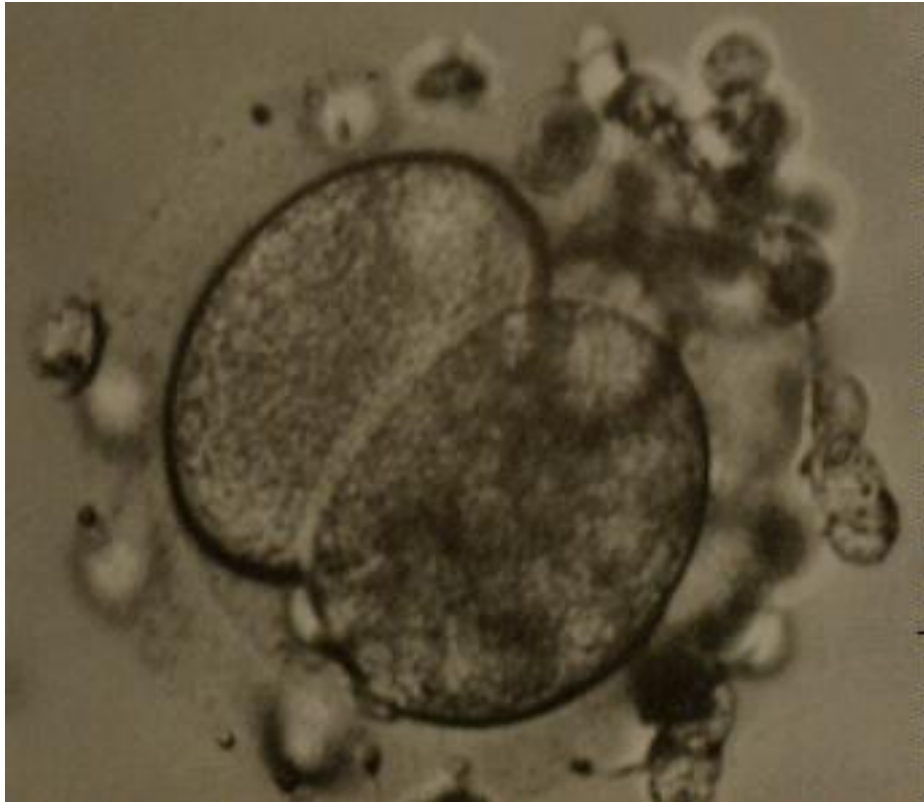
Injektionspipette
(ca. 5 μ m)





- Pronuklei:
männlicher und
weiblicher
Chromosomensatz
vor der
Verschmelzung
- ca. 6 h sichtbar
- Noch kein Embryo
i.S.d. ESchG!

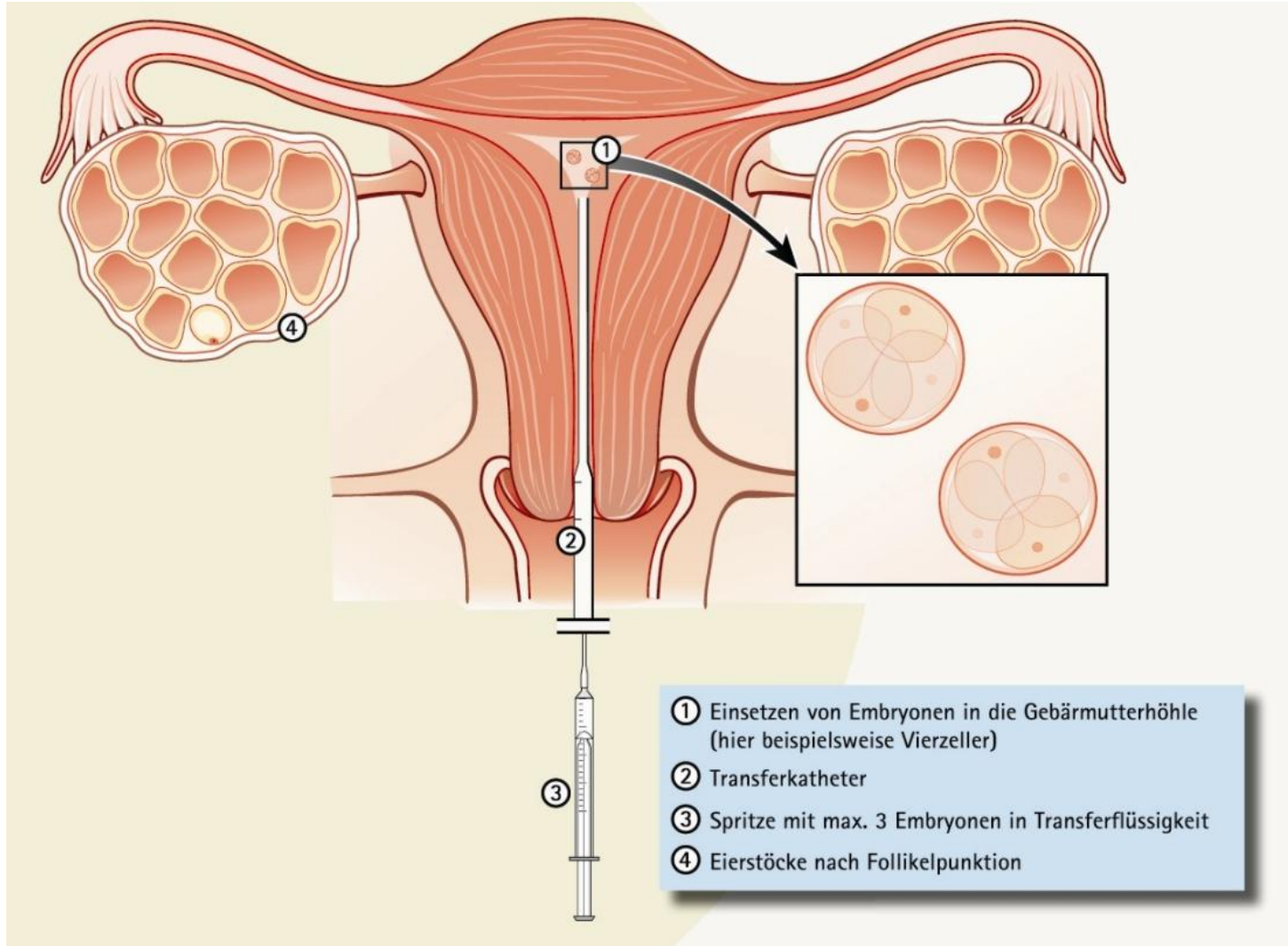




- Ca. 36 h nach Punktion:
erste Zellteilung
- Embryo i.S.d. ESchG



ET:



Ergebnisse 1991-2001:

- 93 HIV-diskordante Paare (Mann positiv, Frau negativ)
- 235 Behandlungszyklen
- 28x IVF-ICSI mit aufbereiteten, getesteten, kryokonservierten Spermatozoen
- 46 Schwangerschaften
- 9 Aborte/EUGs
- 37 geborene Kinder
- **Kein HIV-positives Kind**



Probleme:

- Behandlung eines normalerweise fruchtbaren Paares mit einer **in vitro** Befruchtung (IVF) **ist** **extrem** **teuer**
- Nach **erfolgreicher** **Reproduktion** **durch** **IVF** **erhalten** **die** **Kindern** **oft** **hohe** **Wahrscheinlichkeit** **zu** **erhalten** **ein** **schweres** **psychisches** **Erkrankung** **oder** **Verhaltens** **Probleme**
- **Behandlung** **von** **IVF** **erfordert** **oft** **die** **Verwendung** **von** **Medikamenten** **die** **die** **Reife** **von** **Eizellen** **beeinträchtigen** **und** **die** **Wahrscheinlichkeit** **erhöhen** **ein** **schweres** **psychisches** **Erkrankung** **oder** **Verhaltens** **Probleme** **zu** **erhalten**



Probleme:

- Behandlung eines normalerweise fruchtbaren Paares mit einer extrem aufwendigen und belastenden Therapie
- Nach den „Richtlinien für die Durchführung der assistierten Reproduktion“ der Bundesärztekammer kann eine IVF nur durchgeführt werden, wenn beide Partner HIV negativ sind
- Behandlungskosten müssen komplett vom Paar getragen werden (ca. €3000 / Versuch)
- Schwangerschaftsrate liegt zwischen 15 und 40%/Versuch
- Keine absolute Sicherheit





Dennoch:

- Insgesamt ca. 10 Zentren in Deutschland behandelten HIV-diskordante Paare
- Seit fünf Jahren wird die Behandlung HIV-diskordanter Paare auch im UniKid durchgeführt
- 17 Paare eingeschleust, 11 Paare bereits behandelt, 6 Schwangerschaften, 5 Kinder, keine Transmission





Vielen Dank!

UniKiD

Universitäres interdisziplinäres Kinderwunschzentrum Düsseldorf



Vielen Dank!

