



Deutsch-Österreichische
Leitlinien zur
**Diagnostik und Behandlung
HIV-betroffener Paare mit
Kinderwunsch**

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung HIV-betroffener Paare mit Kinderwunsch

1. Einleitung

In Deutschland sind derzeit ca. 70.000 Menschen HIV-positiv, davon etwa 19 % Frauen (Österreich: 7.500 HIV-Infizierte, Frauenanteil 30%)^{1, 2}. Seit 1996 haben die verbesserten Therapiemöglichkeiten die Lebenserwartung von Menschen mit HIV deutlich erhöht, die nun ähnlich ist wie bei anderen chronischen Erkrankungen. Dies bringt für viele Menschen auch die Möglichkeit der Entwicklung langfristiger Lebensplanungen in Bezug auf Ausbildung, Beruf und Familie mit sich. Da 75 % der HIV-Positiven 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^{3,4}, die z.B. in der Schweiz der Häufigkeit in der Normalbevölkerung entsprechen kann.⁵

Bei der Verwirklichung des Kinderwunsches bei Menschen mit HIV, bzw. deren gesunder nicht HIV-positiver Partner, müssen der Verlauf der HIV-Infektion, das Infektionsrisiko für die HIV-negative Partnerin bzw. den HIV-negativen Partner und für das entstehende Kind berücksichtigt werden. Der Fertilitätsstatus und einige soziodemographische Faktoren wie z.B. Alter und Familienstand spielen ebenfalls eine Rolle.^{6,7,8}

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

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

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.

1.1 Die Bedeutung der Stellungnahme der Eidgenössischen Kommission für AIDS-Fragen (EKAF) für die Kinderwunschberatung

Im Januar 2008 veröffentlichte die Eidgenössische Kommission für Aidsfragen⁹ eine Stellungnahme zum Transmissionsrisiko bei nicht nachweisbarer Viruslast, die seitdem auch die Beratung beim Kinderwunsch von Menschen mit HIV erheblich beeinflusst. Unter folgenden Voraussetzungen schließt

die EKAF ein Restrisiko für eine Transmission aus statistischen Gründen nicht aus, hält dieses aber für vernachlässigbar klein:

- Die antiretrovirale Therapie (ART) wird durch den HIV-positiven Menschen eingehalten und durch den behandelnden Arzt kontrolliert
- Die Viruslast liegt seit mindestens sechs Monaten unter der Nachweisgrenze (d.h., die Virämie ist supprimiert)
- es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern

Mit Blick auf die Kinderwunschbehandlung hält die EKAF fest, dass die Insemination mit aufbereitetem Sperma bei vollständig supprimierter Viruslast nicht mehr indiziert sei, wenn sie nur erfolge, um eine HIV-Transmission zu verhindern.⁹

Die Diskussion um das EKAF-Statement wird international kontrovers geführt. Kritiker weisen auf die limitierte Datenlage zum Transmissionsrisiko bei Geschlechtsverkehr ohne Kondom hin. Ganz aktuell gibt es Studien und Kohortendaten, die das EKAF Statement stützen.^{10 11} Studien zur Assoziation zwischen der Viruslast im Sperma und im Blut zeigen teilweise einen hohen Zusammenhang, teilweise aber auch keine Korrelation. Die Datenlage ist allerdings bisher ebenfalls begrenzt,¹² ebenso wie die zum ungeschützten Geschlechtsverkehr bei Paaren mit Kinderwunsch.

Seit ihrer Veröffentlichung wurden die Implikationen der EKAF-Stellungnahme im Rahmen der Kinderwunsch-Beratung auch von Rat suchenden Paaren zunehmend thematisiert. Da unter bestimmten Voraussetzungen HIV-betroffenen Paaren hiermit eine weitere Option zur Verwirklichung des Kinderwunsches zur Verfügung steht, wird diese in der vorliegenden Neufassung berücksichtigt.

2. Ärztliche und psychosoziale Beratung beim Kinderwunsch HIV-betroffener Paare

2.1 Grundlagen der Beratung bei Kinderwunsch

In der ärztlichen und psychosozialen Praxis suchen zum einen Paare Rat und Unterstützung bei der Verwirklichung des bislang unerfüllten Kinderwunsches. Zum anderen ist davon auszugehen, dass es für viele HIV-betroffene Menschen schwierig ist, ihren Kinderwunsch offen anzusprechen. Im Verlauf der ärztlichen oder psychosozialen Begleitung von Patienten oder Patientinnen 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.

Die Erstberatung für Paare mit Kinderwunsch beinhaltet zunächst ein Gesprächs- und Informationsangebot zu verschiedenen Aspekten und Fragestellungen, mit denen sich HIV-betroffene Paare häufig schon im Vorfeld auseinandergesetzt haben. 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.¹³ 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 Möglichkeiten dem Paar zur Verwirklichung des Kinderwunsches zur Verfügung stehen, sowie die medizinischen Voraussetzungen und die finanziellen und rechtlichen Rahmenbedingungen der verschiedenen Optionen.

Im Rahmen der Erstberatung sollten auch die Hintergründe des EKAF-Statements und die Entscheidungsspielräume des Paares unter Berücksichtigung der individuellen Situation besprochen werden. Es gibt deutliche Unterschiede in der individuellen Risikoeinschätzung und im Sicherheitsbedürfnis der Paare. Ohnehin finden in der Regel gerade jene Paare den Weg in die Beratung, die auch das geringste Infektionsrisiko ausschließen wollen. Berücksichtigt werden muss auch, dass nicht bei allen Partnern die Viruslast optimal supprimiert ist oder bei einer geringen Viruslast noch keine Behandlungsindikation besteht.^{14, 15, 16}

Ist die Frau HIV-positiv, sind die Prophylaxe der vertikalen Transmission, die ART 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 eine Rolle für viele Paare.

Je nach Stand der Diagnostik und der zur Verfügung stehenden Optionen ist im Rahmen der Erstberatung die weitere Befunderhebung zu besprechen, die in den Kapiteln III und IV und den Tabellen 1 und 2 dargestellt wird.

Eine akzeptierende, offene Beratung ermöglicht es dem Paar, eine eigenständige, informierte Entscheidung über die Verwirklichung des Kinderwunsches zu treffen.¹⁷ Auch während des weiteren Prozesses, z.B. während einer reproduktionsmedizinischen Behandlung, kann eine begleitende Beratung die Überwindung von Konfliktlagen erleichtern. Diese können vor allem entstehen, wenn Versuche, eine Schwangerschaft herbeizuführen, über längere Zeit erfolglos bleiben, eine reproduktionsmedizinische Behandlung nicht durchführbar ist oder Behandlungsversuche fehlschlagen.¹⁷ 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.

2.2 Übersicht: Optionen zur Verwirklichung des Kinderwunsches in Abhängigkeit von Fertilitäts- und Serostatus

Basierend auf der derzeitigen Datenlage und den Erfahrungen aus der Beratungs- und Behandlungspraxis bei HIV-betroffenen Paaren mit Kinderwunsch stehen grundsätzlich folgende Optionen zu Verfügung, bei denen die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Übertragung auf den negativen Partner als sehr gering bis unwahrscheinlich anzusehen ist:

Bei HIV-Diskordanz, cART mit optimaler supprimierter Viruslast des HIV-positiven Partners, ohne Vorliegen anderer sexuell übertragbarer Infektionen und bei Fertilität beider Partner:

- Geschlechtsverkehr ohne Kondom zum optimalen Zeitpunkt (Lit.: bisher 9)
- Geschlechtsverkehr ohne Kondom plus PrEP (siehe IV.1.) zum optimalen Zeitpunkt (bei sehr hohem Sicherheitsbedürfnis des Paares)
- Selbstinsemination im Fall der HIV-Infektion der Frau (siehe III.3.)

- Intrauterine Insemination nach Spermaaufbereitung bei HIV-Infektion des Mannes

Bei HIV-Diskordanz, nachweisbarer Viruslast, ohne cART, bei Vorliegen von Fertilitätsstörungen:

- Je nach Indikation Verfahren der assistierten Reproduktion, bei HIV-positivem Partner nach Spermaaufbereitung und Kryokonservierung (siehe III.4. für die HIV-positive Frau, IV. für den HIV-positiven Mann)

Bei HIV-Konkordanz (siehe V) und erfolgreicher cART, ohne Einschränkungen der Fertilität:

- Geschlechtsverkehr ohne Kondom

Bei HIV-Konkordanz (siehe V), ohne cART bzw. bei nicht supprimierter Viruslast oder bei Einschränkungen der Fertilität

- Je nach Indikation Verfahren der assistierten Reproduktion

2.3 Rechtliche Rahmenbedingungen

(Muster-)Richtlinien der Bundesärztekammer (BÄK)

Die (Muster-)Richtlinien der BÄK wurden auf der Basis des Embryonenschutzgesetzes entwickelt. Ergänzend zu den strafrechtlichen Regelungen, die das Embryonenschutzgesetz vorsieht, werden Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte definiert, reproduktionsmedizinische Behandlungen durchzuführen.¹⁸

Außerdem werden zusätzliche Einschränkungen vorgegeben wie z. B. die Voraussetzung, dass ein Paar verheiratet sein muss, wenn eine assistierte Reproduktion durchgeführt werden soll. Ausnahmen sind möglich bei Paaren in stabiler Partnerschaft, wenn eine Beratung durch eine bei der jeweiligen Ärztekammer eingerichtete Kommission stattfindet. In einigen Bundesländern ist dies inzwischen auch ohne Anrufung der Ethikkommission möglich. Die Anwendung bei alleinstehenden Frauen und gleichgeschlechtlichen Paaren ist nicht zulässig.

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 so genannten „homologen System“ werden Kosten übernommen). Die Richtlinien wurden inzwischen von juristischer Seite geprüft mit dem Ergebnis, dass auch HIV-betroffenen Paaren Maßnahmen der künstlichen Befruchtung zu Lasten der GKV zugebilligt werden müssen, wenn die Erfolgsaussichten nach medizinischer Beurteilung nicht nur theoretischer Natur und die Gefahren für Mutter und Kind nicht in unerträglichem Maße erhöht sind. Daher gilt seit dem 02.12.2010, dass lediglich eine HIV-Bestimmung bei beiden Partnern erfolgen muss.

Die Kostenübernahme ist für alle verheirateten, gesetzlich versicherten Paare in Fertilitätsbehandlungen auf maximal 50% der Behandlungskosten begrenzt.¹⁹

Zurzeit (Stand 03/2011) werden 8 Inseminationen im unstimulierten Zyklus, 3 Inseminationen im stimulierten Zyklus und 3 IVF- oder ICSI-Zyklen zur Hälfte übernommen.

Embryonenschutzgesetz

Das Embryonenschutzgesetz legt im Detail die Rahmenbedingungen für die Befruchtung von Eizellen

und die Übertragung von Embryonen im Rahmen der assistierten Reproduktion fest.²⁰ 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 assistierten Reproduktion bei HIV-positiven Frauen sollte die Vermeidung einer über eine Zwillingschwangerschaft hinausgehende Mehrlingsschwangerschaft sein. Dies ist in Deutschland unter den durch das Embryonenschutzgesetz gegebenen Bedingungen nur bedingt möglich. Eine Entscheidung kann immer nur individuell getroffen werden.

(In Österreich gibt es kein Embryonenschutzgesetz, sondern ein Fortpflanzungsmedizingesetz. Dieses nimmt keinen Bezug auf die Situation serodiskordanter Paare. Der österreichische IVF-Fonds übernimmt ca. 70% der Behandlungskosten. Die HIV-Infektion begründet keinen Ausschluss von der Kostenübernahme.²¹)

2.4 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 Therapiekosten unterscheiden sich je nach Verfahren. Eine Inseminationsbehandlung kostet ca. 200 – 800 Euro. Eine vorangehende Kryokonservierung von Spermien wird bisher von keiner Krankenkasse übernommen, die Kosten liegen einmalig bei ca. 400 EUR bis 500 EUR. Bei einer IVF/ICSI-Behandlung ist mit 1.500 und 4.000 Euro pro Zyklus zu rechnen. (Österreich: IVF/ICSI-Zyklus: Mehr als 2.000 Euro, Medikamente je Zyklus: 350 – 1.500 Euro. Bei Kostenübernahme durch den IVF-Fonds reduziert sich der vom Paar zu tragende Anteil entsprechend.) Diese Kosten sind individuell sehr unterschiedlich und lassen sich erst nach eingehender Diagnostik näher bestimmen.

3. Diagnostik und Therapie bei HIV-Infektion der Frau

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

3.1 Materno-fetales Transmissionsrisiko

Die materno-fetale HIV-Transmission kann durch medizinische Maßnahmen unter 1% gesenkt werden.^{22, 23, 24} Ohne Intervention liegt die Wahrscheinlichkeit einer Virusübertragung von der Mutter auf das Kind bei 15 – 20%.^{25, 26, 27, 28} Das höchste Risiko für eine vertikale Transmission besteht im letzten Trimester einer Schwangerschaft, während der Geburt sowie ggf. beim Stillen. Somit ist das vertikale Transmissionsrisiko von HIV-positiven Schwangeren zwar gering, aber immer noch von einer Größenordnung, die nicht als lediglich theoretisch bezeichnet werden kann. Als günstigste Voraussetzungen für ein geringes materno-fetales Transmissionsrisiko gelten: Eine geringe Viruslast (möglichst unter 1.000 Kopien/ml, besser noch unter der Nachweisgrenze)²⁴ sowie eine stabile CD4-Zellzahl in den letzten 6 Monaten, verbleibende antiretrovirale Therapieoptionen, keine gravierende somatische Co-Morbidität, wie z.B. eine chronische HCV-Infektion. Schwerwiegende gynäkologisch-

geburtshilfliche Risiken, die z.B. mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Frühgeburt führen, sind ebenfalls zu berücksichtigen.

Die Schwangerschaft einer HIV-positiven Frau sollte in jedem Fall entsprechend der aktuellen Fassung der *Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen* betreut werden.²⁹

3.2 Einfluss der HIV-Infektion auf die Schwangerschaft

Aus den bisher vorliegenden Daten zur Schwangerschaft HIV-positiver Frauen ergeben sich keine Hinweise, dass Schwangerschaft und Geburt den Verlauf einer HIV-Infektion ungünstig beeinflussen.^{22,}
30

Komplikationen in der Schwangerschaft einer HIV-positiven Frau treten jedoch häufiger auf.^{31,32} Dies betrifft in erster Linie eine vermehrte Frühgeburtlichkeit, aber auch Nebenwirkungen einer ART, z.B. eine erhöhte Lebertoxizität. Darüber sollte das Paar im Beratungsgespräch informiert werden. Die Ursachen der erhöhten Frühgeburtlichkeit sind weiterhin unklar, diskutiert werden eine vermehrte vaginale Infektanfälligkeit durch die HIV-Infektion selbst (v.a. bei schlechtem Immunstatus), Nebenwirkungen der ART (insbesondere der Proteaseinhibitoren), sowie eine „iatrogene“ Frühgeburtlichkeit (Entscheidung zur vorzeitigen Entbindung durch die Befürchtungen vor einer HIV Transmission).

Des Weiteren ist zu erwägen, dass die Kinder intrauterin und postpartal gegenüber einer ART exponiert werden und die Langzeitrisiken dieser Exposition derzeit (z.B. Folgen einer mitochondrialen Toxizität der ART) noch nicht abzuschätzen sind, da bisher nur geringe Erfahrungen vorliegen.³³ Informationen über teratogene Auswirkungen einer ART in der Schwangerschaft liefert das Antiretroviral Pregnancy Registry anhand von über 10.000 Schwangerschaften.³⁴ Eine erhöhte Fehlbildungsrate konnte bisher nicht nachgewiesen werden.

3.3 Selbstinsemination und intrauterine Insemination

Bei unauffälliger Anamnese für Fertilitätseinschränkungen ergibt sich bei HIV-negativem Partner die Selbstinsemination als Option.¹⁷ 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 erfolgt.¹⁷

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 Tabelle 1). Auf Wunsch des Paares kann eine Fertilitätsdiagnostik auch zu einem früheren Zeitpunkt angeboten werden.

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, AMH)
- Zervixabstrich (PAP, Chlamydien PCR)
- Serologie (Röteln, Varizellen, TPHA, CMV, HBV, HCV)

HIV-spezifische Diagnostik

- Ultrasensitive HIV-PCR ggf. Resistenztestung
- Lymphozytendifferenzierung, CD4 / CD8 Zellen
- HIV-AK-Test des sero-negativen Partners
- Glukose, GOT, GPT, gamma-GT, Blutbild

3.4 Optionen bei eingeschränkter Fertilität

International ist die Kinderwunschbehandlung bei HIV-diskordanten Paaren akzeptiert [ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) Task Force on Ethics and Law³⁵].

Liegt ein Fertilitätshindernis vor, ergeben sich je nach Art 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-Positiven 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 oder beider Partner schriftlich zu dokumentieren (informed consent)
3. alle Diagnose- und Behandlungsmaßnahmen lückenlos zu dokumentieren.

Eine Zwillingschwangerschaft stellt per se kein erhöhtes Risiko einer vertikalen Übertragung des HI-Virus dar. Ein Transfer zweier Embryonen ist somit möglich. Höhergradige Mehrlingsschwanger-



schaften sollten jedoch vermieden werden. Die Problematik besteht darin, dass bei HIV-infizierten Frauen mit einer Mehrlingsschwangerschaft das vorliegende Risiko einer Frühgeburtlichkeit weiter gesteigert wird. Das Paar und insbesondere die Schwangere muss also genau über dieses Risiko der Frühgeburtlichkeit aufgeklärt werden und der Arzt muss bei Eintreten einer Zwillingsschwangerschaft eine entsprechend engere Vorsorge durchführen.^{36, 37}

3.5 Erfolgsraten moderner reproduktionsmedizinischer Maßnahmen

Die Datenlage über die Erfolgsraten von IVF-/ICSI bei HIV-positiven 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^{38, 39, 40, 41, 42}). Auch hierüber ist das Paar aufzuklären. Im Fertility Center Berlin erfolgten 41 IVF-/ICSI-Zyklen an 27 Frauen, bei denen es zu neun Schwangerschaften kam (Schwangerschaftsrate pro Embryotransfer 22% vs. 36,9% im gesamten Kinderwunschkollektiv des Jahres 2009, unveröffentlichte Daten).

Es liegen Hinweise auf vermehrte Fertilitätsstörungen bei HIV-positiven Frauen vor.^{43, 44}

4. Diagnostik und Therapie bei HIV-Infektion des Mannes

4.1 Vorgehen bei uneingeschränkter Fertilität

Ist beim HIV-positiven Mann bei uneingeschränkter Fertilität unter Therapie die Viruslast dauerhaft supprimiert und liegen keine anderen sexuell übertragbaren Infektionen vor, kann neben dem Geschlechtsverkehr ohne Kondom zum optimalen Termin auch die Prä-Expositionsprophylaxe in Erwägung gezogen werden. In der Regel werden nur Paare mit einem sehr hohen Sicherheitsbedürfnis diese Option wählen.

Für den Einsatz der Prä-Expositionsprophylaxe (PrEP) bei Paaren mit Kinderwunsch liegen noch keine validen Daten vor.⁴⁵ Durch die zweimalige Gabe einer antiretroviralen Prophylaxe zum Zeitpunkt der Ovulation bei der HIV-negativen Partnerin wird eine Senkung des - in diesem Kollektiv ohnehin nur sehr geringen - Transmissionsrisikos angenommen. Außerhalb des Ovulationszeitpunktes wird nach wie vor safer Sex empfohlen.⁴⁶ Eine erste Studie mit diesem Ansatz wurde in 2004 in der Schweiz initiiert.⁴⁷ Voraussetzungen sind eine dauerhaft supprimierte Viruslast, der Ausschluss von sexuell übertragbaren Erkrankungen und eine Normozoospermie des Partners. Es liegen Daten zu 53 Paaren vor, die Schwangerschaftsrate lag bei 75 %. Die Akzeptanz des Verfahrens bei den Paaren ist hoch. Die PrEP wird seit 2007 in einem Pilotprojekt in München sowie in verschiedenen Schwerpunktpraxen angeboten. Die Fallzahlen sind allerdings noch äußerst gering.

4.2 Vorgehen bei eingeschränkter Fertilität

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.³⁷

Studien weisen darauf hin, dass die Spermaqualität HIV-positiver Männer im Vergleich zu HIV-negativen Männern häufig eingeschränkt ist.^{48, 49} 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.⁵⁰ Der Einfluss dieser Veränderungen auf die Fertilität wurde noch nicht untersucht.

Als reproduktionsmedizinische 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 diskutiert.⁵¹ Im Jahr 1989 wurden in Italien und 1991 in Deutschland die ersten Inseminationen HIV-negativer Frauen mit dem aufbereiteten Sperma ihrer HIV-positiven Partner vorgenommen. Seither wird in einer weltweit zunehmenden Zahl von Ländern bei HIV-infizierten Paaren reproduktionsmedizinische Unterstützung angeboten. Daten zur Sicherheit der Behandlungen werden immer umfangreicher.^{52 53} Eine französische Studie beispielsweise weist darauf hin, dass kein wesentlicher Unterschied zwischen HIV-negativen und HIV-positiven Patienten bezüglich der Erfolgsquote besteht.⁵⁴ CREAThe, ein europäischer Zusammenschluss reproduktionsmedizinischer Zentren, veröffentlichte die Ergebnisse einer multizentrischen Studie an 1.036 Paaren mit HIV-positivem Partner. In 3.390 Behandlungszyklen mit aufbereitetem Sperma kam es in keinem Fall zu einer Serokonversion der HIV-negativen Partnerin.⁵⁵

Bei der Aufbereitung für eine Insemination werden zunächst die Spermien durch Dichtegradientenzentrifugation vom Seminalplasma und der Begleitzellfraktion abgetrennt. Nach zwei 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 Nukleinsäure untersucht, um eine Kontamination mit viralen Partikeln auszuschließen, während der Hauptanteil der aufbereiteten Spermien eingefroren und 32 Stunden nach Ovulationsinduktion intrauterin inseminiert wird.^{26, 27, 47}

Die Problematik der Kryokonservierung von Spermien liegt in der Verschlechterung der Motilität und damit einer geringeren Schwangerschaftsrate. Aus diesem Grund gibt es 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 negativem Testergebnis eine intrauterine Insemination.^{56,57}

Da eine Behaftung der aufbereiteten Spermien mit HIV extrem unwahrscheinlich ist, wird in einigen Arbeitsgruppen keine routinemäßige PCR-Diagnostik nach Aufbereitung durchgeführt.

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-positive 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.

Tabelle 2

Basisdiagnostik des Mannes

Anamnese, medizinische und psychosoziale Vorgeschichte

Andrologische Diagnostik

- 2 Spermioogramme

Bei pathologischem Befund eventuell:

- Ejakulatkultur
- Sonographie, ggf. endokrinologische Diagnostik
- Serologie (HBV, HCV, TPHA)

Bei Bedarf eventuell weitere Diagnostik:

- Abstrich auf HPV, auf Gonorrhö, Chlamydien-PCR im Urin

HIV-spezifische Diagnostik

- Ultrasensitive HIV-PCR ggf. Resistenztestung
- Lymphozytendifferenzierung, CD4 / CD8 Zellen
- HIV-AK-Test der sero-negativen Partnerin
- HIV-PCR vor und nach Aufbereitung der Spermien zur IUI / ICSI
ggf. Kryokonservierung von HIV-freien Spermien

5. Vorgehen bei HIV-serokonkordanten Paaren

Wenn beide Partner HIV-positiv sind und die Viruslast im Serum unter 40 Kopien/ml liegt, spricht wenig gegen Geschlechtsverkehr ohne Kondom. Die Möglichkeit einer Superinfektion (ggf. mit Übertragung von medikamentenresistenten Viren) sollte thematisiert werden. Sind beide Partner erfolgreich antiretroviral behandelt, kann eine Superinfektion als extrem unwahrscheinlich eingeschätzt werden.^{58, 59, 60}

Problematisch wird es, wenn die Fertilität eines oder beider Partner eingeschränkt ist. Die ESHRE rät in ihren Leitlinien von 2004 noch von reproduktionsmedizinischen Maßnahmen bei HIV-konkordanten Paaren ab, da es durch den Tod beider Partner theoretisch möglich wäre, das Kind als Vollwaise zu hinterlassen³⁶. Die deutlich verbesserte Prognose der betroffenen 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.⁶¹

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Beratung und Betreuung HIV-diskordanter Paare mit Kinderwunsch ist eine interdisziplinäre Aufgabe auf der Basis einer umfassenden Diagnostik.

Durch die antiretrovirale Therapie haben sich in den letzten Jahren für diskordante HIV-infizierte Paare neue Möglichkeiten zur Erfüllung des Kinderwunsches ergeben. Dies wurde im EKAF-Statement⁹ beschrieben und die Voraussetzungen für eine Realisation des Kinderwunsches ohne zusätzliche Verhütungsmaßnahmen aufgezeigt.

- Die antiretrovirale Therapie wird durch den HIV-positiven Menschen eingehalten und durch den behandelnden Arzt kontrolliert,
- die Viruslast liegt seit mindestens 6 Monaten unter der Nachweisgrenze (d. h., die Virämie ist supprimiert),
- es bestehen keine Infektionen mit anderen sexuell übertragbaren Erregern.

Wenn die Voraussetzungen nicht erfüllt sind oder das Paar sich gegen diesen Weg entscheidet, stehen weitere Methoden zur Verfügung. Diese weisen eine vergleichbare Sicherheit, aber die Möglichkeit einer geringeren Erfolgsrate auf.

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

Im Falle einer Fertilitätsstörung bei 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.

Folgende Personen waren an der Erstellung oder Aktualisierung der Leitlinien beteiligt (alphabetische Reihenfolge):

Brockmeyer NH, Friese K, Gingelmaier A, Kremer H, Kupka, M, Meurer A, Rademacher M, Schafberger A, Schmied B, Sonnenberg-Schwan U, Tandler-Schneider A, Vernazza P, Weigel M

Die 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)
dem Bundesverband reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ)
der Deutschen Gesellschaft für gynäkologische Endokrinologie und Fortpflanzungsmedizin (DGGEF)
der Deutschen STI-Gesellschaft (DSTIG)
dem Robert-Koch-Institut (RKI) und
dem Kompetenznetz HIV/AIDS

Literatur

- ¹ Robert-Koch-Institut. Epidemiologisches Bulletin 21/2011, RKI, Berlin. Unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/reIMeRcwf8zQQ/PDF/24Znf9TFple7E.pdf (02.08.2011)
- ² Jöchl M, Gogl S, Zangerle R. 16. Bericht der Österreichischen HIV-Kohortenstudie (ÖHIVKO), Innsbruck, 09.01.2009.
- ³ Chen JL, Phillips KA, Kanouse DE, Collins RL, Miu A. Fertility desires and intentions of HIV-positive men and women. *Fam Plann Perspect.* 2001;33(4):144-52.
- ⁴ Loutfy RM, Hart TA, Mohammed SS, Su D, Ralph ED, Walmsley S et al. Fertility desires and intentions of HIV-positive women of reproductive age in Ontario, Canada: A cross-sectional study. *PLoS One.* 2009;4(12):e7925.
- ⁵ 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 Wkly.* 2003;133(7-8):124-7.
- ⁶ Waters, L, Gilling-Smith, C, Boag, F. HIV infection and subfertility. *Int J STD AIDS.* 2007;18(1):1-6.
- ⁷ Frodsham LC, Smith JR, Gilling-Smith C: Assessment of welfare of the child in HIV-positive couples. *Hum Reprod.* 2004;(10):2420-3.

-
- ⁸ Fakoya A, Lamba H, Mackie N, Nandwani R, Brown A, Bernard E, Gilling-Smith C, Lacey C, Sherr L, Claydon P, Wallage S, Gazzard B. British HIV Association, BASHH and FSRH guidelines for the management of the sexual and reproductive health of people living with HIV infection 2008. *HIV Med.* 2008;(9):681-720.
- ⁹ Vernazza P, Hirschel B, Bernasconi E, Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Schweizerische Ärztezeitung* 2008;89(5):165-169.
- ¹⁰ Cohen MS et al. Infection with Early Antiretroviral Therapy. *N Engl J Med.* 2011 Jul 18. [Epub ahead of print] und: Ergebnisse der HPTN 052 Studie: WHO and UNAIDS hail results from the HPTN 052 trial that show antiretroviral therapy to be 96% effective in reducing HIV transmission in couples where one partner has HIV. Unter: <http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2011/may/20110512ptrialresults/> (20.05.2011).
- ¹¹ Donnell D, Baeten JM, Kiarie J, Thomas KK, Stevens W, Cohen CR, McIntyre J, Lingappa JR, Celum C; Partners in Prevention HSV/HIV Transmission Study Team. Heterosexual HIV-1 transmission after initiation of antiretroviral therapy: a prospective cohort analysis. *Lancet.* 2010 ;375(9731):2092-8.
- ¹² Kalichman SC, Di Berto G, Eaton L. Human immunodeficiency virus viral load in blood plasma and semen: review and implication of empirical findings. *Sex Transm Dis.* 2008;35(1):55-60.
- ¹³ Lynn T, Matthews AE, Joia S, Mukherjee. Strategies for Harm Reduction Among HIV-Affected Couples Who Want to Conceive. *AIDS Behav.* 2009;13:S5-S11.
- ¹⁴ Attia S., Egger M., Müller M., Zwahlen M., Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS.* 2009;23(11):1397-404.
- ¹⁵ Castilla J, del Romero J, Hernando V, Marinovich B, García S, Rodríguez C. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in reducing heterosexual transmission of HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40:96-101.
- ¹⁶ Melo, Marineide Gonçalves; Santos, Breno Riegel; De Cassia Lira, Rita; Varella, Ivana S.; Turella, Maria Lourdes; Rocha, Tauí Melo; Nielsen-Saines, Karin. Sexual Transmission of HIV-1 Among Serodiscordant Couples in Porto Alegre, Southern Brazil. *Sex Transm Dis.* 2008;35(11):912-5.
- ¹⁷ Sonnenberg-Schwan U, Weigel M. HIV und Kinderwunsch. In: Hoffmann C, Rockstroh J (Hrsg.): HIV 2011. Medizin Fokus Verlag, 2011.
- ¹⁸ Bundesärztekammer. (Muster-)Richtlinie zur Durchführung der assistierten Reproduktion. Novelle 2006. *Dtsch Arztebl.* 2006;103(20):19.
- ¹⁹ Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über ärztliche Maßnahmen zur künstlichen Befruchtung. In: Bundesanzeiger 2006, Nr. 31:922. Unter: http://www.repromedizin.de/fileadmin/ethik/rl-befruchtung-2005_11_15.pdf (02.08.2011)
- ²⁰ Biologische Bundesanstalt für Land- und Forstwirtschaft. Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz EschG), Fassung vom 25.04.2006. www.bba.de
- ²¹ Fortpflanzungsmedizingesetz, BGBl. Nr. 275/1992 Fortpflanzungsmedizingesetz-Novelle 2004 – FmedGNov 2004, 678 der Beilagen XXII. GP; IVF-Fonds-Gesetz, BGB I Nr. 180/1999, IVF-Fonds-Gesetz-Novelle 2004.
- ²² Hawkins D, Blott M, Clayden P, de Ruiter A, Foster G, Gilling-Smith C, Gosrani B, Lyall H, Mercey D, Newell ML et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. *HIV Med.* 2005;6:107-148.
- ²³ 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.
- ²⁴ Warszawski J, Tubiana R, Le Chenadec J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, Faye A, Burgard M, Rouzioux C, Mandelbrot L.; ANRS French Perinatal Cohort. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS* 2008; 22:289-299.
-

-
- ²⁵ Schäfer A. HIV in Gynäkologie und Geburtshilfe. *Gynäkologie* 1999;32:540-551.
- ²⁶ Weigel M, Neumann G, Keck C, Geisthövel F, Rabe T. Empfehlung zu Infektionsrisiken bei Verfahren der assistierten Reproduktion. *Frauenarzt* 2002;43:87-94.
- ²⁷ 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(7):317-21.
- ²⁸ 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. *AIDS* 2002;29:484-494.
- ²⁹ Buchholz B, Beichert M, Marcus U, Grubert T, Gengelmaier A, Haberl A et al. Deutsch-Österreichische Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen - Update 2008, *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134:S40-54.
- ³⁰ 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(7):1044-52.
- ³¹ 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;18:2337-2339.
- ³² Gengelmaier A, Hollwitz B, Casteleyn S, Faul-Burbes 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. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 2005;65:1058-1063.
- ³³ Thorne C, Newell ML. Safety of agents used to prevent mother-to-child transmission of HIV: is there any cause for concern? *Drug Saf.* 2007;30(3):203-13.
- ³⁴ Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 July 2009. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center 2009. www.APRegistry.com.
- ³⁵ van Leeuwen E, Repping S, Prins JM, Reiss P, van der Veen F. Assisted reproductive technologies to establish pregnancies in couples with an HIV -1-infected man. *Neth J Med.* 2009;67:322-7.
- ³⁶ 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. *Human Reproduction.* 2004;19:2454-2456.
- ³⁷ Kölm P, Tandler-Schneider A, Stief G, Siemann A, Burman O, Kentenich H. Erfolgreiche assistierte Reproduktion bei einer HIV-infizierten Patientin – ethische und medizinische Aspekte. *Geburtsh Frauenheilk* 2007;67:156-159.
- ³⁸ Scavalli CP, Mandelbrot L, Berrebi A, Batallan A, Cravello L, Pannier E, Hamrene K, Ciraru-Vigueron N, Faye A, Warszawski J; ANRS EPF. Twin pregnancy as a risk factor for mother-to-child transmission of HIV-1: trends over 20 years. *AIDS.* 2007;21(8):993-1002.
- ³⁹ 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. *Human Reprod.* 2007;13(2):197-206.
- ⁴⁰ Coll O, Suy A, Figueras F, Vernaeve V, Martinez E, Mataro D, Durban M, Lonca M, Vidal R, Gatell JM. Decreased pregnancy rate after in-vitro fertilization in HIV-infected women receiving HAART. *AIDS* 2006;20:121–123.
- ⁴¹ López S, Coll O, Durban M. Mitochondrial DNA depletion in oocytes of HIV-infected antiretroviral-treated infertile women. *Antivir Ther.* 2008;13:833-8.

-
- ⁴² Ohl J, Partisani M, Wittemer C, Lang JM, Viville S, Favre R. Encouraging results despite complexity of multidisciplinary care of HIV-infected women using assisted reproduction techniques. *Hum Reprod.* 2005;20:3136-40.
- ⁴³ Coll O, Lopez M, Vidal R, Figueras F, Suy A., Hernandez S., Loncà M, Palacio M, Martinez E, Vernaeve V. Fertility assessment in non-infertile HIV-infected women and their partners. *Reprod Biomed Online.* 2007;14(4):488-94.
- ⁴⁴ Fiore S, Heard I, Thorne C, Savasi V, Coll O, Malyuta R, Niemiec T, Martinelli P, Tibaldi C, Newell ML. Reproductive experience of HIV-infected women living in Europe. *Hum Reprod.* 2008;23:2140-4.
- ⁴⁵ Okwundu CI, Okoromah CA. Antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) for preventing HIV in high-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;21;CD007189.
- ⁴⁶ Vernazza P, 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;20:635-6.
- ⁴⁷ Vernazza PL, Graf I, Sonnenberg-Schwan U, Geit M, Meurer A. Pre-exposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child. *AIDS.* 2011 Jun 29. [Epub ahead of print].
- ⁴⁸ Nicopoullou JD, Almeida PA, Ramsay JW et al.. The effects of HIV on sperm parameters and the outcome of intrauterine insemination following sperm washing. *Human Reprod.* 2004;19:2289-97.
- ⁴⁹ Bujan L, Sergerie M, Moinard N et al. Decreased Semen Volume and Spermatozoa Motility in HIV-1-Infected Patients Under Antiretroviral Treatment. *J Androl* 2007;28(3):444-52.
- ⁵⁰ van Leeuwen E, De Witt FW, Eeftinck Schattenkerk JKM, Reiss P, van der Veen F, Prins JM. Effects of antiretroviral therapy on semen quality. *AIDS.* 2008 ;22(5):647-8.
- ⁵¹ Semprini AE, Vucetich A, Morandi E, et al. Removal of p18 immunoreactive cells from the semen of HTLV-III/LAV seropositive men. *Colloque INSERM* 1987;154:4631.
- ⁵² Nicopoullou JD, Almeida P, Vourliotis M, Goulding R, Gilling-Smith C. A decade of the sperm-washing programme: where are we now? *Hum Fertil (Camb).* 2010;13(2):90-7.
- ⁵³ Loja Vitorino R, Gilda Grinsztejn B, Ferreira de Andrade C.A. et al. Systematic review of the effectiveness and safety of assisted reproduction techniques in couples serodiscordant for human immunodeficiency virus where the man is positive. *Fertil Steril.* 2011;95:1684-90.
- ⁵⁴ Prisant N, Tubiana R, Lefebvre G, Lebray P, Marcelin AG, Thibault V, Rosenblum O, Bonmarchand M, Vauth D, Golmard JL, Katlama C, Poirot C. HIV-1 or hepatitis C chronic infection in serodiscordant couples has no impact on infertility treatment outcome. *Fertil Steril.* 2010;93(3):1020-3.
- ⁵⁵ Bujan L, Hollander L, Coudert M, et al. 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.
- ⁵⁶ 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. *Human Reprod.* 2007;22:772-7.
- ⁵⁷ Sauer MV. Sperm washing techniques address the fertility needs of HIV-seropositive men: a clinical review. *Reprod Biomed Online.* 2005;10:135-40.
- ⁵⁸ Marcus J, McConnel JJ, Grant RM. HIV Superinfection vs. Dual Initial Infection: What Clinicians and Patients Should know. <http://www.medscape.com/viewarticle/504811>
- ⁵⁹ Smith DM, Richman DD, Little SJ. HIV superinfection. *J Infect Dis.* 2005;192(3):438-44.
- ⁶⁰ Willberg CB et al. Immunity to HIV-1 is influenced by continued natural exposure to exogenous virus. *PLoS Pathogens* 2008;4:e1000185.



-
- ⁶¹ Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors Associated with Mother-to-Child Transmission of HIV-1 Despite a Maternal Viral Load <500 Copies/mL at Delivery: A Case-Control Study Nested in the French Perinatal Cohort (EPF-ANRS CO1). Clin Infect Dis. 2010;50:585-96.