

Fertilitetsbehandling af personer med HIV og hepatitis B og C virus

Forfattere (i alfabetisk rækkefølge):

Forfattere: Anders Nyboe Andersen, Lene Hee Christensen, Tilde Veng Eskildsen, Birgitte Oxlund-Mariegaard, Morten Rønn Petersen

Infektionsmedicinere: Nina Weis

Tovholder: Birgitte Oxlund-Mariegaard

Korrespondance: birgitte.sophie.oxlund-mariegaard@regionh.dk

Status

1. Udkast: 01.01.2007

2. Revision 06.04.2010

Opdateret version diskuteret på DFS dato: 11.03.2022

Korrigeret udkast dato: 11.03.22

Endelig guideline dato: 11.03.22

Guideline skal revideres seneste dato: 01.04.25

Indholdsfortegnelse:

Indledning	side 1
Definitioner og forkortelser	side 2
Afgrænsning af emnet	side 2
Litteratursøgning og metode	side 2
Kliniske rekommendationer	
Human Immunodefekt Virus (HIV)	side 3
Hepatitis C	side 4
Hepatitis B	side 5
Generel anbefaling for laboratoriearbejdet med HIV og Hepatitis positive patienter	side 6
Referencer	side 6

Indledning:

Fertilitetsbehandling af par hvor den ene part eller begge er smittet med Human Immunodefekt virus (HIV), hepatitis C virus (HCV) eller B virus (HBV) er særligt reguleret, ligesom der er lovkrav om at alle par skal være screenet for såvel HIV som hepatitis B/C før behandling. Dansk lovgivning er baseret på EU's celle- og vævsdirektiv fra 2004, som efterfølgende er blevet implementeret i den nationale lovgivning. Baggrunden for de særlige forholdsregler ved fertilitetsbehandling af sådanne par er hensynet til bedst muligt at sikre, at de smittede har modtaget relevant undersøgelse og om muligt behandling af infektionsmedicinere. Påbegyndes fertilitetsbehandling er målet derudover at undgå smitteoverførsel til raske partner, vertikal transmission til fostret, andre patienter i fertilitetsbehandling og behandlende personale.

Med hensyn til den overordnede regulering er assisteret reproduktion af HBV, HCV- og HIV- smittede beskrevet i paragraf 7.2 i Sundhedsstyrelsens Vejledning om Assisteret Reproduktion (VEJ nr. 9351 af 26/05/2015). Heraf fremgår følgende: "Sundhedsstyrelsen har efter sundhedslovens § 208 fastsat, at behandling af fertile og infertile par, hvor den ene part eller begge er HIV, hepatitis B eller hepatitis C-

positiv er at anse som en højt specialiseret funktion i specialet gynækologi-obstetrik". Det er endvidere fastsat, at denne funktion skal foregå i samarbejde med infektionsmedicin og laboratorium på relevant niveau. Ved opnået graviditet hos kvinde med HIV, Hepatitis C eller Hepatitis B skal kvinden følges på godkendt højt specialiseret funktion i obstetrik, som varetages i tæt samarbejde med specialet intern medicin: infektionsmedicin. De godkendte matrikler for begge funktioner fremgår af Sundhedsstyrelsens til enhver tid gældende specialevejledning". Ifølge disse reguleringer foregår fertilitetsbehandling i Danmark aktuelt enten på Fertilitetsklinikkerne på Rigshospitalet eller Odense Universitets Hospital.

Som det fremgår af Sundhedsstyrelsens vejledning bør par med HIV eller hepatitis være undersøgt af infektionsmedicinere før påbegyndt behandling på en af de to fertilitetsklinikker, der foretager disse behandlinger i Danmark. Det er endvidere sådan, at der i lovgivningen stilles visse specifikke krav til opbevaring af celler/væv fra par med HIV eller hepatitis. Sådanne lovgivningsmæssige krav skal selvsagt følges uafhængigt af aktuelle evidens. Fx er det i bekendtgørelsen om humane væv og celler fra 2019 (BEK nr. 58 af 18/01/2019) i bilag 7, paragraf 2.3 angivet, at ved partner donation uden direkte anvendelse, skal materiale fra HIV eller hepatitis positive patienter opbevares isoleret.

Generelt om behandling af personer med HIV.

Behandling af HIV-positive har undergået en markant ændring de seneste årtier. Tidligere var der primært tale om en såkaldt risikoreducerende behandling, hvor den største patientgruppe var fertile par, der ikke havde ubeskyttet samleje. I dag er den anti-virale medicinske behandling imidlertid så virksom, at par hvor den HIV-smittede er velbehandlet, anbefales at opnå graviditet ved samleje uden kondom (Roger et al; 2016). Det er således kun de par, som viser sig at være infertile, der bør modtage fertilitetsbehandling.

Generelt om behandling af personer med hepatitis C virus.

Med hensyn til Hepatitis C vil parrene normalt have forsøgt at opnå graviditet ganske som andre, og kriterierne for fertilitetsbehandling er som hos par uden hepatitis C. Siden 2018 har personer med dansk cpr-nummer kunnet modtage behandling med direkte virkende antivirale midler (*direct acting antivirals* - forkortet DAAs), hvor > 95% af de behandlede kureres og kan betragtes som raske. Det må derfor antages at antallet af par, hvor den ene eller begge parter har hepatitis C, der i årene fremover må få brug for fertilitetsbehandling, vil falde.

Generelt om behandling af personer med hepatitis B virus.

For patienter med hepatitis B vil den ikke-smittede partner skulle vaccineres mod hepatitis B, og kriterierne for fertilitetsbehandling er som hos par uden hepatitis B.

Definitioner og forkortelser:

HIV: Human Immundefekt virus

HBV: Hepatitis B virus

HCV: Hepatitis C virus

MAR: Medically assisted reproduction

Afgrænsning af emnet:

Denne guideline omhandler fertilitetsbehandling af par hvor en eller begge parter er smittet med enten HIV, HBV eller HCV.

Litteratursøgning og metode:

Denne DFS guideline følger ikke stringent de kendte retningslinjer fra andre DFS guidelines. Der er to grunde til dette:

- a) Funktionen med fertilitetsbehandling af disse patientgrupper varetages iht. reguleringerne kun 2 steder i Danmark, nemlig på Odense Universitetshospital og på Rigshospitalet.

- b) ESHRE har i september 2021 udgivet deres Europæiske Guideline på 174 sider, der nøje beskriver hele litteraturen og anvender GRADE systemet mhp. evidensen for deres anbefalinger.

Grundet ovenstående og ønsket om relevans og læsevenlighed, vil aktuelle guidelines være summarisk. Med hensyn til komplet litteratur gennemgang og evidensen for anbefalinger henvises derfor til ESHRE's guidelines:

<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-MAR-in-patients-with-viral-disease>

Ovenstående ESHRE guideline refererer endvidere til nedenstående guideline omkring god praksis i laboratoriarbejdet:

[https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-\(2015\)](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-(2015))

Der er derfor til sidst indsat et kort afsnit med de anbefalinger herfra, der har særlig relevans for behandling af patienter med HIV og hepatitis B eller C.

Det skal endvidere holdes for øje at en del af aktuelle praktiske guideline, fx omkring anvendelse af separate frysetanke til opbevaring af kryopræservede embryoner baseres på lovmæssige bekendtgørelser, hvorfor disse selvsagt skal følges.

Personer med HIV (mand, kvinde eller begge)

Risikoen for smitteoverførsel ved vaginalt samleje, hvor den ene af parterne har en velbehandlet HIV-infektion (fuldt suppresseret HIV RNA $i > 6$ mdr) er yderst minimal. I et stort studie af sero-diskordante par (ene partner HIV inficeret den anden ikke-inficeret) fandt man ingen tilfælde af smitte overførsel fra velbehandlet HIV-inficeret partner (Rodger et al., 2016). Dette Europæiske multicenter studium inkluderede 1166 par, hvoraf de 888 var heteroseksuelle. I alt foreligger follow-up af 1.238 "par-år", hvor de heteroseksuelle par rapporterede om i alt 36.000 ubeskyttede samlejer. Der fandtes ingen dokumenterede tilfælde af smitte overførsel indenfor parret.

Infektionsmedicinerne anbefaler derfor at par, hvor den ene eller begge lever med HIV, afventer graviditetsforsøg til HIV-infektionen er velbehandlet (dvs der foreligger umålelig HIV RNA $i > 6$ mdr), og at parret derefter søger at opnå graviditet ved samleje.

Foreligger der et fertilitetsproblem, defineret efter vanlige retningslinjer, vil parret kunne henvises til behandling på Fertilitetsklinikken.

KLINISKE REKOMMENDATIONER

Behandlingssted og indikation

1	Før behandling på en fertilitetsklinik skal den afficerede part være undersøgt og vejledt på en infektionsmedicinsk afdeling og parret skal, med mindre særlige forhold gør sig gældende, have forsøgt at opnå graviditet efter samleje gennem mindst et år.
2	I henhold til klassifikationen af fertilitetsbehandling hos patienter med HIV, som højt specialiseret behandling indenfor gynækologi og obstetrik, udføres Fertilitetsbehandling af HIV-positive på enten Rigshospitalet eller Odense Universitetshospital.
3	Det anbefales at par, hvor den ene eller begge lever med HIV, afventer graviditetsforsøg til HIV-infektionen er velbehandlet (dvs. der foreligger umålelig HIV RNA $i > 6$ mdr.) og at parret derefter søger at opnå graviditet ved samleje.

4	Årsagen til parrets infertilitet bør afgøre hvilken behandlingsform der vælges (IUI, IVF eller ICSI, TESA). Dette gælder uanset om det er den ene eller begge partnere, der lever med HIV.
5	Ved graviditet bør kvinden følges på en obstetrisk afdeling med landsdelsfunktion for gravide der lever med HIV.

Behandling i Fertilitetsklinikken

1 ¹	Såfremt det er manden der lever med HIV, bør der ud fra et forsigtighedsprincip foretages dobbeltoprensning af sædprøven inden anvendelse (gradientcentrifugering efterfulgt af vask x 2 og swim-up procedure).
2 ¹	Der er ikke behov for virustestning af sæden eller af den oprensede sæd inden fertilitetsbehandling (der forudsættes vedvarende fuldt supprimeret HIV RNA i blodet).
3	Der er ikke behov for særlig laboratorietechnik i håndteringen af oocytter fra kvinder testet positive for HIV.
4	Eventuelle kryopræservede embryoner/blastocyster skal nedfryses i separate frysetanke for patienter med den pågældende virusinfektion.

Kommentarer

¹Såfremt **manden** er den, som lever med HIV, anvender langt de fleste Fertilitetsklinikker stadig dobbelt-oprensning af sæden. Evidensen for, at dobbeltoprensning medfører formindsket risiko for overførsel af HIV sammenlignet med alene at udføre gradientoprensning, findes ikke. Anbefalingen bygger derfor på at dobbeltoprensning har været udført gennem mange år, uden at HIV overførsel synes at være sket. Man fastholder derfor dette af forsigtigheds grunde, selvom egentlig evidens mangler.

Det skal endvidere anføres at ESHRE på side 90 i guidelines skriver at man bør teste den oprensede sædprøve for HIV inden den anvendes. ESHRE angiver dog også at "Under strict conditions, national policies may allow the use of processed semen samples of HIV infected males without confirmatory PCR testing." I Danmark har Dansk Selskab for Infektionsmedicin ikke længere nogen anbefaling af testning af den oprensede sæd forud for behandling (Infmed.dk)

Hepatitis C virus positive

KLINISKE REKOMMENDATIONER

Disse par vil normalt have forsøgt graviditet ved samleje ganske som andre og kriterierne for fertilitetsbehandling er som hos par uden hepatitis C.

Behandlingssted og indikation

1	For par, hvor den ene part er HCV-positiv, skal denne være vurderet af infektionsmediciner bl.a. mhp om der findes indikation for HCV eradikerende behandling forud for påbegyndelse af graviditetsforsøg, herunder fertilitetsbehandling.
2	I henhold til klassifikationen af fertilitetsbehandling hos patienter med HCV, som højt specialiseret behandling indenfor gynækologi og obstetrik, udføres Fertilitetsbehandling af Hepatitis C positive på enten Rigshospitalet eller Odense Universitetshospital.

3 ¹	Hvis <i>kvinden</i> er HCV RNA positiv, bør HCV-eradikation søges gennemført inden start på fertilitetsbehandling som tidligst indledes 12 uger efter afsluttet HCV behandling.
3	Årsagen til parrets infertilitet bør afgøre hvilken behandlingsform der vælges (IUI, IVF eller ICSI, TESA).
4.	Hvis kvinden er positiv for HCV bør muligheden for vertical transmission af virus til fostret/barnet være diskuteret inden behandlingsstart. MAR eliminerer ikke denne risiko.

Behandling på Fertilitetsklinikken

1	Hvis <i>manden</i> er HCV-positiv foretages sædoprensning med både gradient centrifugering og swim-up. Der foretages <u>ingen</u> efterfølgende testning af sædpræparationen.
2	Eventuelle kryopræservede embryoner/blastocyster skal nedfryses i separate frysetanke for patienter med den pågældende smitte.

Kommentarer.

¹ Dette er en anbefaling fra Dansk Selskab for Infektionsmedicin (infmed.dk)

Hepatitis B positive

KINISKE REKOMMENDATIONER

Disse par vil normalt have forsøgt graviditet ganske som andre og kriterierne for fertilitetsbehandling er som hos par uden hepatitis B. Før fertilitetsbehandling kan påbegyndes skal den smittede part have gennemgået infektionsmedicinsk udredning, og den ikke-smittede partner skal være vaccineret mod hepatitis B.

Det skal anføres at ved HBc antistof positivitet, afgør en HBV-DNA analyse om patienten anses for smitsom. Er DNA negativ anses patienten ikke for smitsom.

Behandlingssted og indikation

1 ¹	Par, hvor den ene part er hepatitis B virus (HBV)-positiv, bør vurderes af infektionsmediciner mhp tilstandens status, vaccination af ikke-afficerede partner og om der er indikation for særlig behandling, før fertilitetsbehandling påbegyndes.
2	Personale, der arbejder med assisteret reproduktion, bør vaccineres for hepatitis B.
3	Hvis kvinden er positiv for HBV bør muligheden for vertical transmission af virus til fostret/barnet, muligheden for vaccination og neonatal immunprofylakse af barnet være diskuteret
4	I henhold til klassifikationen af fertilitetsbehandling hos patienter med HBV, som højt specialiseret behandling indenfor gynækologi og obstetrik, udføres Fertilitetsbehandling af Hepatitis B positive på enten Rigshospitalet eller Odense Universitetshospital.
5	Behandlingen er enten IUI eller IVF, ICSI, TESA på vanlige indikationer

Behandling på Fertilitetsklinikken.

1	Ved MAR behandling foretages <u>ingen</u> særlige procedurer, såsom dobbeltoprensning af sæd.
---	---

3	Eventuelle kryopræservede embryoner/blastocyster skal nedfryses i separate frysetanke for patienter med den pågældende smitte.
---	--

Kommentarer.

¹ Dansk Selskab for Infektionsmedicin giver i sin guideline mulighed for at man eventuelt kan anvende et accelereret vaccinationsforløb med vaccinationer på dag 0, 7, 21 og 365 (Jin H et al 2015, infmed.dk)

Generel anbefaling for laboratoriearbejdet med HIV og Hepatitis positive patienter.

ESHRE's anbefaling:

1	To ensure adequate safety measures, the treatment of viral-positive patients should be only performed in IVF laboratories <u>with dedicated areas and equipment</u> . Alternatively, such patient treatments could be <u>allocated to specific time slots provided processing of their biological materials is followed by a thorough disinfection</u> of the allocated areas and equipment
---	--

Referencer:

Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, Vernazza P, Collins S, van LJ et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. JAMA 2016 July 12;316(2):171-81.

<https://www.retsinformation.dk/eli/retsinfo/2015/9351>

VEJ nr 9351 af 26/05/2015. Vejledning om sundhedspersoners og vævscentres virksomhed og forpligtelser i forbindelse med assisteret reproduktion

<https://www.retsinformation.dk/eli/ta/2019/58>

BEK nr 58 af 18/01/2019 Sundheds- og Ældreministeriet Vævsbekendtgørelsen. Styrelsen for Patientsikkerhed, j.nr. 5-7410-39/1. Bekendtgørelse om kvalitet og sikkerhed ved håndtering af humane væv og celler.

<https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Management-of-MAR-in-patients-with-viral-disease>

<https://www.infmed.dk/site/tools/download.php?UID=cdbf71bd4443d2e65bbd9bdf72a7fe2386c072cd>

Jin H, Tan Z, Zhang X, Wang B, Zhao Y, Liu P. Comparison of Accelerated and Standard Hepatitis B Vaccination Schedules in High-Risk Healthy Adults: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. PLoS One 2015;10(7):e0133464.

[https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-\(2015\)](https://www.eshre.eu/Guidelines-and-Legal/Guidelines/Revised-guidelines-for-good-practice-in-IVF-laboratories-(2015)).