

PROGETTO MULTIDISCIPLINARE di PMA e GENITORIALITÀ RESPONSABILE per le COPPIE con INFEZIONE da HIV-HCV



Dott.ssa Garlassi Elisa
Dott.ssa Prati Francesca
Dott.ssa Zoboli Giuliana



Dott.ssa Falbo Angela

Indicazioni alla fecondazione assistita e infezione HIV: *variabili da considerare*



Uomo HIV+
*Coppia fertile
a tutela della partner negativa*

Uomo HIV+
*Coppia infertile/subfertile
+ rischio infezione partner*



Coppia HIV+
*Coppia fertile
ma rischio superinfezione*

Coppia HIV+
*Coppia infertile/subfertile
+ rischio superinfezione*



Donna HIV+
Coppia infertile/subfertile



Fecondazione assistita in donne HIV+

Risultati

Published studies on IVF-ICSI in serodiscordant couples with an HIV-infected female partner.

Study	Couples (n)	Cycles (n)	Mean female age (years)	Fertilization rate (%)	Cancellation rate (%)	Transferred embryos/ET (n ± SD)	Clinical pregnancies/ET (%)	Children born (n)
Ohl et al. (2003)	9	15	35.9	71.4	NR	1.9 ± 0.6	9.1	0
Ohl et al. (2005)	50	62	35	63.8	NR	1.8 ± 0.6	23.9; 33.3 (FET)	8
Terriou et al. (2005)	29	66	35.8	67	15.2	2	16.1	8
Coll et al. (2006)	35	50	NR	NR	26	NR	16.2	NR
Manigart et al. (2006)	33	56	35.6	73	42.9	NR	28.1	NR
Martinet et al. (2006)	27	27	35.5	67	18.5	1.3	11	NR
Douglas et al. (2009)	14	29	36.5	58	27.6	2.7 ± 0.3	33	9
Prisant et al. (2010)	52	94	34.7	68.2	NR	1.96 ± 0.5	17.65	14
Santulli et al. (2011)	57	NR	34.2	NR	16.2	1.5 ± 0.7	26.3	NR

**Deleterious effects of HAART:
hormonal effects, mitochondrial toxicity
Deleterious effect of HIV:
direct/indirect.**

**No difference between
HIV positive and HIV
negative women**

The efficiency of sperm washing in removing human immunodeficiency virus type 1 varies according to the seminal viral load

We evaluated the relationship between the seminal HIV-1 viral load and the efficiency of a standardized sperm-washing procedure in removing HIV-1 RNA from semen samples. The results obtained indicate that the amount of virus present in the original sample affects the efficiency of the procedure and suggest that the seminal viral load should be preevaluated before enrolling an HIV-serodiscordant couple in an assisted reproduction protocol. (Fertil Steril® 2005;84:232–4. ©2005 by American Society for Reproductive Medicine.)

- ❖ L'efficacia del metodo dipende dalla viremia seminale di partenza (rimangono positivi i campioni con virospermia $> 1 \times 10^6$ copie/ml).
- ❖ è necessario eseguire sempre PCR-HIV-RNA sul campione di sperma prima di accedere alla Riproduzione Assistita.
- ❖ Il liquido seminale può contenere milioni di copie indipendentemente dalla viremia plasmatica e dal trattamento HAART.



Fecondazione assistita in uomini HIV+

Dati di sicurezza

Study	Sperm-washing technique
Semprini et al. (1992); Savasi et al. (2007)	Whole semen, double-density gradient, one wash, swim-up
Hanabusa et al. (2000)	Semen dilution 1:1, quadruple-density gradient in double tube (glass capillary tube), swim-up
Sauer and Chang (2002)	Whole semen, double-density gradient, two washes
Marina et al. (1998a, b); Mencaglia et al. (2005); Garrido et al. (2005)	Semen dilution 1:1, one wash, triple-density gradient, one wash, swim-up
Politch et al. (2004)	Whole semen, double-density gradient in a double tube, removal of inner tube, one wash
Bujan et al. (2004)	Whole semen, triple-density gradient, two washes, swim-up
Loskutoff et al. (2005)	Semen dilution 1:4, one wash, triple-density gradient (trypsin added) in double tube, two washes
Kato et al. (2006)	Semen dilution 1:2, precipitation of debris, filtration of suspension, 1 Percoll centrifugation, double-density gradient, tube cut, swim-up

- ❖ Nessun caso di infezione riportato in bambini o nella partner femminile in oltre **5000 cicli** di trattamento analizzati in circa 20 anni
- ❖ Rimane per definizione una metodica di “**risk-reduction method**” perché teoricamente il virus può rimanere nel campione di sperma lavato a limiti inferiori a quelli documentabili dalla PCR.
- ❖ Anche per coinfezioni **HIV- HCV** o **pazienti HCV**
- ❖ Variazioni nella metodica in pazienti con severa oligospermia?
- ❖ Circa 4% dei campioni rimane positivo al primo trattamento (contaminazioni?)
- ❖ I risultati della **fecondazione assistita** con il seme-lavato sono molto simili a quelli conseguiti per i pazienti che non sono infetti con HIV

C'è necessità di centri PMA disponibili a coppie HIV?

- **Centri pubblici in Italia:**
 - Milano** - Ospedale Sacco (III livello)
Verona - (I livello)
 - Bari** - Policlinico (III livello)
Roma (?), Firenze Careggi
- **Centri privati:** “Studio Semprini” Milano

Uomo Hiv+ / Donna Hiv-



*Relazione clinica infettivologica
del centro inviante (Allegato 41)
(situazione viroimmunologica, condizioni cliniche,
abuso di sostanze, uso farmaci teratogeni)*

Inviata via fax / e-mail

Parere di idoneità dell'infettivologo locale



*-Prenotazione telefonica 1° visita
ginecologica in Lista d'attesa comune*

1° visita ginecologica
*-Illustrazione percorso PMA
- Valutazione esami
-Consenso informato*

*Stesso giorno di
infettivologo*

**Valutazione
psico/sociale con
parere scritto**

**Valutazione
infettivologica con
parere scritto**

*A giudizio dell'infettivologo o
del ginecologo*

*Valutazione esami, trattamento MST,
situazione viro-immunologica*

*Esecuzione esami necessari (allegato 44a o b)
3 pareri di idoneità favorevoli*

*Abuso sostanze attivo, periodo di
astensione da alcool e/o droghe,
situazioni critiche o di ostacolo.*

Banca del seme
Lavaggio del campione di liquido seminale e
criopreservazione dei campioni idonei

*- La segreteria comunica l'idoneità a procedere
- Prenotazione 2° visita ginecologica
- Ripetizione di alcuni esami infettivologici se non più validi*

2° visita ginecologica
- Scelta della tecnica di PMA



Ciclo PMA

CRITERI di ESCLUSIONE:

1 anno astinenza da alcool o abuso sostanze

- La **legge 40/2004** non prevede criteri di esclusione a monte *“la coppia deve essere in grado di sostenere la nascita di un figlio”*. E' previsto **colloquio con psicologo**
- Lista Trapianto di Fegato: si richiedono 6 mesi di astinenza alcool e droghe
- Centro PMA Verona: *“abuso/dipendenza da alcol-droghe e altre sostanze in atto o nel corso degli ultimi 5 anni ”*
- Alcuni Centri Europei: parametri viro-immunologi, genitori *single*, uso droghe, valutazione psichiatrica

CRITERI di ESCLUSIONE:

1 anno astinenza da alcool o abuso sostanze

- ❖ Età > 43 aa
- ❖ Persone in terapia sostitutiva stabilizzata da almeno 6 mesi con METADONE-BUPRENORFINA (*relazione del medico del SERT + coinvolgimento nell'equipe del medico riferimento*)
- ❖ Parametri clinici: non sono stati scelti a priori valori di esclusione (CD4 - viremia di HIV)

VISITA INFETTIVOLOGICA

- Escludere l'uso di farmaci antiretrovirali a rischio **teratogeno**

Verificare

- il trattamento di eventuali **MST**
- **condizioni viro-immunologiche nei pazienti HIV**
- **aderenza** del paziente alla terapia antiretrovirale
- la pratica di rapporti **sessuali protetti**

L'infettivologo rimane a disposizione per la coppia e per i colleghi
(valutazione degli esami infettivologici che necessitano di ripetizione periodica e trattamento MST)

Coinvolgimento diretto in situazioni peculiari *(coinfezione HCV, progressione di malattia HIV, comorbidità HIV-correlate)*

PARERE di IDONEITA'

L'infettivologo del percorso PMA invia al medico di riferimento un parere di idoneità (positivo, negativo, sospensivo)

- ❖ **Giudizio indipendente** rispetto al Centro Inviante
- ❖ Evidenziare **problematiche**, situazioni critiche da affrontare prima o durante il percorso di PMA
- ❖ **Parere sospensivo** (primo “filtro” con seconda rivalutazione)

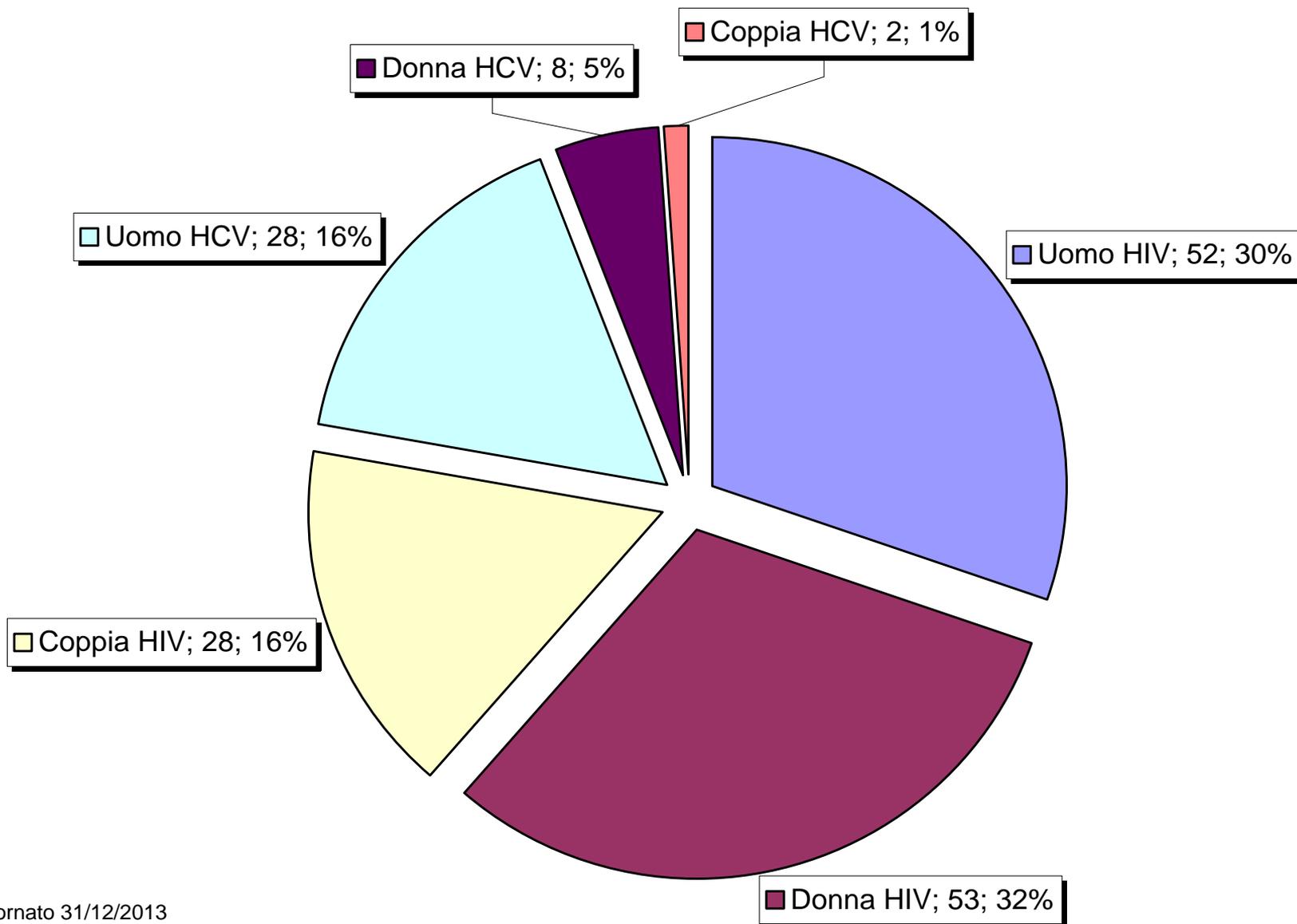
LAVORO di EQUIPE

- Ginecologo/ Urologo
 - Biologo
 - Infettivologo
 - Psicologo

**PERCORSO di PROCREAZIONE
MEDICALMENTE ASSISTITA in coppie
con infezione da HIV- HCV**

**RESOCONTO di 4 anni di attività
Gennaio 2010 – Dicembre 2013**

COPPIE VALUTATE: 171



COPPIE VALUTATE in 4 anni: 171

- 2010 : 23 coppie
- 2011 : 43 coppie
- 2012 : 58 coppie
- 2013: 47 coppie

Fattori di rischio infezione HIV

Fdr per acquisizione di HIV/HCV

- ❖ Eterosessuale: 80%
- ❖ Tossicodipendenza: 20%
 - 3 coppie in terapia sostitutiva stabilizzata con *metadone* da oltre 5 anni

Anamnesi riproduttiva

- ❖ Precedente gravidanza a termine: 8%
- ❖ Rapporti non protetti a fini procreativi
 - *quasi il 50% nelle coppie HIV o con donna HIV*
 - *15% nelle coppie con uomo HIV*
- ❖ 17% coppie: precedenti tentativi di PMA in altri centri

Situazione viro-immunologica

	Uomo HIV+	Donna HIV+
CD4 c/ml (media)	456	685
HAART	81.8%	52.8%
HIV-RNA <20 copie/ml	95%	97%

NAZIONALITA'

Italia: 88/171



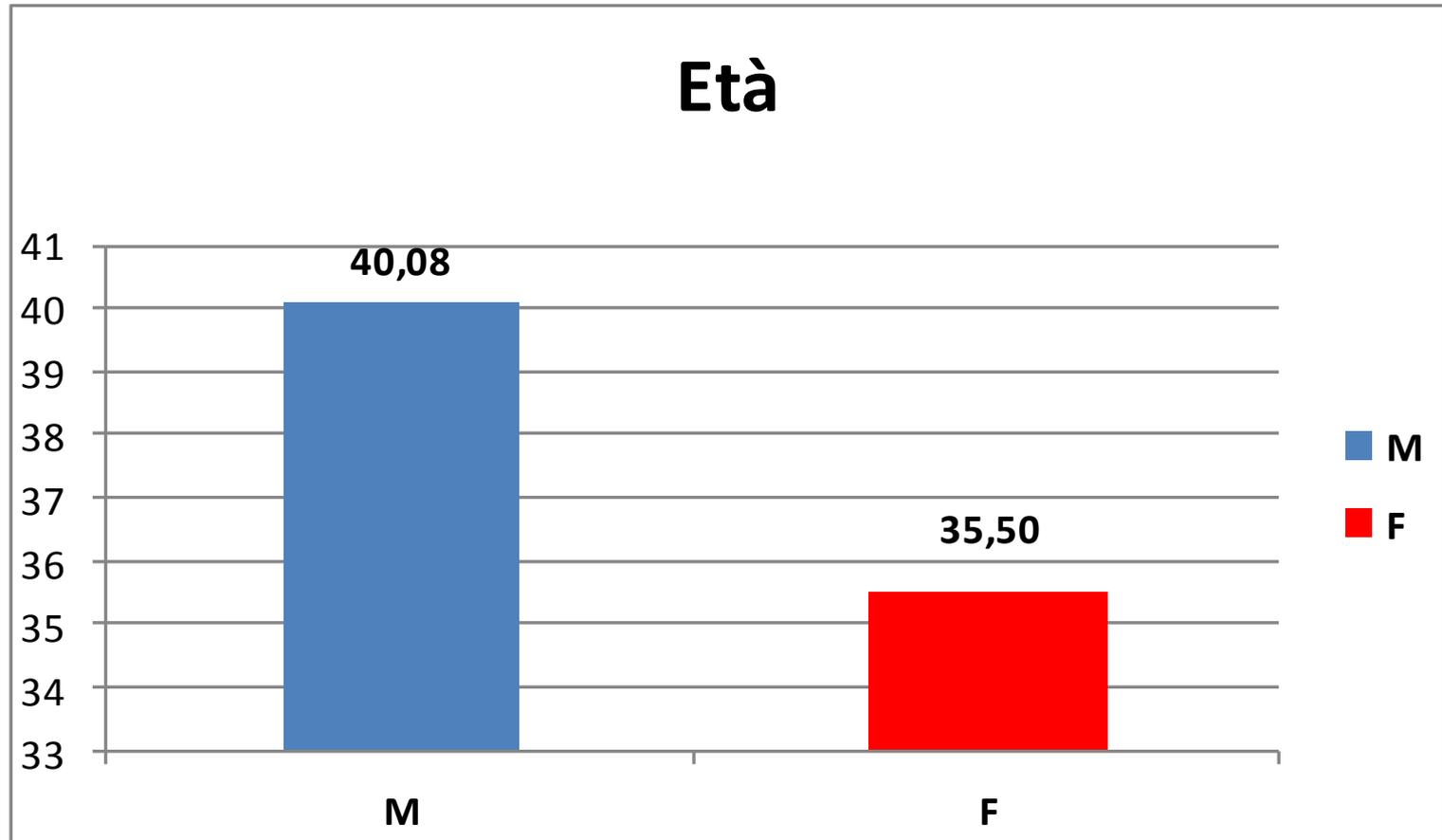
Stranieri: 89/171

- 41 coppie miste
- 48 coppie con entrambi i partners stranieri

47/171 (27%) provengono da fuori regione

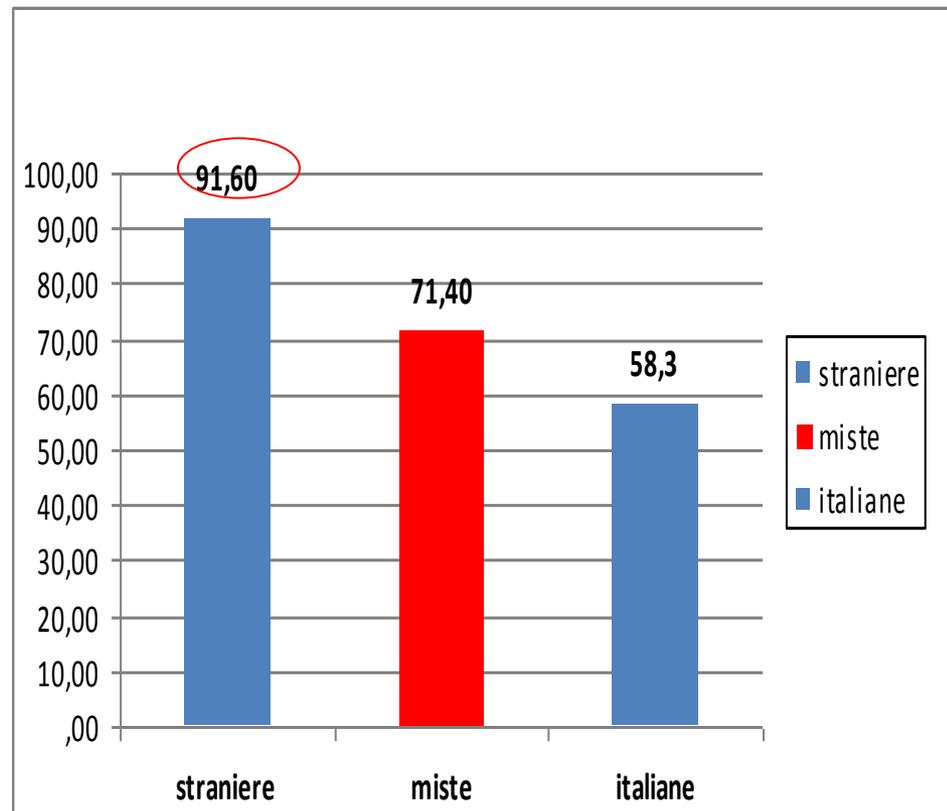
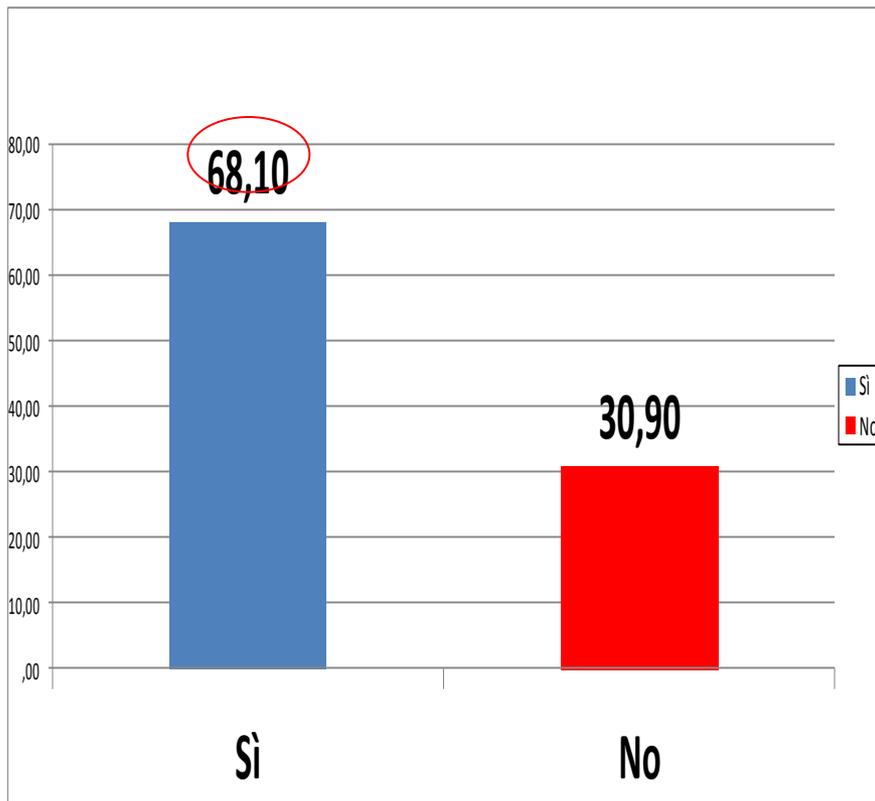


Caratteristiche socio-anagrafiche



Caratteristiche socio-anagrafiche

Coppie Coniugate



IDONEITA' PSICOLOGICA

- ❖ parere sospensivo per 3 coppie (*attesa relazione Sert; invio per percorso di coppia*).
- ❖ 4 coppie: rinnovo idoneità a 6 mesi
- ❖ 4 coppie hanno richiesto ulteriori colloqui di supporto psicologico durante il percorso PMA
- ❖ 1 coppia è stata indirizzata ad un percorso psicologico

IDONEITA' INFETTIVOLOGO

- ❖ parere sospensivo per terapia a rischio teratogeno
 - con Efavirenz in 4 coppie (.....)
 - in una coppia per terapia con Interferone-ribavirina

BANCA DEL SEME. 2010-2013

PATOLOGIA	N° PAZIENTI
HIV	40
HCV	26
HIV/HCV	14
TOTALE	80

2010-2013: 4 ANNI DI ATTIVITA'

NUMERO DI ACCESSI	99
NUMERO DI LAVAGGI EFFETTUATI	95
NUMERO DI LAVAGGI HIV/HCV RNA-NEGATIVI	87 (87/95, 91,6%)

4 CAMPIONI: NON IDONEI AL CONGELAMENTO PER CRIPTOZOOSPERMIA SEVERA O AZOOSPERMIA.

3 LAVAGGI: RIPETUTI PER PROBLEMI TECNICI DURANTE PCR;

4 LAVAGGI: RISULTATI HIV/HCV RNA POSITIVI DOPO PCR.

2010-2013: 4 ANNI DI ATTIVITA'

SPERMIOGRAMMA	N° CAMPIONI	%
NORMOZOOSPERMIA	58	58.6%
ASTENOZOOSPERMIA	15	15.2%
OLIGOZOOSPERMIA	4	4.0%
OLIGOASTENOZOOSPERMIA	13	13.1%
CRIPTOZOOSPERMIA	7	7.1%
AZOOSPERMIA	2	2.0%



Risultati 2010-2014



Donna

	HIV	HCV
Totale	52	13
Pick Up (PU)	56	13
Embryo Transfer (ET)	23 (41% su PU)	7 (53%)
Età materna media	38.9 ± 4.8	34.9 ± 1.8
Gravidanze totali	8 (14% su PU 34% su ET)	0 (0%)
Gravidanze cliniche	7 (12% su PU 30% su ET)	---
Aborti spontanei	2	---
Gravidanze singole	3	---
Gravidanze gemellari	2	---
Parti	3	---

Uomo

	HIV	HCV
Totale	43	34
Pick Up (PU)	36	54
Embryo Transfer (ET)	19 (52% su PU)	41 (75% su PU)
Età materna media	37.0 ± 5.2	38.1 ± 4.1
Gravidanze totali	8 (22% su PU 42% su ET)	12 (22% su PU 29% su ET)
Gravidanze cliniche	6 (16% su PU 31% su ET)	8 (14% su PU 19% su ET)
Aborti spontanei	1	3
Gravidanze singole	2	4
Gravidanze gemellari	2	0
Parti	2	2





Risultati 2010- 2014



Uomo / Donna sierococondanti	HIV	HCV	Uomo e/o Donna HIV-HCV coinfecti	
Totale	23	1	Totale	9
Pick Up (PU)	26	1	Pick Up (PU)	14
Embryo Transfer (ET)	18 (69% su PU)	1 (100% PU)	Embryo Transfer (ET)	8 (57% su PU)
Età materna media	39.4 ± 2.9		Età materna media	37.3 ± 3.5
Gravidanze totali	4 (15% su PU 22% su ET)	0	Gravidanze totali	4 (28% su PU 50% su ET)
Gravidanze cliniche	4 (15% su PU 22% su ET)	---	Gravidanze cliniche	2 (14% su PU 25% su ET)
Aborti spontanei	1	---	Gravidanze singole	1
Gravidanze singole	3	---	Gravidanze gemellari	1
Parti	1	---	Parti	1



Fecondazione assistita e infezione da HCV

Risultati

Risultati
paragonabili !

HIV-1 or hepatitis C chronic infection in
serodiscordant infertile couples has no impact on
infertility treatment outcome

Comparison between the SCD and the seronegative paired control groups (CG).

	HIV-female SDC [CG]	HIV-male SDC [CG]	HCV-female SDC [CG]	HCV-male SDC [CG]
Number of couples	52 [82]	28 [41]	22 [42]	28 [46]
Mean female age (years)	34.7 ± 4.9 [34.7 ± 4.8]	35.3 ± 4.3 [35.5 ± 4.4]	37.7 ± 3.9 [37.7 ± 3.9]	37.6 ± 3.1 [37.5 ± 3.0]
Trial rank	1.6 ± 0.9 [1.6 ± 0.8]	1.5 ± 0.7 [1.6 ± 0.8]	2.0 ± 1.0 [1.8 ± 0.8]	1.7 ± 0.9 [1.7 ± 0.9]
Infertility etiology %				
— Female pathology	59.6 [67]	21.4 [19.5]	50 [62]	35.7 [39.2]
— Male factor	40.4 [33]	78.6 [80.5]	50 [38]	64.3 [60.8]
Number of OR	94 [94]	44 [44]	45 [45]	49 [49]
Number of transfer (ET)	85 [88]	36 [36]	37 [42]	40 [41]
Mature oocytes/OR	6.4 ± 4.5 [7.3 ± 5.4]	7.3 ± 6.4 [7.4 ± 5.9]	5.6 ± 4.9 [6.0 ± 4.4]	7.5 ± 5.3 [4.8 ± 3.7] ^e
Fertilization rate %	68.2 [75.6] ^a	60.8 [71.8] ^b	71.1 [70.2]	54.7 [68.2] ^f
Cleavage rate %	69.75 [73.1]	62.6 [75.1] ^c	75.3 [63.6] ^d	54.45 [65.7] ^g
Transferred embryo/ET	1.96 ± 0.5 [1.94 ± 0.5]	2.08 ± 0.44 [1.92 ± 0.43]	2.14 ± 0.63 [1.87 ± 0.61]	1.95 ± 0.5 [1.67 ± 0.61]
Implantation rates %	10.8 [7.1]	10.7 [7]	5.1 [9.6]	12.8 [4.2]
Clinical pregnancies/OR %	15.96 [10.5]	18.2 [9.1]	8.9 [11.1]	14.3 [6.1]
Clinical pregnancies/ET %	17.65 [11.5]	22.2 [10.8]	10.8 [12.8]	17.5 [7.0]
Children born	14 [12]	6 [4]	2 [4]	8 [2]

Fecondazione assistita e infezione da HCV

Risultati

Human Reproduction, Vol.26, No.1 pp. 143–147, 2011
 Advanced Access publication on November 26, 2010 doi:10.1093/humrep/deq317

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

ICSI outcome in women who have positive PCR result for hepatitis C virus

	Group A	Group B	Group C	P-value
Mean number of fertilized oocytes/ retrieval	1.12 ± 1.17	3 ± 1.2	8 ± 3.5	
Total fertilized oocytes	28%	32%	67%	0.0035*
Total no. of embryo transfer/group	18	27	38	
Implantation rate (%)	33.3%	45%	52%	0.038*
Clinical pregnancy/ total embryo transfer	2/18	13/27	19/38	
Clinical pregnancy/ total no. of cases	2 (5%)	13(32.5%)	19(47.5%)	0.001*
Number of live births	2	11	15	0.012*

Mean ± SD	Group A	Group B	Group C	P-value
Patients' age (years)	31.3 ± 4	30.7 ± 4.2	29.7 ± 4.7	0.106
Number of gonadotrophin ampoules	31.6 ± 8.3	28.4 ± 4.6	26.1 ± 6.54	0.015*
Days of ovarian stimulation	13.16 ± 1.6	12.5 ± 1.1	12 ± 1.5	0.311
Peak estradiol level (pg/ml)	1280 ± 1316.6	2890 ± 1586.2	4670 ± 1693	0.012*
Number of follicles	11.6 ± 6.3	13.5 ± 4.6	13.9 ± 4.8	0.046*
Number of eggs retrieved	6 ± 3.4	11.4 ± 2.8	13 ± 4.2	0.001*
Number of females with no mature oocytes	21 (52.5%)	12 (30%)	2 (5%)	0.0001*
Number of mature eggs retrieved	4 ± 4.2	9.4 ± 4.2	12 ± 5.2	0.001*

CONCLUSIONI

- ❖ **Sicurezza** delle tecniche di riproduzione assistita nella trasmissione orizzontale e verticale del virus HCV e HIV.
- ❖ **Efficacia comparabile** della popolazione infetta rispetto alla popolazione non infetta
- ❖ Importanza di approccio multidisciplinare.
- ❖ Percorsi alternativi: adozione, fecondazione naturale.

ASMN Reggio Emilia
S.C. Malattie Infettive
Direttore: Dott. G. Magnani

ASMN Reggio Emilia
S.C. Ostetricia Ginecologia
Direttore: Prof. GB La Sala

INFETTIVOLOGICI

Dott.ssa Zoboli Giuliana
zoboli.giuliana@asmn.re.it
Dott.ssa Prati Francesc
prati.francesca2@asmn.re.it

[0522-296456](tel:0522-296456)

GINECOLOGI

Dott.ssa Villani Maria Teresa
villani.mariateresa@asmn.re.it
Dott.ssa Falbo Angela
falbo.angelaimmacolata@asmn.re.it

**SEGRETERIA GINECOLOGIA per
prenotazione prima visita:**

[0522-296464](tel:0522-296464)
