

HIV GEBELİK VE EMZİRME

Dr Dilek Yıldız Sevgi

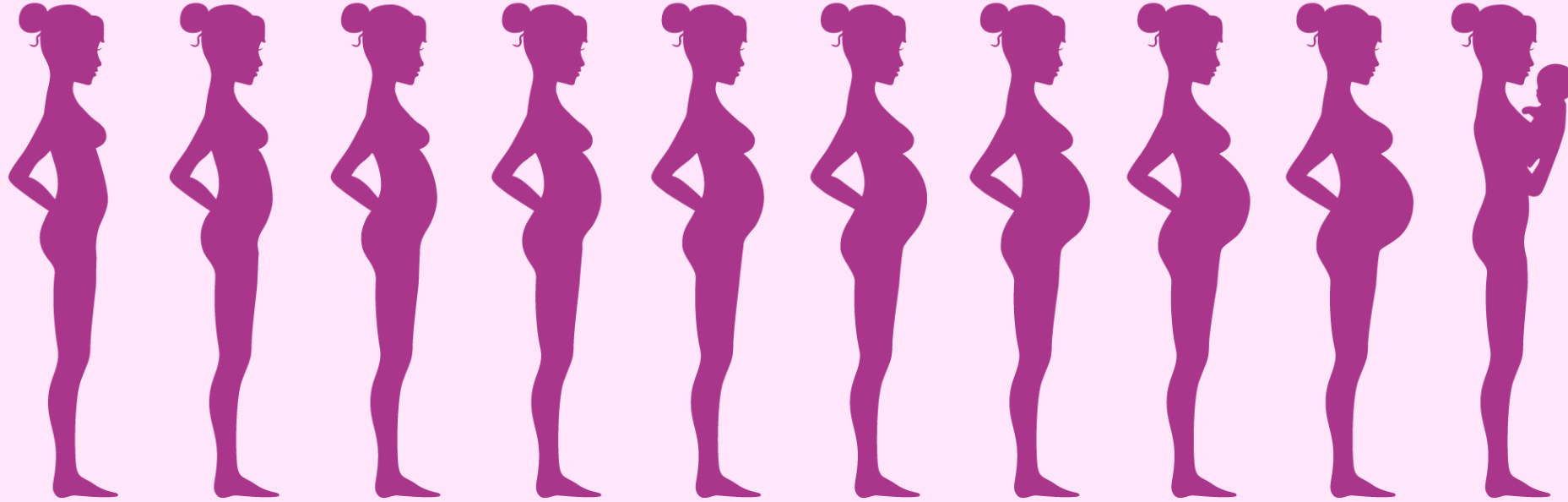
Sunum Planı

- Gebelik planlanması
- Gebelik ve ART
- Gebenin izlemi
- Doğum
- Yenidoğan profilaksisi
- Beslenme

HIV ile infekte her kadın

- Doğurganlık çağında ise çocuk planlaması konuşulmalı
- İstenmeyen gebelik olasılığını azaltmak önemli
- Etkili ve uygun kontraseptif yöntemler hakkında bilgi verilmeli
- Oral kontraseptifler ve ART etkileşimine dikkat edilmeli





1.trimester

2.trimester

3.trimester

Doğum

HIV tarama

Gebelik öncesi danışmanlık

Servikal smear

Viral yük takibi

ART başlanması

ART devamı

ART ajan seçimi

İstenmeyen etki takibi

Fetal geçişin önlenmesi

HBV/HCV koinfeksiyonu

Doğum şekli

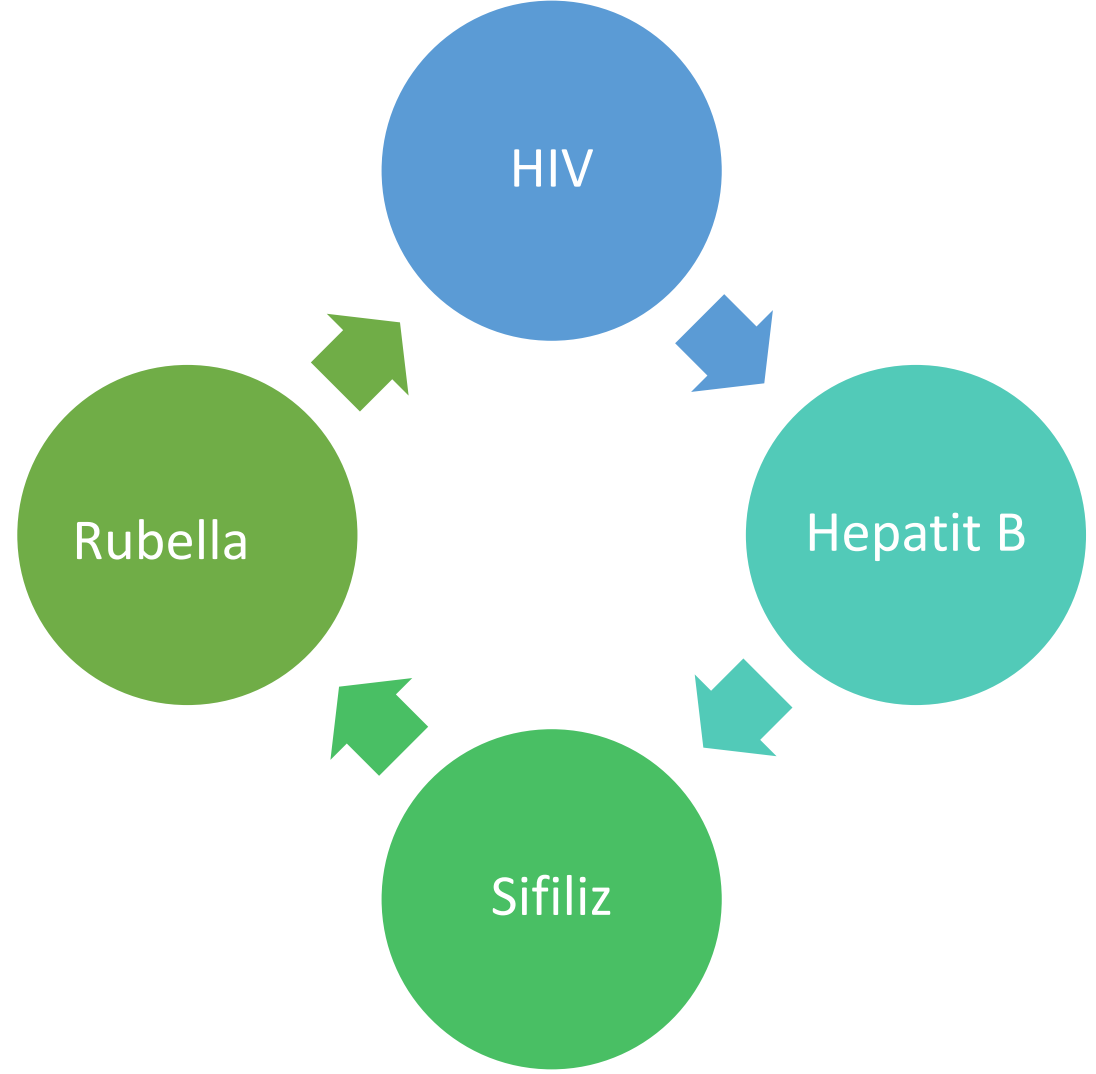
Doğum yönetimi

ART devamlılığı

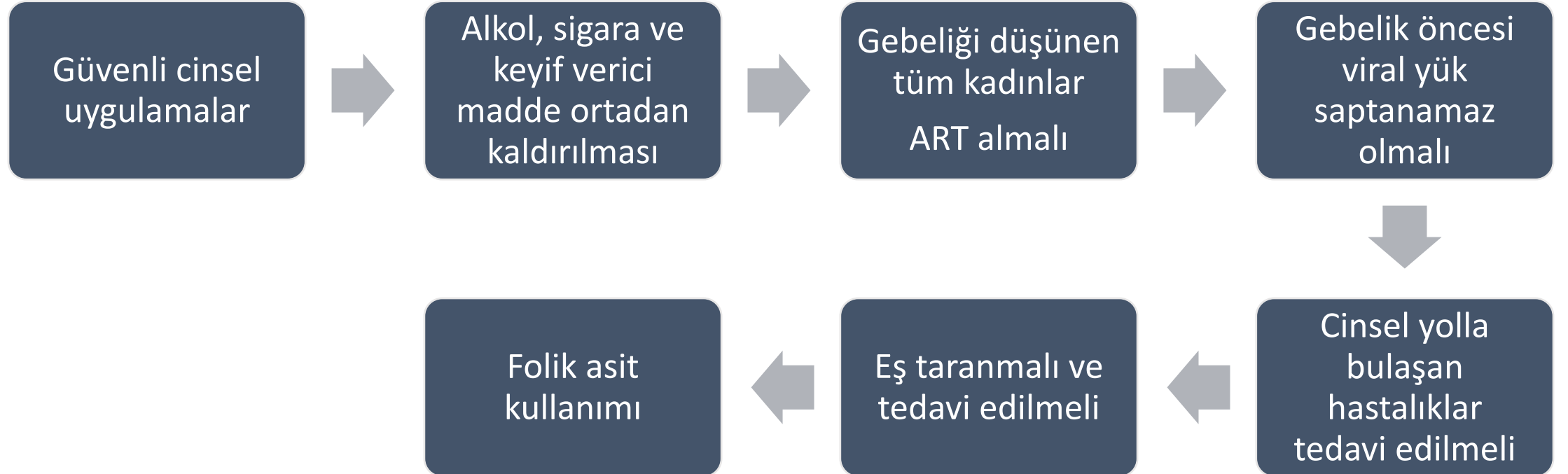
Yenidoğanın takibi

Beslenme

Tüm gebeler
taranmalı



HIV ile infekte kadınlar Doğumdan önce



HIV ile infekte
kadınlar
Doğumdan önce

CD4 hücre sayısı

HIV RNA düzeyi

Direnç testi

Hepatit A, B ve C taraması

Toksoplazma taraması

Hemogram

Karaciğer ve böbrek testleri

HLA-B 5701 testi

ART öyküsü, uyum

HIV ile infekte
kadınlar
Doğumdan önce

Sifiliz, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoea*

HAV, HBV, influenza, pneumococcus, and Tdap aşıları

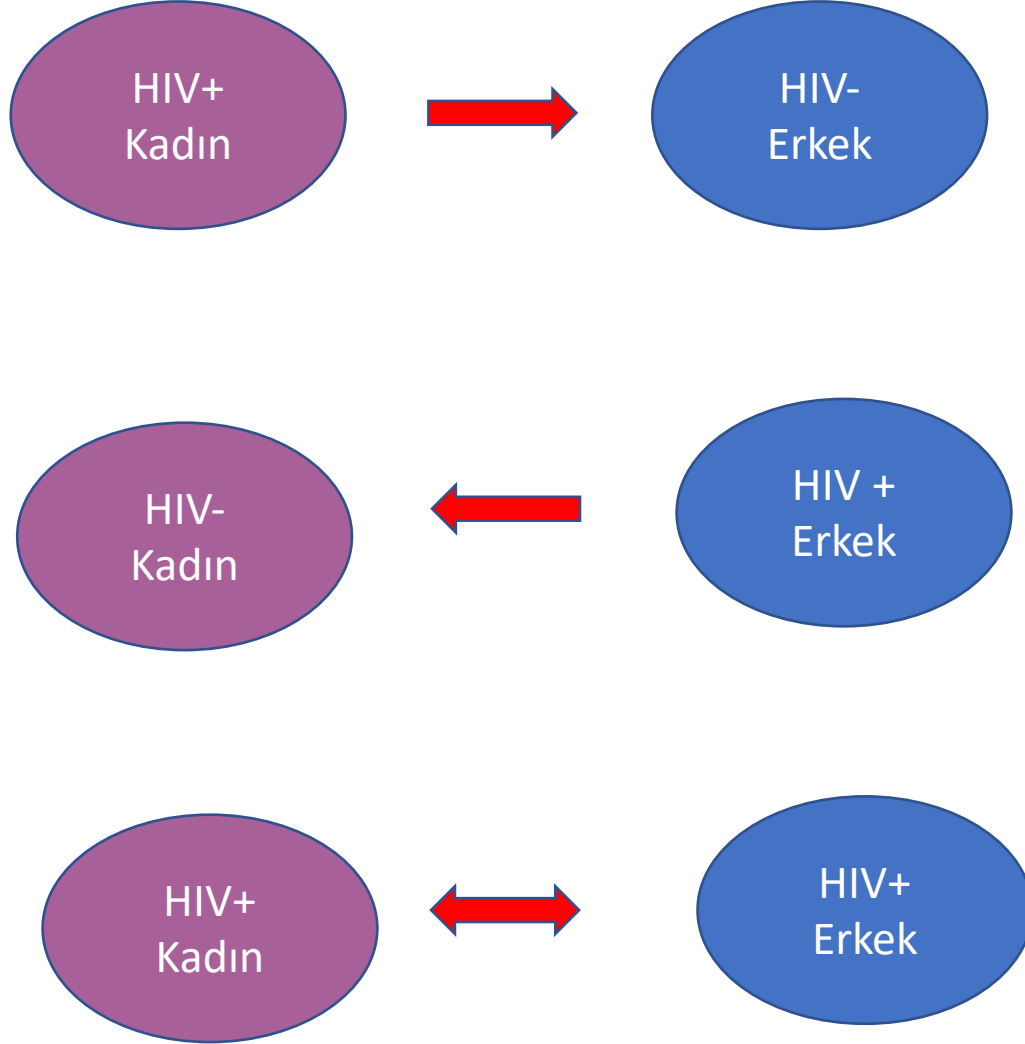
Depresyon, anksiyete değerlendirme

Fırsatçı infeksiyon (PCP, MAC)

Eş değerlendirilmesi

Glukoz tolerans testi 28. hafta

Fetus izlemi



Viral yükün baskılanmış olması

Hiç bir yöntem tamamen koruyucu değil

Plazma HIV RNA ile genital RNA konsantrasyonu farklı olabilir

Bildirilmiş geçiş yok

Genital sistem iltihabı, HIV geçişi ile ilişkili

İnfertilite açısından değerlendirme

Ovulasyonun takibi, uygun kit ile

Ovulasyondan önceki 2-3 gün ovulasyon günü kondomsuz ilişki

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 11, 2011

VOL. 365 NO. 6

Prevention of HIV-1 Infection with Early

Myron S. Cohen, M.D., Ying Q. Chen, Ph.D., Marybeth McCauley, M.D., Mina C. Hosseinipour, M.D., Nagalingeswaran Kumarasamy, M.D., Johnstone Kumwenda, F.R.C.P., Beatriz Grinsztejn, M.D., Jose H.S. Piwoz, M.D., Sanjay Mehendale, M.D., Suwat Chariyalertsak, M.D., Breno R. Santos, M.D., Irving F. Hoffman, P.A., Susan H. Eshleman, M.D., Estelle Piwoz, M.D., Joseph Makhema, F.R.C.P., Lisa A. Mills, M.D., Guy de Bruyn, M.D., Joseph Eron, M.D., Joel Gallant, M.D., Diane Havlir, M.D., Susan Swindell, M.D., Vanessa Elharrar, M.D., David Burns, M.D., Taha E. Taha, M.B., M. David Celentano, Sc.D., Max Essex, D.V.M., and Thomas R. Fleming, M.D.

ABSTRACT

BACKGROUND

Antiretroviral therapy that reduces viral replication could limit the transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) in serodiscordant couples.

METHODS

In nine countries, we enrolled 1763 couples in which one partner was HIV-1–positive and the other was HIV-1–negative; 54% of the subjects were from Africa, and 50% of infected partners were men. HIV-1–infected subjects with CD4 counts between 350 and 550 cells per cubic millimeter were randomly assigned in a 1:1 ratio to receive

9 ülke, 13 bölge , çok merkezli
Serodiskordan çiftlerde ART bulaşı önler mi?

1763 Serodiskordan çift
CD4 hücre sayısı 350 – 550 hücre/mm³
Erken başlangıç ART %50
Geç başlangıçlı ART kolu %50 (CD4 sayısı <250)

Bulaş sayısı 39, partner ilişkili 28
Sadece 1'i erken ART

at Chapel Hill, Institute for Global Health and Infectious Diseases, Suite 2115, Bioinformatics Bldg., 130 Mason Farm Rd., CB 7030, Chapel Hill, NC 27599, or at mscohen@med.unc.edu.

*Other members of the HIV Prevention

Partner Study

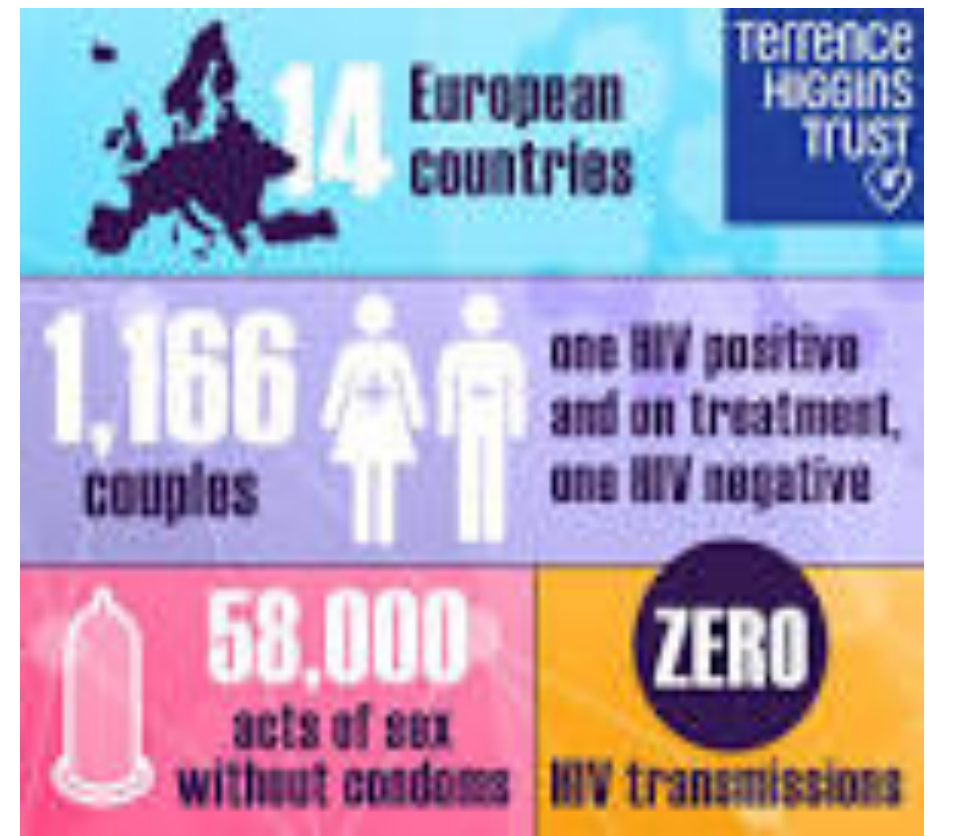
2010 – 2014 (2016)

75 çalışma bölgesi
1166 serodiskordan çift
Heteroseksüel ve MSM

Kriterler
Pozitif partner
Saptanamaz viral yük (<200c/ml)
ART alan
Kondom kullanmayan

11 infeksiyon - (10 MSM, 1 heteroseksüel)
Hiçbiri partner kaynaklı değil

58,000 kondomsuz, penetratif seks, HIV bulaşı 0



Natural conception in HIV-serodiscordant couples with the infected partner in suppressive antiretroviral therapy

A prospective cohort study

Jorge Del Romero, MD^a, María Begoña Baza, MD^{a,*}, Isabel Río, PhD^b, Adrián Jerónimo, MD^a, Mar Vera, MD^a, Victoria Hernando, PhD^{b,c}, Carmen Rodríguez, PhD^a, Jesús Castilla, MD, PhD^{c,d}

Abstract

The potential of antiretroviral treatment (ART) to prevent the sexual transmission of HIV has increased the number of serodiscordant couples who are considering natural conception. We aim to describe the results of a protocol for reproductive counseling aimed at HIV serodiscordant couples who desire natural conception, in which the infected partner, the index case, is receiving suppressive antiretroviral treatment.

A prospective cohort included all HIV serodiscordant couples attended a counseling program in the period 2002 to 2013 who opted for natural conception and met the following criteria: index case on ART with persistent plasma viral suppression for at least the previous 6 months, ART compliance over 95%, preserved immune status, undetectable HIV viral and proviral load in semen in male index cases, and absence of genitourinary infections and fertility problems in both members of the couple.

Of the 161 HIV serodiscordant couples included, 133 with male index cases, 66% achieved at least 1 pregnancy, 18% a second one, and 5% a third pregnancy. A total of 144 natural pregnancies occurred and 107 babies were born. The pregnancy rate was 1.9 for each 100 acts of vaginal intercourse, and the mean time to conception was 6.1 months, both independently of the sex of the index case. No case of sexual or vertical HIV transmission occurred.

In the absence of fertility problems and under controlled conditions, natural conception might be a safe and effective reproductive method for those HIV serodiscordant couples who choose this reproductive option.

Abbreviations: ART = antiretroviral treatment, CI = confidence interval, DNA = deoxyribonucleic acid, HIV = human immunodeficiency virus, IQR = interquartile range, NA = not applicable, RNA = ribonucleic acid, SD = standard deviation, SDCs = serodiscordant couples.

Keywords: antiretroviral therapy, HIV infection, HIV transmission, natural conception, serodiscordant couples

Serodiskordan
çiftler
HIV pozitif
kadın

Erken ve kalıcı viral yük kontrolü
perinatal geçiş riskini azaltır

Riski tümüyle ortadan kaldırmaz

Evde ya da uygun bir yerde spermin
aktarılması riski ortadan kaldırır

Serodiskordan çiftler HIV pozitif erkek

Viral supresyon şüphe.....PrEP

Erkek +, ART alıyor, viral supresyon, ovulasyon penceresinde kondomsuz ise PrEP eklenmesi yararı düşük

Uyum kritik öneme sahip

Gebelik sırasında HIV bulaşında artış

Gebelikte her trimestır anti HIV

Partner yükü ? İse daha sık

Akut HIV infeksiyonu perinatal geçiş riski yüksek

PrEP

- TDF+FTC
- Gebelikten 1 ay önce günlük başlanması, 1 ay sonrası
- Başlangıçta ve 3 ayda bir HIV testi
- HBV mutlaka deęerlendirilmeli
- Hepatit B aşısı
- Akut HIV infeksiyonu ile ilgili bilgilendirme

6 ay sonrası
infertilite için
değerlendirme

HIV, ART
sperm anomalisi

Sperm sayısı
düşüklüğü, hareket
azlığı, anormal form,
düşük volüm gibi

Yardımcı üreme
teknikleri

Rahim içi
tohumlama (IUI)

İn vitro fertilizasyon
(IVF)

İntrasitoplazmik
sperm enjeksiyon
(ICSI)

Hepsi ile birlikte
yıkamış sperm

HIV ile infekte
kadınlar

Tüm kadınlar ART almalı

Kadının sağlığı

Perinatal geçişin azalması

Yaşam boyu devam etmeli

ART seçerken

ART etkinliđi

İstenmeyen etkileri

İlaç etkileşimleri

Farmakokinetik

Hepatit B koinfeksiyonu

Komorbiditeler

Gebelik deneyimleri

Direnç testleri

İlaçların teratojenik potansiyeli

Anne ve fetüse olumsuz sonuçları

Tedavi uyumu düşünölmeli

Perinatal geçiş azalması

- ART kullanımı plazmada ve genital sekresyonda HIV RNA düzeyini düşürür

Erken viral supresyon perinatal geçişi azaltır

Plazma RNA saptanamaz olsa da perinatal geçiş bildirilmiş

Annenin aldığı ART fetus için PrEP

NRTI yüksek plasental geiştten dolayı kapsanmalı

Yenidoğan PEP

Antiretroviral Ajanlar ve Gebelik

	NRTI	NNRTI	PI	EI	INI
İlk seçenek	Abakavir/lamivudin Emtricisabin/tenofovir DF		Atazanavir/r ³ Darunavir/r		Raltegravir Dolutegravir ⁴
Alternatif	Zidovudin/lamivudin	Rilpivirin Efavirenz ¹	Lopinavir/r		
Gebelikte yetersiz veri	TAF	Doravirin	Fosamprenavir/r		Elvitegravir ⁵ Bictegravir
Önerilmeyen	Didanozin Stavudin ABC+3TC+ZDV	Nevirapin ² Etravirin		Maraviroc	

¹Gebelik ilk 8 haftadan sonra kullanılabilir. İnsanda fetal risk; gebelik kategorisi D

²İstenmeyen etki, düşük direnç bariyeri

³Hiperbilirubinemi

⁴İlk trimester hariç

⁵Kobicistat/emtricitabin/tenofovir DF ile kombine
Gebelikte kobistat kullanımı ile ilgili yeterli veri yok

DHHS, <https://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/3/perinatal/487/table-6---what-to-start--initial-combination-regimens-for-antiretroviral-naive-pregnant-women>

Antiretroviral Pregnancy Registry Study (www.APRegistry.com)

- Amaç

- HIV ile infekte gebe kadınlarda antiretroviral ajanların major teratojenik etkilerini saptamak

- Bağımsız bir danışma kurulu tarafından yürütülür; ARV üreten tüm ilaç firmaları katılır

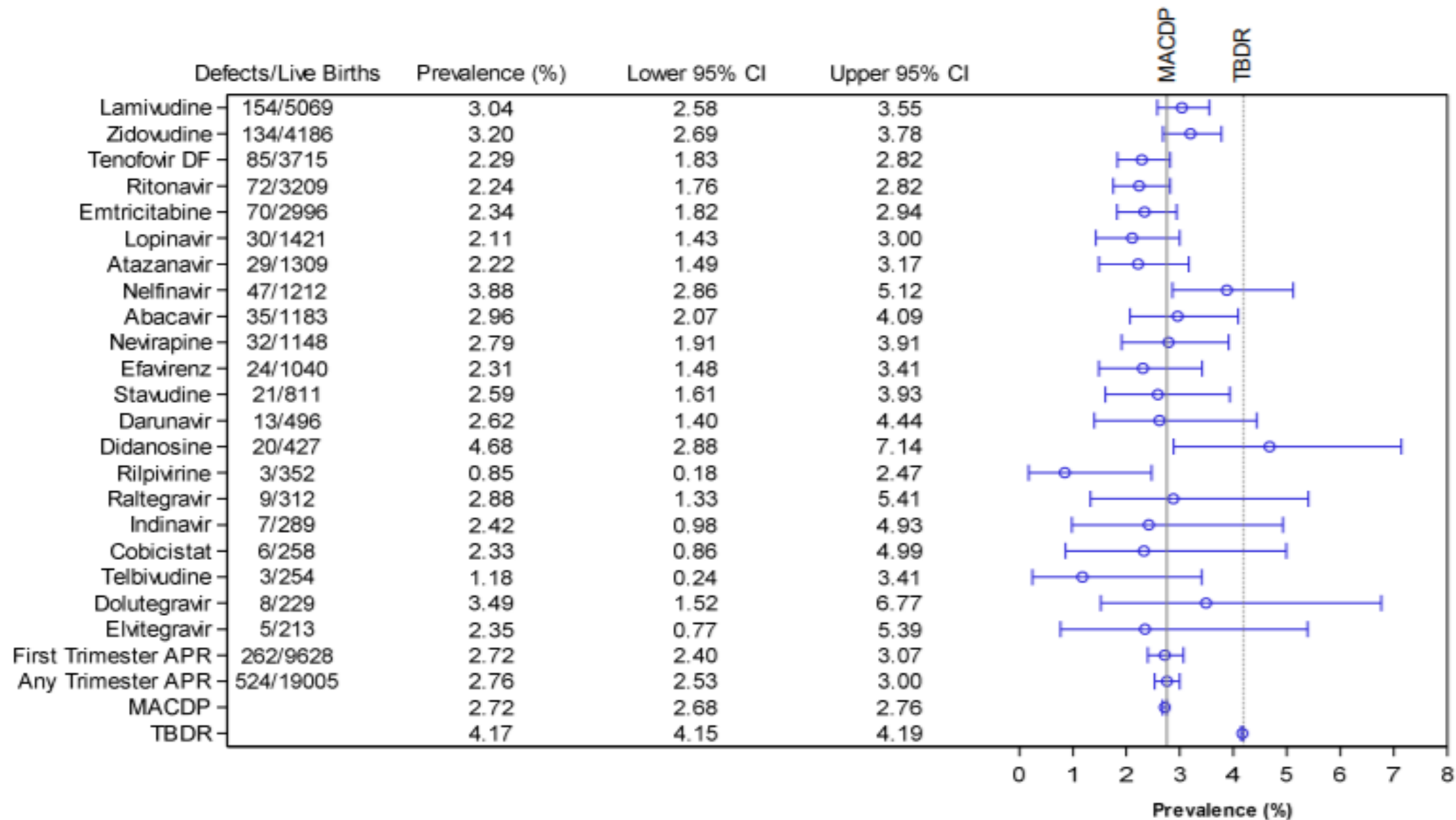
- Potansiyel, uluslararası ilaca maruz kalma kayıt çalışması

(1989- 2018 Temmuz; n=20.064 gebelik bildirilmiş)

>%80 olgu ABD

- Yıllık 1300 olgu

- Doğum kusur oranı nüfusa dayalı gözlem verileri ile karşılaştırılmış



MACDP = Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (reference 5); TBDR = Texas Birth Defects Registry (reference 7).

Note: The vertical solid line is the upper 95% confidence interval endpoint for MACDP, 2.76%. The vertical dashed line is the upper 95% confidence interval endpoint for TBDR, 4.19%. Confidence intervals are calculated using the Clopper-Pearson exact binomial method.

Gebelik ve Fizyolojik Deęişiklikler

İlacın emilimi, dağılımı, biyotransformasyonu ve eliminasyonu etkilenebilir

İlaç dozu etkilenebilir

Virolojik failure , ilaç toksisitesi

Gastrointestinal geçiş zamanı uzun

Vücutta su ve yağ artar

Kalp debisi, ventilasyon, karaciğer ve böbrek kan akışı artar

Plazma protein konsantrasyonları azalır

Renal sodyum yeniden emilimi artar

İlaç metabolize edici enzimlerde değişiklikler meydana gelir.

Plasental transport, ilaçların fetus tarafından elimine edilmesi de etkileyebilir

Gebeliğin Antiretroviral Ajanlara Etkisi

	NRTI	NNRTI	PI	EI	INI
Farmakokinetik: Önemli bir değişiklik yok Doz değişikliği gerekmez	Abacavir Zidovudin Lamivudin <i>Didanozin</i> <i>Stavudin</i>	<i>Nevirapin</i> <i>Etravirin</i> <i>Rilpivirin</i>	<i>Nelfinavir</i> <i>Saquinavir</i>		
İnsanda gebelik çalışması yok	Tenofovir DF		<i>Tipranavir</i>	<i>Enfuvirtid</i> Maravirok	Raltegravir Dolutegravir Elvitegravir
Maruz kalmanın azaldığına dair kanıt	Emtrisitabin	Efavirenz	Atazanavir Darunavir <i>Fosamprenavir</i> <i>Indinavir</i> <i>Lopinavir/r³</i> <i>Ritonavir</i>		

Senaryo	
ART alan kadın gebelik planlıyor	ART devamı İlk trimestir DTG, ddi+d4T, 3 NRTI kontrendike
ART alan kadın gebe ise	ART devamı İlk trimestir DTG, ddi+d4T, 3 NRTI kontrendike
Tedavi naif kadın gebe	Mümkün olduğunca çabuk ART başlanmalı
Gebe 2 ya da 3.trimester	ART hemen başlanmalı RAL öncelikli tercih, hızlı viral yük düşüşü için
Gebe 3. trimestir, viral yük saptanabilir ise	Direnç testi RAL ya da DTG ekle ya da değiştir

İzlem

CD4 ve viral yük :

- En az 2 yıldır ART alan, CD4>300 ise

Başlangıçta ve doğumda

- ART <2 yıl, CD4<300 , viral yük saptanabilir ya da uyum sorunu

3-6 ay

Viral yük:

- Gebelikte başlanan ART

Tedavinin 2-4. haftası

Saptanamaz olana kadar aylık

Her trimester

36. Hafta

Doğumda



Doğum

Doğum Şekli

- Gebelik 36. haftası karar verilmeli
 - EACS 2018 : HIV RNA <50 kopya/ml normal doğum
HIV RNA >50 kopya/ml sezaryan
 - DHHS HIV RNA >1000 kopya/ml sezaryan

Doğumda iv zidovudin

- HIV RNA >1000 kopya / ml uygulanır
- HIV RNA <50 kopya / ml gerek yok
- HIV RNA 50-999 kopya / ml ???
- İdeal olarak 3 saat önce başlanmalı
- 2 mg/kg bir saatlik yükleme dozu
- 1 mg/kg idame dozu

Dirençli olguda

- iv zidovudin
- Vahşi tip virüs bulaşı ön planda
- Bebek için PrEP, PEP
- Plasentayı rahat geçer
- Yüksek kordon maternal kan oranı
- Plasenta içinde aktif trifosfata metabolize edilir
- BOS' a geçişi iyi

Yenidoğan profilaksi

DÜŞÜK RİSK	4 hafta zidovidin	Anne gebelikte ART alıyor Viral supresyon sağlanmış Uyum sorunu yok
YÜKSEK RİSK	6 hafta ZDV+3 doz NVP 6 hafta ZDV+3TC+NVP	Anne ART almamış Sadece doğumda almış Viral supresyon sağlanamamış Gebelikte akut HIV enfeksiyonu Emzirme

Emzirme

- Emzirmemek HIV pozitif gebeler için standart ve güçlü bir öneridir
- Perinatal geçiş yaklaşık %1,1 gibi
- Çoğu ART için güvenlik verisi az
- Cabergoline 1mg tek doz laktasyonu baskılar
- Anne ile iletişim açık olmalı

Beslenme

- Viral yük saptanamaz olsa da anne sütü virüs içerebilir
İkilem...
- Anne sütünün yaygın olarak kabul görmüş faydaları
- Bağlanma ile ilgili endişeler
- Farklı ya da suçlu hissetmek
- Aile baskısı, kültürel norm
- Açıklama riski
- Dünya Sağlık Örgütü politikaları
- Kaynak sınırlı ülkelerde yapay beslenmeden daha güvenli kabul edilir



Emzirme

- Anne emziriyor ise uyum çok önemli
- Viral yük 1-2 ayda izlenmeli
- 6 ay
- Hızlı sütten kesme önerilmez
- Mastit, pamukçuk bulaşı artırabilir

Breast-feeding related HIV Transmission during ARVs

Study	Intervention	(PP) Transmission Rate	Reference
Vit A RCT n 103 156 288	Observational study 15 months FU	Exclusive BF 25% Never BF 20% Mixed feeding 35%	<i>Coutsoudis et al AIDS 2001;15:379-387</i>
DREAM Mozambique n 341	Observational study HAART + 6/12 Excl BF	Observed 2.8% Expected 40%	<i>Marazzi et al, PIDJ, 2009; 28:483-7</i>
Tanzania n 441	Observational study HAART + 6/12 Excl BF	6/52 4.1% 6/12 5.1%	<i>Kilewo et al, JAIDS, 2009; 52: 406-16</i>
Uganda n 102	Observational study HAART + 6/12 Excl BF	No Transmissions 19% MR	<i>Homsy et al, JAIDS, 2010;53:28-35</i>
Maternal Choice n 227 305	Breast Fed Formula-Fed	0.5% 0 %	<i>Peltier et al, AIDS 2009;23:2415-2413</i>
Mma Bana Botswana n 265 265 RCT 170	Trizivir CBV/Kaletra CBV/NVP	0.7% 0 % 0 %	<i>Shapiro et al, NEJM, 2010;362:2282-2294</i>
BAN Malawi n 851 848 RCT 668	CBV/NVP or Kaletra Infant NVP Nutritional supplements	3.0% 1.8% 6.4%	<i>Chesale et al, NEJM, 2010;362:2271-2281</i>

**Anne
ART**

**Doğum
yönetimi**

**HIV Negatif
bebek**

Bebek PEP

**Anne sütü
verilmemesi**

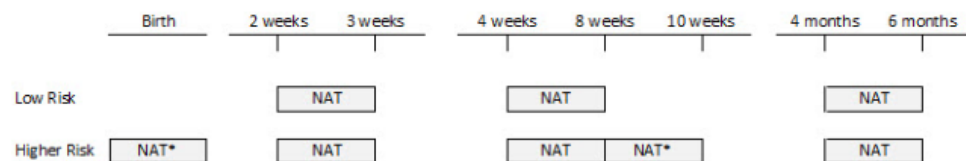


Teşekkür ederim...

Figure 1. Recommended Virologic Testing Schedules for Infants Exposed to HIV by Perinatal HIV Transmission Risk

Low Risk: Infants born to mothers living with HIV who received standard ART during pregnancy and had sustained viral suppression (usually defined as confirmed HIV RNA level below the lower limits of detection of an ultrasensitive assay) and no concerns related to maternal adherence.

Higher Risk: Infants born to mothers living with HIV who did not receive prenatal care, did not receive antepartum or intrapartum ARVs, received intrapartum ARV drugs only, mothers who initiated ART late in pregnancy (during the late second or third trimester), received a diagnosis of acute HIV infection during pregnancy, or had detectable HIV viral loads close to the time of delivery, including those who received combination ARV drugs and did not have sustained viral suppression.



* For higher-risk infants, additional virologic diagnostic testing is recommended at birth and 2 to 4 weeks after cessation of ARV prophylaxis (i.e., at 8–10 weeks of life).

Key to Acronyms: ART = antiretroviral therapy; ARV = antiretroviral; NAT = nucleic acid test

HIV infection can be **presumptively** excluded in nonbreastfed infants with two or more negative virologic tests (one at age ≥ 14 days and one at age ≥ 4 weeks) or one negative virologic test (i.e., negative NAT [RNA or DNA]) at age ≥ 8 weeks, or one negative HIV antibody test at age ≥ 6 months.^{1,7}

Definitive exclusion of HIV infection in a nonbreastfed infant is based on two or more negative virologic tests (i.e., negative NATs [RNA or DNA]), one at age ≥ 1 month and one at age ≥ 4 months, or two negative HIV antibody tests from separate specimens obtained at age ≥ 6 months.

For both **presumptive** and **definitive** exclusion of HIV infection, a child must have no other laboratory evidence (i.e., no positive virologic test results or low CD4 T lymphocyte [CD4] cell count/percent) or clinical evidence of HIV infection and should not be breastfeeding. Many experts confirm the absence of HIV infection in infants with negative virologic tests by performing an antibody test at age 12 to 18 months to document seroreversion to HIV antibody-negative status.