



Aşılama, Antiretroviral Kemoproflaksi

Dr. Asuman İnan

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

II. HIV/AIDS Kursu, İlk Adımda Hasta Yönetimi

Mart 2014, İstanbul



Centers for Disease Control and Prevention
CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People™

ACIP Recommendations

Recommendations Complete list of ACIP recommendations published in the MMWR.

Immunization Schedules

IDSA GUIDELINES

2013 IDSA Clinical Practice Guideline for
Vaccination of the Immunocompromised Host



EACS
European
AIDS
Clinical
Society

GUIDELINES

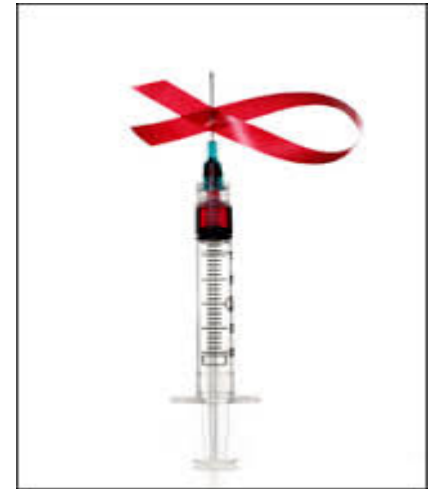
Version 7.02
June 2014

English

HIV ile infekte olgularda aşılama

- Genel olarak, inaktif aşılar güvenlidir.
- Canlı aşılardan kaçınılmalıdır.
 - $CD4 > 200 \text{ h/mm}^3$ ise bazı canlı aşılar uygulanabilir (MMR ve suçiçeği gibi)

- Aşı yanıtı HIV viremisinden ve ileri bağışıklık yetmezliğinden etkilenir: bazı aşıların ARV sonrasına ertelenmesi??



HIV ile infekte olgularda aşılama

Tetanoz difteri

- HIV enfeksiyonunda tetanoz aşı yanıtı normal popülasyona benzer, difteri aşısına yanıt ise düşük bulunmuştur.
- Rutin erişkin aşı şeması önerilmektedir.
 - Bir dozu Tdab ,10 yılda bir rapel
- Her on yılda bir rapel doz;
- >19 yaş : Tdab uygulanmamış ise bir Td dozu yerine Tdab 0,5 ml İM uygulanmalıdır.



Polio

- Aşılama ile ilgili bilgi yoksa ve seyahat ya da çalışma nedeniyle maruziyet söz konusu ise inaktif polio aşısı uygulanabilir.

HIV ile infekte olgularda aşılama

- İnaktif influenza aşısı etkin ve güvenilirdir, her yıl uygulanmalıdır.

Yamanaka H, J Acquir Immune Defic Syndr 2005; 39:197

Hepatit A aşısı

- Özellikle kronik karaciğer hastalığı olan, İV ilaç bağımlısı veya hemofilik olgularda 0 ve 24. haftalarda önerilmektedir.
- Prevalans >%30 ise öncesinde tarama maliyet etkin

HIV ile infekte olgularda bağışıklama

- Hepatit B rutin olarak taranmalı ve seronegatif bulunanlara aşı 0,1,6. aylarda İM. uygulanmalıdır.

- Aşı etkinliği HIV viremisi ve ileri bağışıklık yetmezliğinden etkilenmektedir.
 - 2. kez aşılama
 - Aşıya adjuvan eklenmesi (CPG-7909)
 - Çift doz uygulama

- 144 yanıtızsız olguda çift doz ile yeniden aşılama sonrası %51 başarı
- 63 yanıtızsız olguda 3 doz yeniden aşılama sonrası %36 başarı.

HIV ile infekte olgularda aşılama

- Semptomatik/aseptomatik tüm olgulara tanı aldıktan sonra en kısa sürede pnömokok aşısı uygulanmalıdır.
- Pnömokok aşısı CD4 <200 h/mm³ iken yapıldıysa CD4 sayısı >200 h/mm³ olduğunda tekrarlanmalıdır.
- Önceden polisakkarid aşı ile aşılanmışsa: 1 yıl veya daha sonra konjuge PKV13 verilmeli
- Aşılanmamışsa: önce tek doz PKV13, en az 8 hafta sonra PPSV23 uygulanmalıdır.
(prime-boost strateji)



HIV ile infekte olgularda aşılama

Meningokok aşısı

- Fonksiyonel ve anatomik asplenisi olan
- Seyahat nedeniyle temas riski olan
- Okul çağında olan ve yurtlarda yaşayan olgulara yapılmalıdır.
- 2 doz konjuge quadrivalan (Men ACWY) en az iki ay ara ile



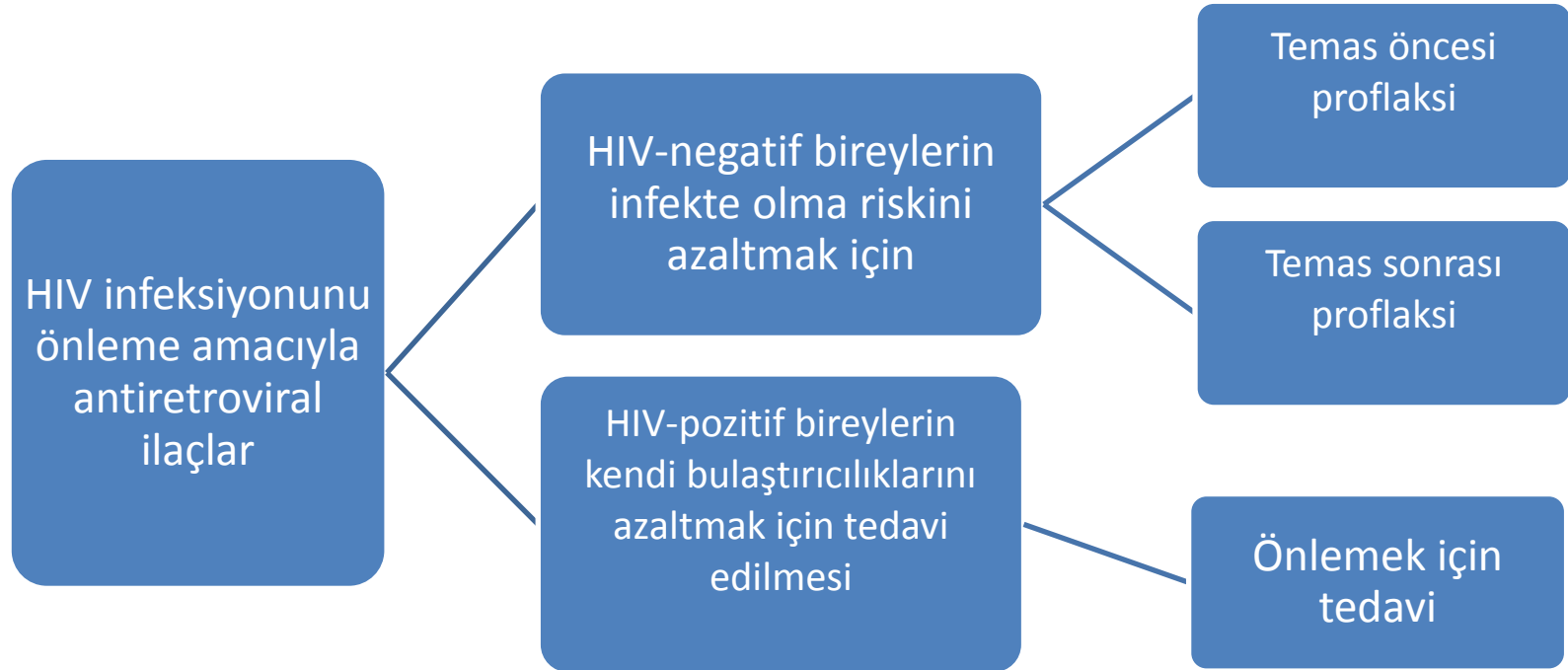
- HPV aşısı, 26 yaşından küçüklere (daha önce 3 doz aşı yapılmamışsa) uygulanmalıdır.

SahraaltıAfrika,Burundi,Kenya,Tanzanya,Moğolistan,Nepal,Pakistan,Kuzey Hindistan ,Arjantin ,Brezilya,Hac mevsiminde S. Arabistan'a

- BCG aşısı, uygulama sonrası dissemine tüberküloz olguları bildirildiği için kontrendikedir.
- İnaktif tam hücre mikobakteri aşısı ise güvenli ve etkindir.

Aşı	Endikasyon	Gebelik	Bağıışıklık yetmezliğı (HIV dışında)	HIV enfeksiyonu		Kalp hastalığı kronik akciğer hastalığı kronik alkolizm	Aspleni	Kronik karaciğer hastalığı	Böbrek yetmezliğı, son dönem böbrek hastalığı, hemodiyaliz	Diyabet	Sağlık çalışanları	
				CD4 <200 h/μl	CD4 >200 h/μl							
İnfluenza		Yılda bir 1 doz inaktif influenza aşısı (İİV)									Yılda bir 1 doz (IIV veya canlı aşısı)	
Tetanoz,difteri, boğmaca (Td/ Tdap)		her gebelikt e 1 doz Tdab	Td hatırlatma dozu yerine bir doz Tdab, sonra 10 yılda bir Td									
Human papillomavirüs(HPV), kadın			<26 yaş ve 3 doz									
Human papillomavirüs(HPV), erkek			<26 yaş, 3 doz				<21 yaş, 3 doz					
Su çiçeğı		Kontrendike				2 doz						
Zoster		Kontrendike					1 doz					
Kızamık, kabakulak, Kızamıkçık (MMR)		Kontrendike				1 veya 2 doz						
Pnömokok polisakkarid (PPSV23)			1 veya 2 doz									
Pnömokok 13-valan konjugat (PCV13)								1doz				
Meningokok		1 veya daha fazla doz										
Hepatit A		2 doz										
Hepatit B					3 doz							

Antiretroviral kemoproflaksi



US Public Health Service

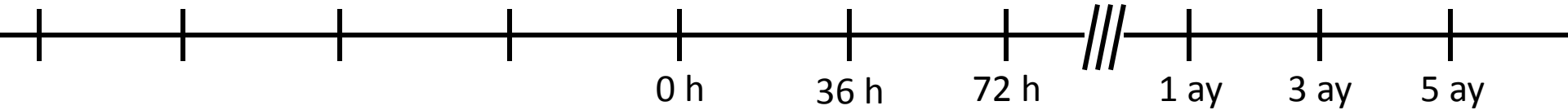
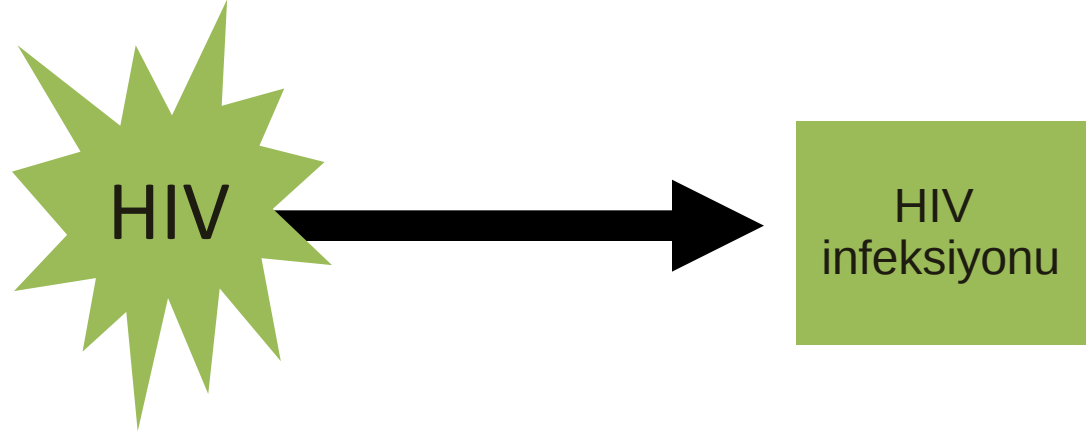
PREEXPOSURE PROPHYLAXIS
FOR THE PREVENTION OF HIV
INFECTION IN THE UNITED
STATES - 2014

A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE



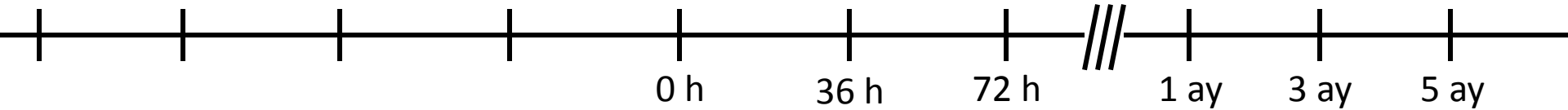
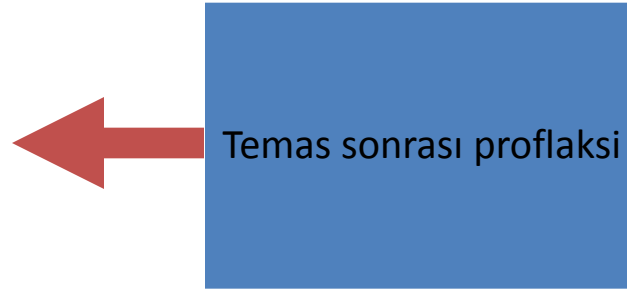
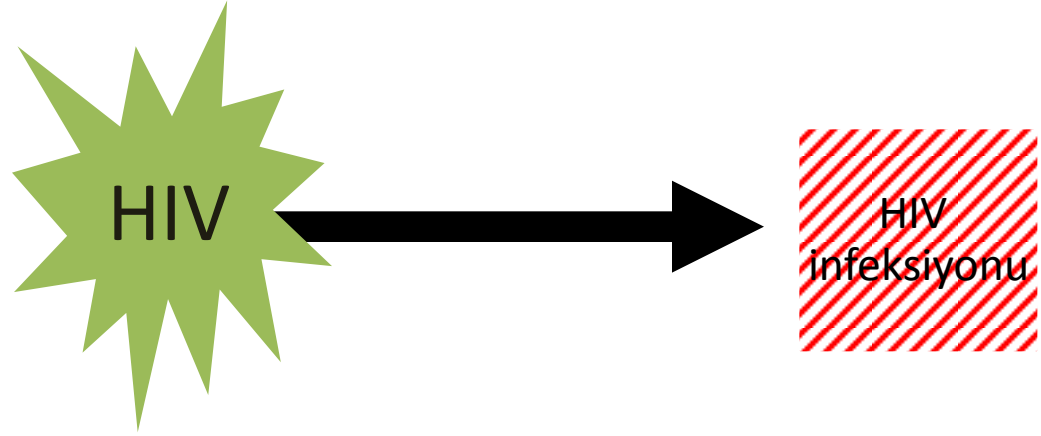
Temas öncesi-sonrası profilaksi

HIV'e maruz kalındıktan
sonra infeksiyon
gelişebilir



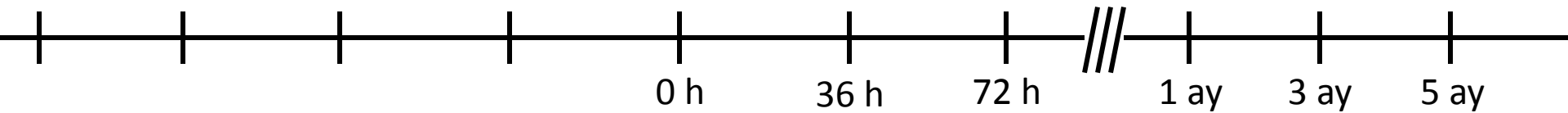
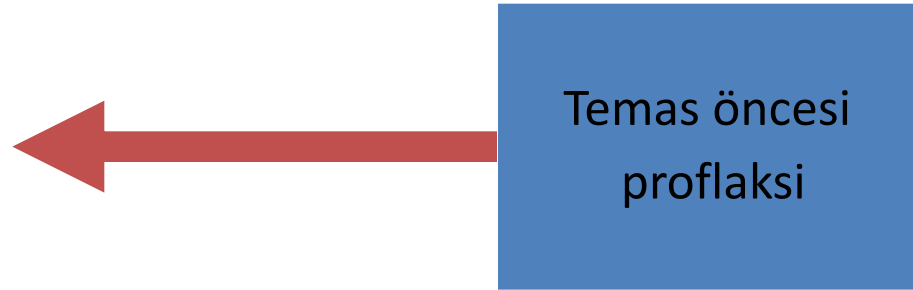
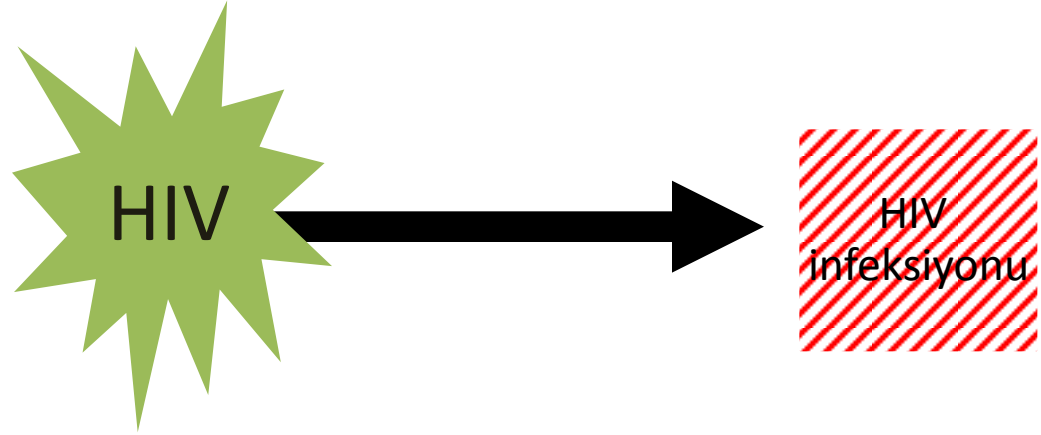
Temas öncesi-sonrası profilaksi

HIV'e maruziyetten hemen sonra başlanan TSP-
enfeksiyon riskini azaltır



Temas öncesi-sonrası proflaksi

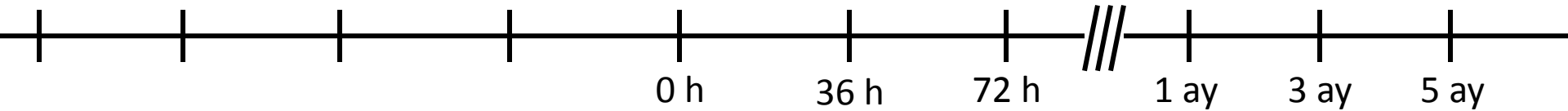
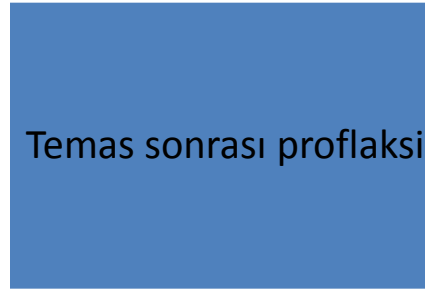
Temas öncesi proflaksiye erken başlanması- maruz kalmadan önce- proflaktik etkiyi arttırabilir.



Temas öncesi-sonrası profilaksi



Devam eden-tekrarlayan HIV maruziyeti olan hastalar için aralıklarla temas sonrası profilaksi yeterli olmayabilir.



Temas öncesi-sonrası proflaksi



Temas öncesi proflaksi, ilaç düzeyinin
sürmesi ile süregiden riske karşı
koruma sağlayabilir

Temas öncesi proflaksi

0 h

36 h

72 h



1 ay

3 ay

5 ay

Temas öncesi profilaksi

HIV ile infekte olmayan bireyin olası HIV maruziyeti öncesi ART almasıdır.

- HIV virusunun temastan sonra vücuda yayılımı için yaklaşık 3 günlük bir süre gerekir (fırsat penceresi: “window opportunity”)
- Bu dönemde uygulanacak ART HIV infeksiyonunu durdurabilir.

Temas öncesi profilaksi

Antiretroviral ajanların kullanım şekli	• Oral • Topikal jel (microbicide) • Rektal • Vajinal • İnjektasyon • İntravajinal halka
Antiretroviral ajanların kullanım sıklığı	• Günlük • Aralıklı (intermittan) • Koitus öncesi-sırasında
Antiretroviral ajanların kullanımı	• Tek • Kombinasyon

Temas öncesi profilaksi çalışmaları ESE, heteroseksüel kadınlar ve İVİ bağımlılarında etkin

Trial	Population/Setting	Intervention	HIV Infections, n		Reduction in HIV Infection Rate, % (95% CI)
			PrEP	Placebo	
iPrEX ^[1] (N = 2499)	MSM, transgender women, 11 sites in US, South America, Africa, Thailand	TDF/FTC	36	64	44 (15-63)
Partners PrEP ^[2] (N = 4747)	Serodiscordant couples in Africa	TDF	17		67 (44-81)
		TDF/FTC	13	52	75 (55-87)
TDF2 ^[3] (N = 1219)	Heterosexual males and females in Botswana	TDF/FTC	9	24	62 (21-83)
Thai IDU ^[4] (N = 2413)	Volunteers from 17 drug treatment centers in Thailand	TDF	17	33	49 (10-72)

1. Grant RM, et al. N Engl J Med. 2010;363: 2587-2599. 2. Baeten JM, et al. N Engl J Med. 2012;367:399-410. 3. Thigpen MC, et al. N Engl J Med. 2012;367:423-434. 4. Choopanya K, et al. Lancet. 2013;381:2083-2090.

Temas öncesi profilaksi çalışmalarında uyum en önemli parametre

Study	Detection of TFV in Plasma, %	
	HIV Seroconverters	HIV Uninfected
iPrEx ^[1]	9	51
Partners PrEP ^[2] (TDF/FTC arm)	25	81
Thai IDU ^[3]	39	67

Büyük çalışmalarda (iPrEx, Partners PrEP, ve Thai İVİ bağımlıları çalışmaları) TFV çalışma boyunca, HIV ile infekte olmadan kalan olguların çoğunun kan örneklerinde saptandı

Aksine, tenofovir sonuçta HIV ile infekte olan hastaların çok azının kan örneklerinde saptandı

Temas öncesi profilaksi (ART gibi) alındığında etkili

Study	Blood Samples With TFV Detected, %	HIV Protection Efficacy in Randomized Comparison,%
Partners PrEP ^[1]	81	75
TDF2 ^[2]	80	62
iPrEx ^[3]	51	44
Thai IDU ^[4]	67	49
FEM-PrEP ^[5] and VOICE ^[6]	< 30	No HIV protection

PrEP'in iki ek çalışması (FEM-PrEP ve VOICE), Afrika'lı yüksek riskli kadınlarda yapıldı, HIV enfeksiyonundan korunma sağlanamadı, ikisinde de uyum çok düşüktü (< %30)

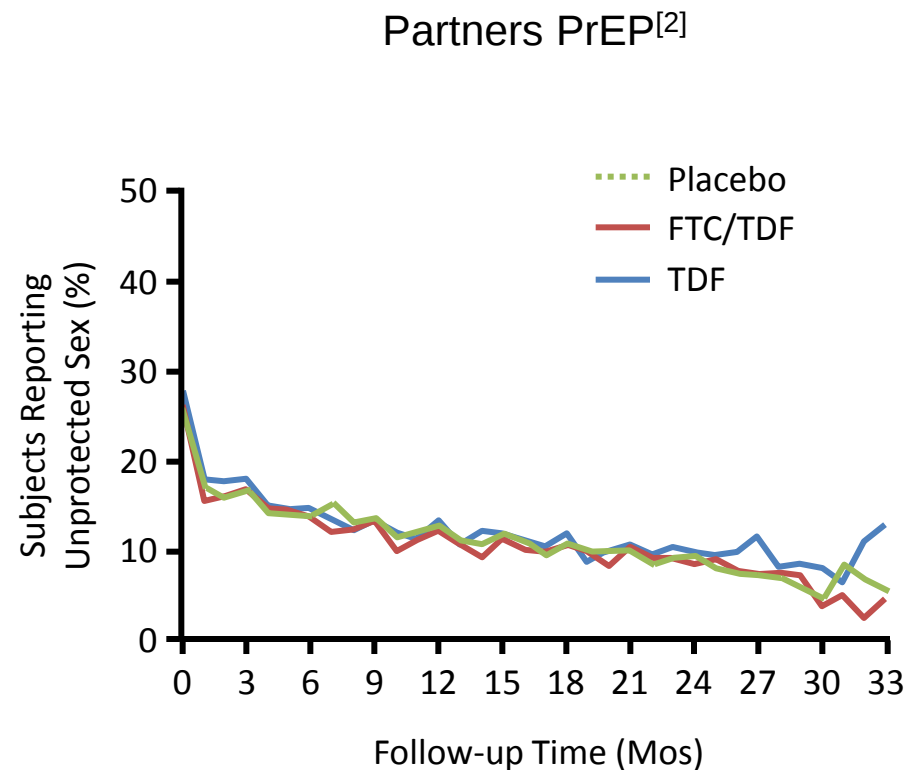
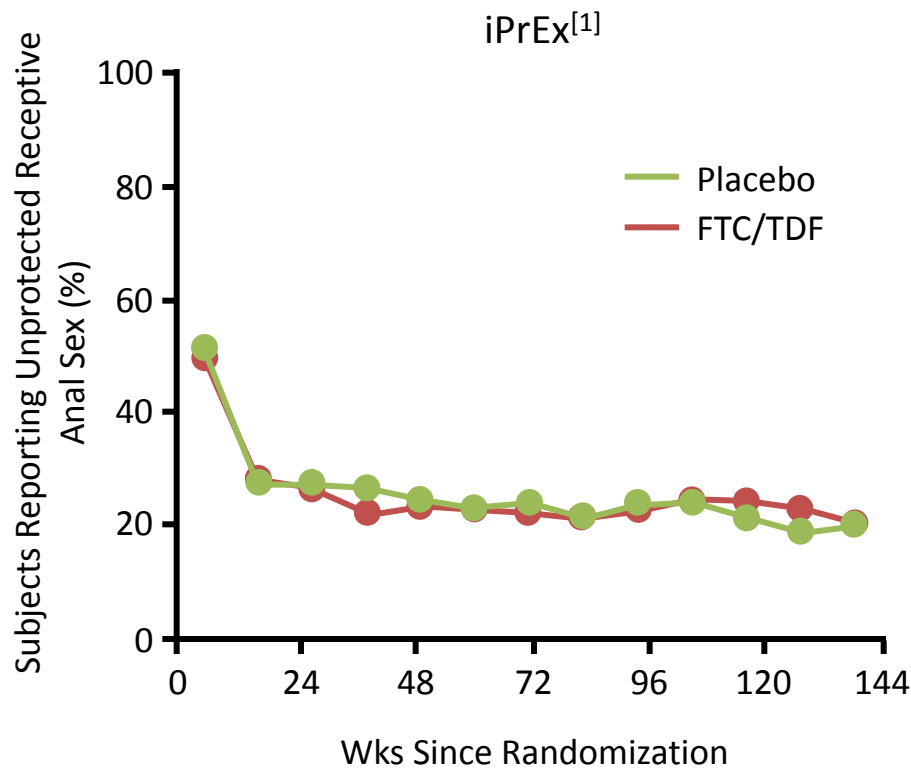
1. Baeten JM, et al. N Engl J Med. 2012;367:399-410. 2. Thigpen MC, et al. N Engl J Med. 2012;367:423-434. 3. Grant RM, et al. N Engl J Med. 2010;363:2587-2599. 4. Choopanya K, et al. Lancet. 2013;381: 2083-2090. 5. Van Damme L, et al. N Engl J Med. 2012;367:411-422. 6. Marrazzo J, et al. CROI 2013. Abstract 26LB.

“Partners PrEP”

Arm	Groups	Efficacy, % (95% CI)	P Value vs Placebo
TDF	Women (n = 595)	71 (37-87)	.002
	Men (n = 984)	63 (20-83)	.01
TDF/FTC	Women (n = 566)	66 (28-84)	.005
	Men (n = 1010)	84 (54-94)	< .001

Heteroseksüel erkek ve kadınlarda etkin

TÖP sırasında zamanla riskli davranışlar azalıyor

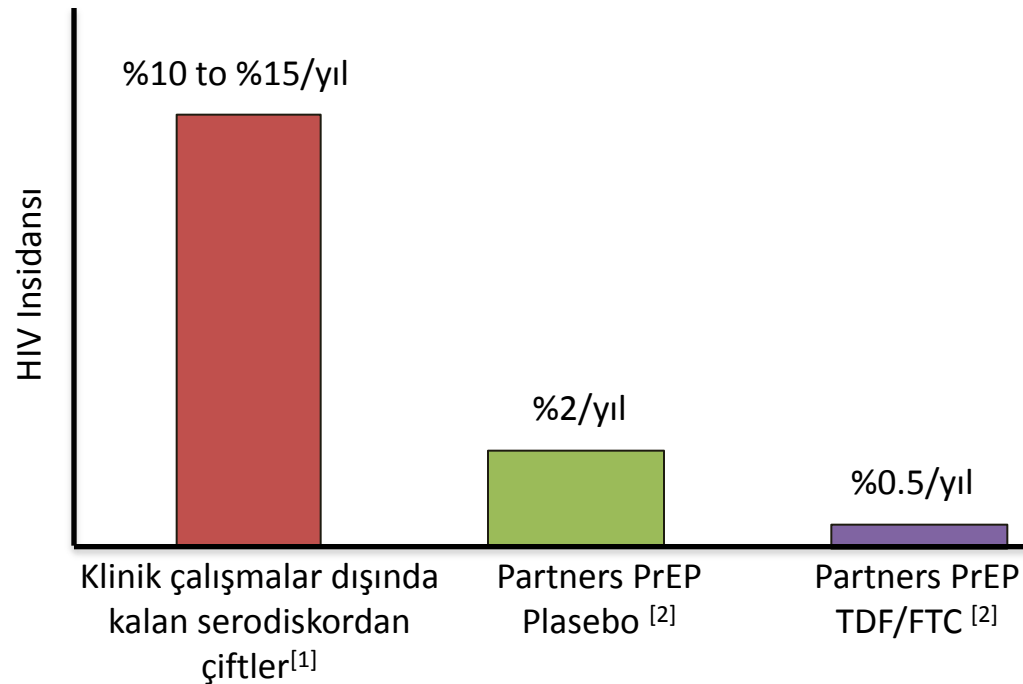


1. Grant RM, et al. N Engl J Med. 2010;363: 2587-2599.

2. Baeten JM, et al. N Engl J Med. 2012;367:399-410.

PrEP diğer HIV önleme stratejilerine uyumu artırıyor

- Partners PrEP çalışması örneği: Risk azaltma danışmanlığı, HIV testi, ART, CYBH'nin tedavisi ve diğer stratejileri içeren HIV önleme stratejileri ile PrEP HIV riskinde maksimum azaltma sağlamıştır



Temas öncesi profilaksi: özet

- Uygun önlemlerle birlikte kullanıldığında ...
 - 1 . Günlük Truvada
ESE ve transseksüel kadınlarda
Heteroseksüel erkek ve kadınlarda, enfeksiyon riskini azaltıyor
 2. Günlük Viread
Heteroseksüel erkek ve kadınlarda, enfeksiyon riskini azaltıyor
 - 3.Vaginal tenofovir gel
Kadınlar tarafından koitus öncesi ve sonrasında kullanılırsa enfeksiyon riskini azaltıyor
 4. Tenofovir emtrisitabin 2012 yılında TÖP için onay aldı
- Yan etki, toksisite ve ilaç direnç riski düşük ?
- Gerçek yaşam verileri?

Temas Öncesi Proflaksi

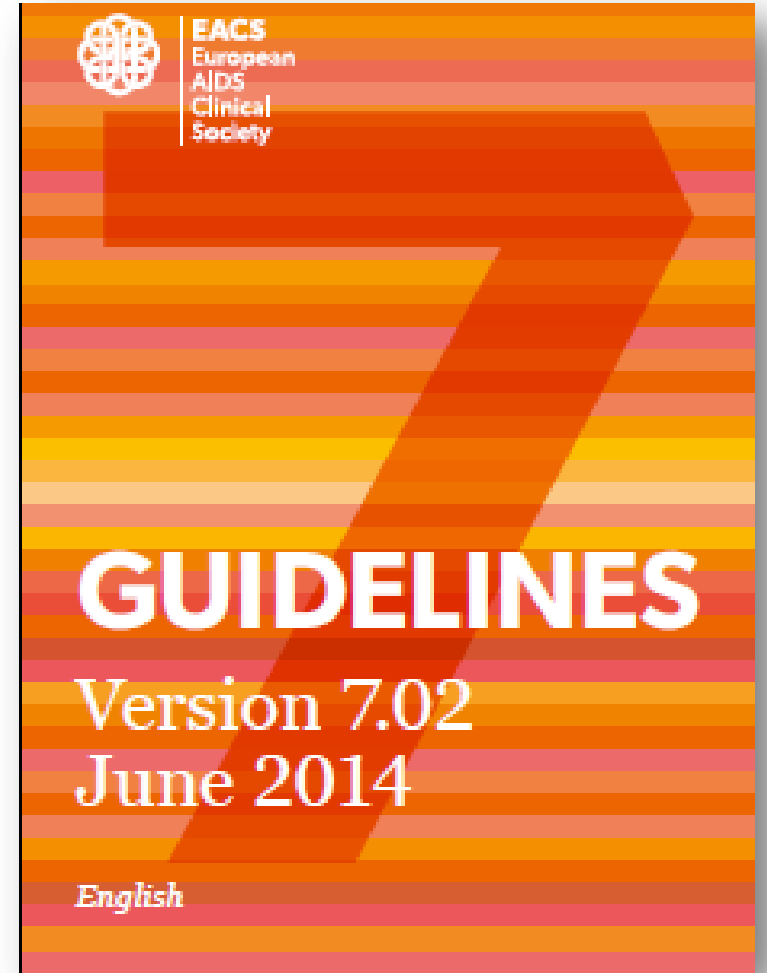
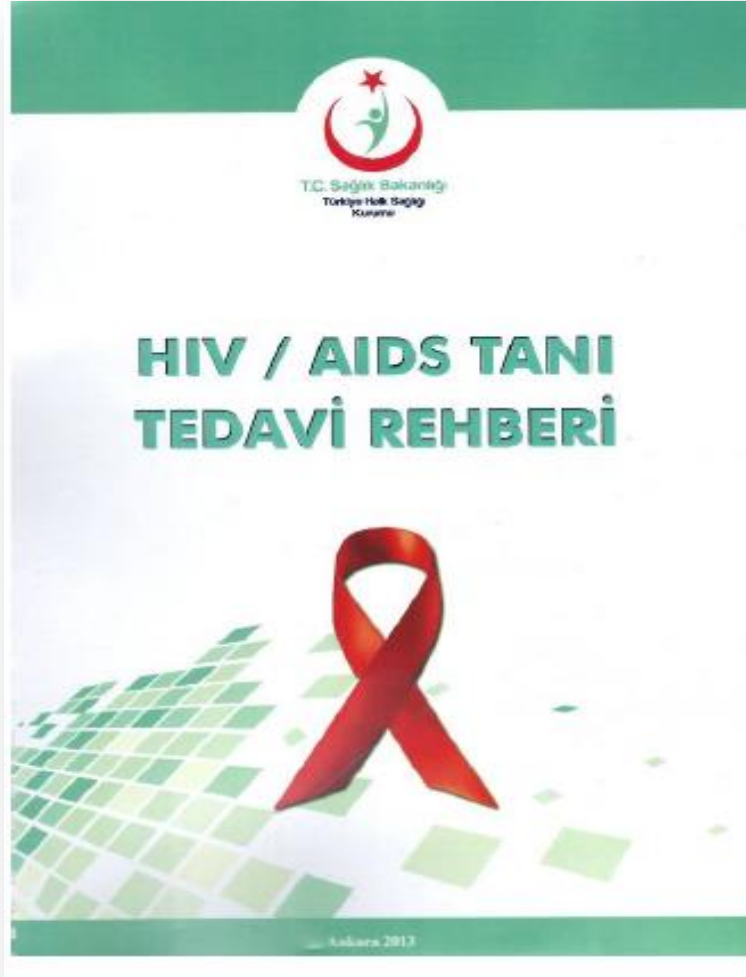
- Kimlere
 - Erkeklerle anal seks yapan erkekler ve birden çok partneri olanlara
 - Yüksek prevalans saptanan bölgelerde birden çok partneri olan heteroseksüel bireylere
 - Viral baskılanma sağlanamayan HIV ile infekte bireylerin partnerlerine
 - Tedavi kliniklerinde IV ilaç bağımlılarına

- Ne kadar süreyle
 - Yaşam boyu değil ama yüksek riskli davranış sürdüğü sürece

TÖP Güvenlik

- Ölüm, ciddi YE ve laboratuvar tetkiklerinde bozulma oranları (böbrek fonksiyonları dahil) açısından TÖP alanlarla plasebo arasında belirgin fark yok
- TÖP iyi tolere edilmiş
- YE oranı çok düşük
 - GI yan etkiler (bulantı gibi) plasebodan daha fazla
- TÖP alanların yaklaşık ~ 1%'inde kırık riski artmaksızın kemik mineral yoğunluğunda azalma
- Direnç oranı düşük

Temas sonrası proflaksi



Temas sonrası profilaksi: Genel İlkeler

- Temas sonrası profilaksi (TSP) temas eden olguya göre
 - mesleki
 - mesleki olmayan TSP

- TSP, bulaş yolu, enfekte materyalin miktarı, kaynak olgunun tedavi öyküsü, önceki direnç testleri gibi faktörler değerlendirilerek bireysel olarak belirlenmelidir.

- TSP'ye ideal olarak temastan sonraki ilk saatlerde başlanmalıdır.
- TSP süresi 4 haftadır.

Bulaş Riski

- İnfekte kan ile bulaş olmuş iğne batması sonucu bulaş riski %0.23 (0.00 - %2.38)
- Mukozanın infekte vücut sıvıları ile teması sonucu bulaş %0.09
- Vajinal ilişki ile bulaş riski %0,1
- Anal ilişki ile %0,3
- Perinatal bulaş riski %14-29

Temas eden olgu ve kaynak olguda HIV, HBV ve HCV açısından serolojik testler

temas eden kadın olgularda gebelik testi ilk 48 saat içinde istenmelidir.

Cinsel yolla bulaş olan olgular, cinsel yolla bulaşan hastalıklar açısından (gonore klamidya, sifiliz) taranmalıdır.

•Temas eden olguda, HIV serolojisi başlangıçta, 4-6. haftada, 3. ve 6. aylarda bakılmalıdır. Kaynak HIV+HCV pozitif olgu ise, HIV serolojisi 12. ayda da tekrarlanmalıdır.

•Temas sonrası izlem sırasında, primer HIV enfeksiyonuna ilişkin belirti ve bulgular (ateş, LAP, boğaz ağrısı, mukokütanöz lezyonlar, miyalji/artralji, diyare vb) ortaya çıkarsa, anti-HIV antikorları ve ek olarak HIV-RNA araştırılmalıdır.

- Temas eden olguda anti-HIV pozitif saptanırsa, CD4 T hücresi sayımı, HIV-RNA ve direnç testleri yapılmalıdır.

- Kaynak HIV ile enfekte, ART kullanan olgu ise ve viral yükü uygunsa direnç testleri istenmeli,
- Profilaksi başlamak için test sonuçları beklenmemelidir.

- TSP başlanan olgular 72. saatte yeniden değerlendirilmeli,
- İlaç toksisitesi açısından en az iki hafta izlenmeli
- Tam kan sayımı, serum kreatinin ve karaciğer fonksiyon testleri başlangıçta ve 2. haftada istenmelidir.

Temas sonrası profilaksi, risk değerlendirimi

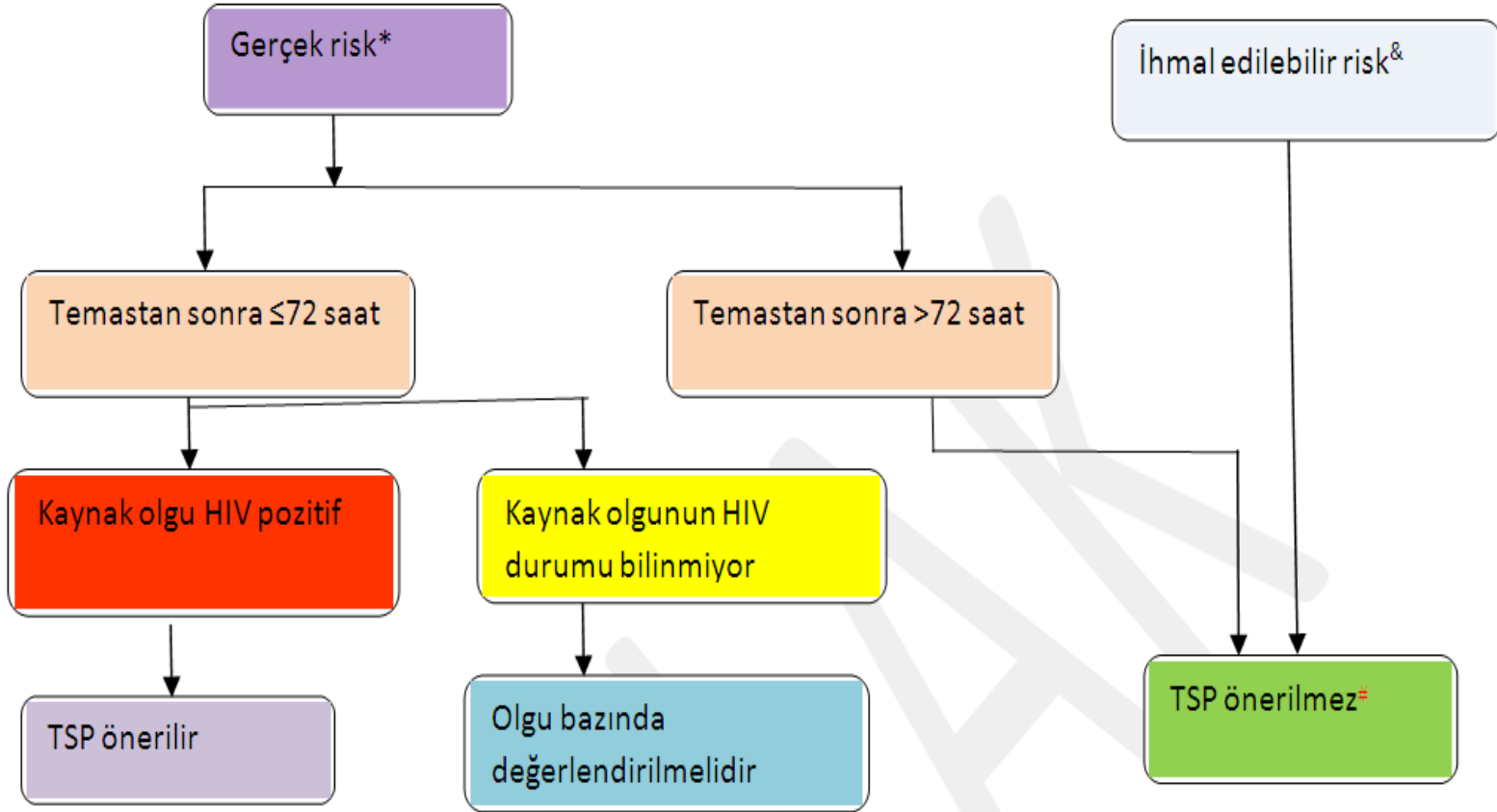
Gerçek risk

- HIV pozitif olduğu bilinen kaynak **olgunun, kan, semen, vajinal salgı, rektal salgı veya kanla kontamine** olduğu görülen herhangi bir vücut sıvısı ile
- vajina, rektum, göz, ağız ve diğer mukozaların, bütünlüğü bozulmuş derinin teması
- veya perkütan temas

İhmal edilebilir risk

- Kaynak olgunun şüpheli veya bilinen HIV durumuna bakılmaksızın,
- **kanla görünür kontaminasyonu olmayan** idrar, burun salgısı, tükürük, ter ve gözyaşının,
- vajina, rektum, göz, ağız ve diğer mukozalar, bütünlüğü bozulmuş veya sağlam deri ile teması
- veya perkütan temas

Mesleki olmayan temas sonrası profilaksi



#İnsan ve hayvan çalışmaları temastan sonra 72 saat geçtiyse profilaksinin yararı olmadığını göstermiştir. Ancak, klinisyen riskin çok yüksek olduğunu düşünüyorsa kendi uzman görüşü ile profilaksi başlamaya karar verebilir.

HIV Enfeksiyonunda Mesleki Olmayan Temas Sonrası Profilaksi Yönetimi Sırasında Önerilen Testler

	Başlangıçta	TSP sırasında	Temas sonrası		
			4-6.hafta	3 ay	6 ay
Anti-HIV antikor testi	T,K*		T	T	T
Tam kan sayımı	T	T			
Karaciğer enzimleri	T	T			
Cinsel yolla geçen hastalıkların taranması (gonore, klamidy, sifiliz)	T,K	T	T		
Hepatit B serolojisi	T,K		T	T	
Hepatit C serolojisi	T,K			T	T
Gebelik testi	T	T	T		
HIV viral yük	K&		T #	T #	T #
HIV direnç testi	K&		T #	T #	T #
CD4 T lenfosit sayımı	K&		T #	T #	T #

* K, kaynak olgu; T, temas eden olgu; TSP, temas sonrası profilaksi

& Anti-HIV pozitif bulunanlarda yapılmalıdır.

İzlem sırasında anti-HIV pozitif bulunan olgularda istenmelidir; tanı konulduktan sonra ise klinik endikasyon veya standart tedavi izlemi için gereğinde istenir.

Mesleki Temas Sonrası Profilaksi

Kaynak olgunun HIV açısından durumu	
Sınıf 1	asemptomatik HIV enfeksiyonu veya düşük viral yük (<1500 kopya/ml))
Sınıf 2	semtomatik HIV enfeksiyonu, AIDS, akut serokonversiyon, yüksek viral yük değeri
HIV durumu bilinmiyor	örneğin kaynak olgu kaybedilmiş ve kan örneği yok
Kaynak bilinmiyor	örneğin çöp veya taşıyıcı kutudan iğne batması

Bulaş yolu

Perkütan yaralanmalar	Hafif yaralanma (örneğin lümensiz iğne ve yüzeysel yaralanmalar),
	Ciddi yaralanma (örneğin büyük lümenli iğne, derin dokuya batma, kesici-delici aletin yüzeyinde görünür kan olması, iğnenin, hastanın arter veya venine girmek için kullanılmış olması)
Mukoza ve zedelenmiş deriye bulaş materyalin yoğunluğu	Az miktarda (birkaç damla)
	Çok miktarda (bol miktarda kan sıçraması/dökülmesi)

- Perkütan bir yaralanmadan sonra ilk yapılması gereken, o bölgenin su ve sabunla yıkanmasıdır.
- Çok küçük, noktasal yaralanmalar: alkol bazlı el dezenfektanı kullanımı
- Mukozalara bulaş durumunda, o bölge bol suyla yıkanmalı, göze bulaş söz konusu ise su veya serum fizyolojik ile yıkama yapılmalıdır.

- Perkütan yaralanmadan sonra HIV serokonversiyonu oranı %0,3,
- Mukoza veya bütünlüğü bozulmuş deri yoluyla bulaştan sonra ise %0,09

- Hızlı ve uygun temas sonrası profilaksi ile bu risk en az %80 oranında azalmaktadır.
- TSP mümkün olan en kısa sürede başlanmalıdır.

Mesleki Temastan Sonra Olgunun HIV İnfeksiyonu Profilaksisi Açısından Değerlendirilmesi

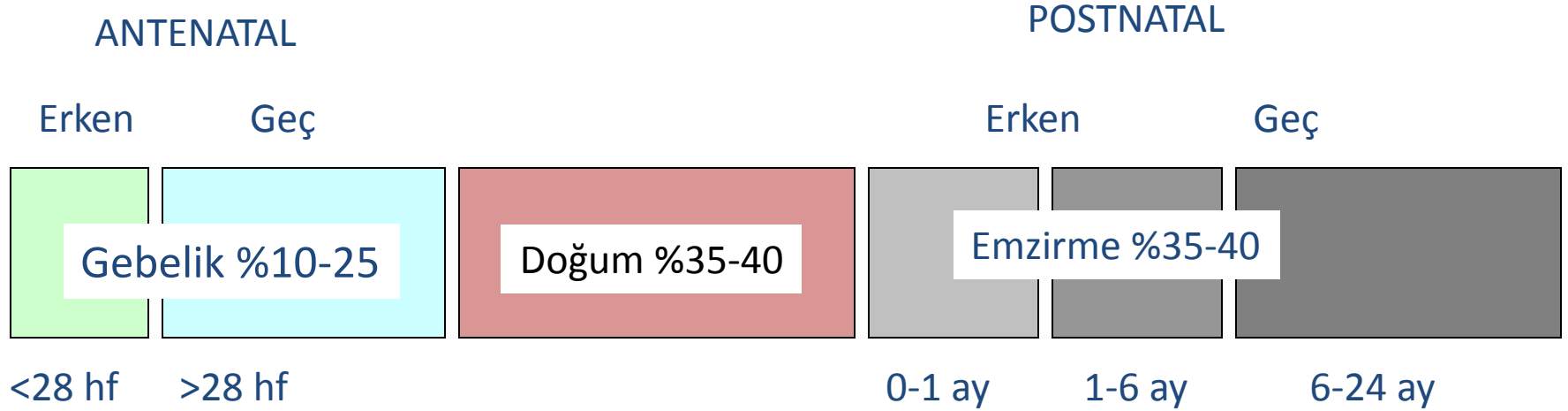
	Kaynak olgunun enfeksiyon durumu				
Temas Türü	HIV (+) (sınıf 1)	HIV (+) (sınıf 2)	HIV durumu bilinmiyor	Kaynak bilinmiyor	HIV (-)
Perkütan yaralanma	2 ilaç ile TSP	3 ilaç ile TSP	Genellikle TSP	Genellikle TSP önerilmez,	TSP gerekmez
Hafif	≥3 ilaç ile TSP	≥3 ilaç ile TSP	önerilmez; kaynak	kaynağın HIV (+) hastalara ait	
Ciddi			olgunun HIV	olma	
Mukoza/zedelenmiş deriye bulaş	2 ilaç ile TSP	2 ilaç ile TSP	enfeksiyonu için risk	riski var ise, 2 ilaç ile TSP	
Az miktarda	2 ilaç ile TSP	≥3 ilaç ile TSP	faktörü var ise, 2 ilaç ile TSP	verilebilir	
Çok miktarda			verilebilir		

Temel rejim (iki NRTI ile)	
İlk seçenek	Tenofovir 300 mg/gün + emtrisitabin 200 mg/gün veya Zidovudin 300 mg x 2/gün + lamivudin 150 mg x 2/gün
Genişletilmiş rejim (temel rejime aşağıdakilerden biri eklenir)	
Proteaz inhibitörleri	
İlk seçenek	Lopinavir/ritonavir 400/100 mg x2/gün
Alternatif	Atazanavir* 300 mg/gün + ritonavir 100 mg/gün Darunavir *800 mg/gün + ritonavir 100 mg/gün
İntegraz inhibitörü	
Alternatif	Raltegravir* 400 mg x 2/gün

NRTI; nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü

* Türkiye'de bu endikasyon için kullanım izni yoktur.

Anneden bebeğe HIV bulaşı



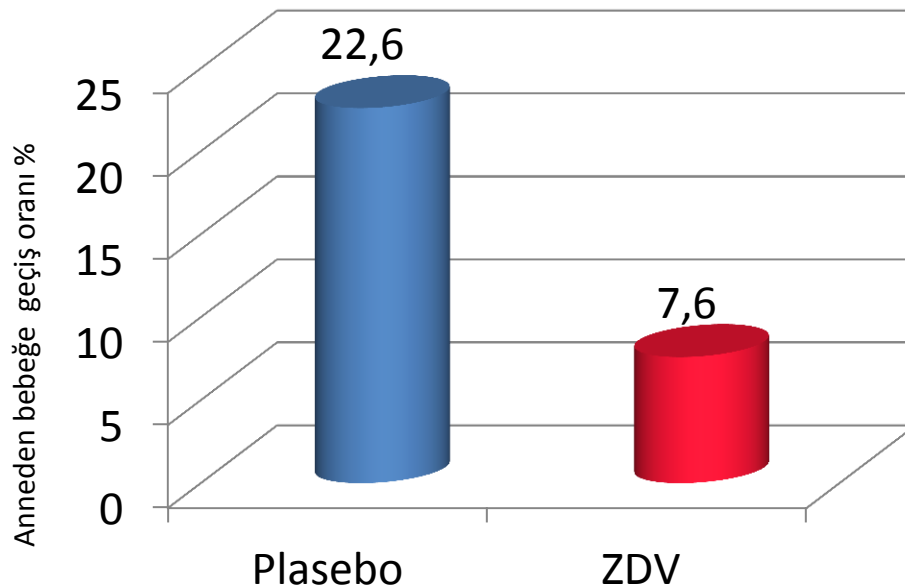
ART uygulanmayanlarda kümülatif bulaş riski %14-45



ART + planlanmış sezaryen + emzirmenin önlenmesi:
bulaş riski %1-2'ye iner

ZDV-bulaş riskini azaltır

Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076

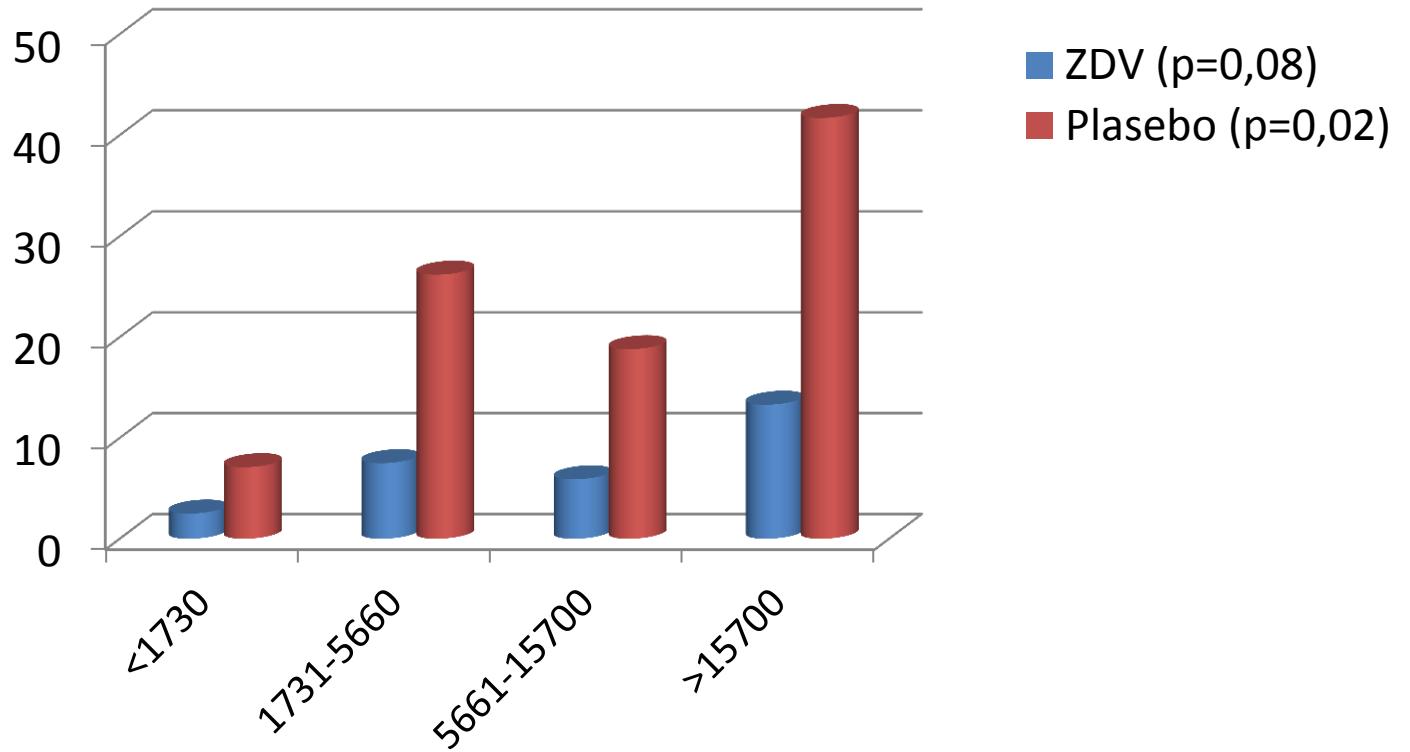


ZDV ile bulaş riski %66
azalmakta ($P = <0.001$)

Sperling RS, *N Engl J Med.* 1996;335:1621-1629.

Gebelikte ART: perinatal bulaşı önlemede etkisi

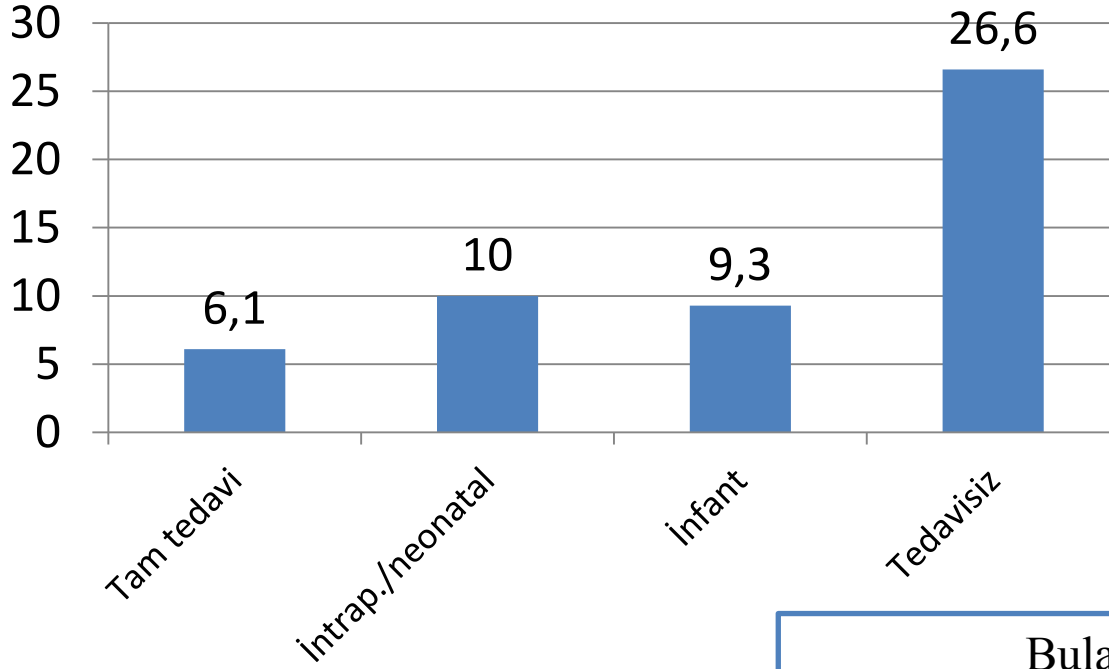
RKÇ, CD4>200,
ART gerekmeyen
14-34 hf, 402 gebe



Anne HIV-RNA arttıkça bulaş artar. Plazma HIV-RNA düşük de olsa bulaş riski var

HIV-1 bulaşını önlemek için plazma HIV-1 RNA veya CD4 hücre sayısından bağımsız olarak anneye zidovudin tedavisi önerilir.

ZDV-HIV Bulaşının azaltılması



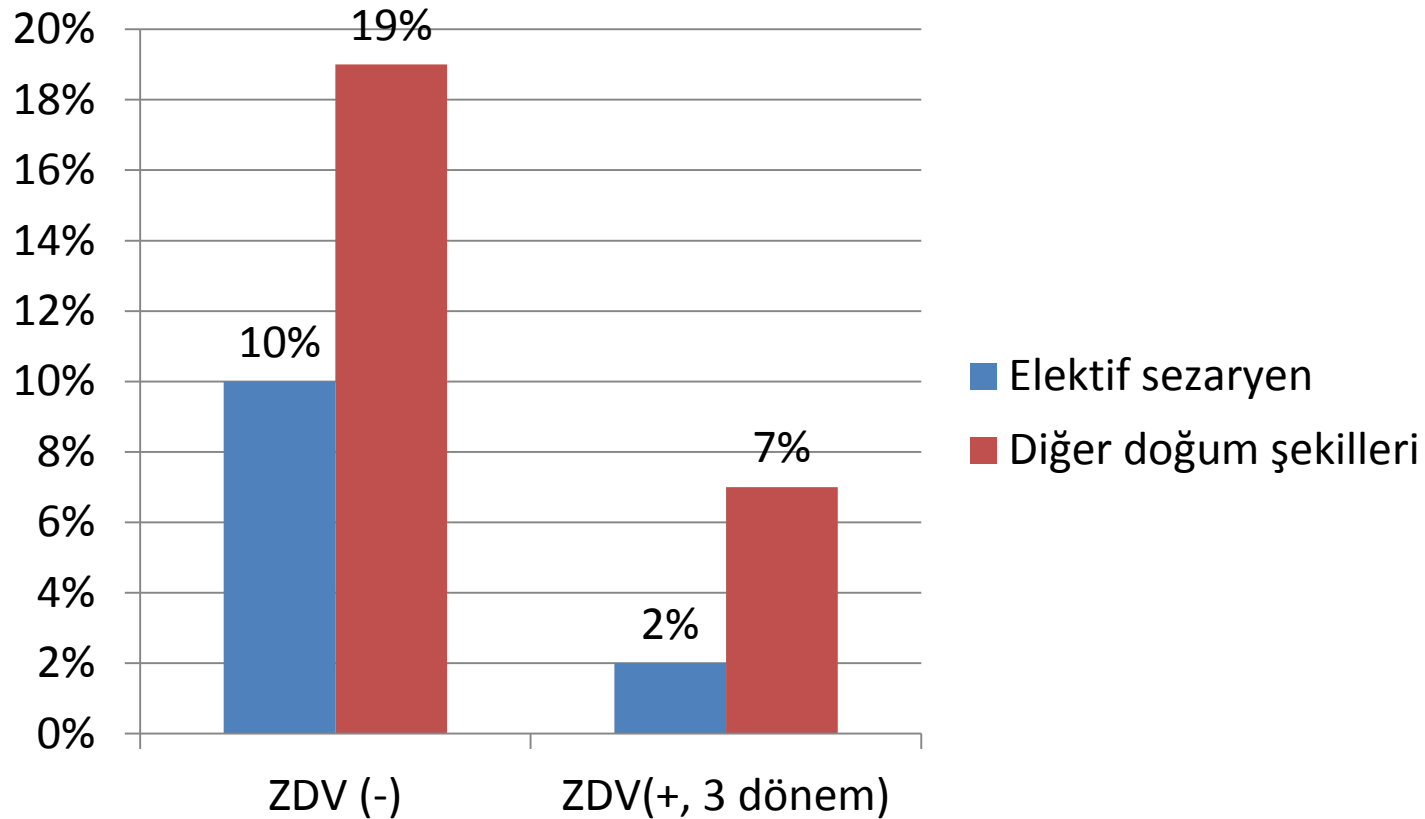
Bulaş oranı:

%6,1: prenatal+intrapartum+ infant ZDV,

%10: sadece intrapartum +infant ZDV

%9,3: ZDV infanta ilk 48 saatte başlanırsa
(çoğu ilk 12 saatte)

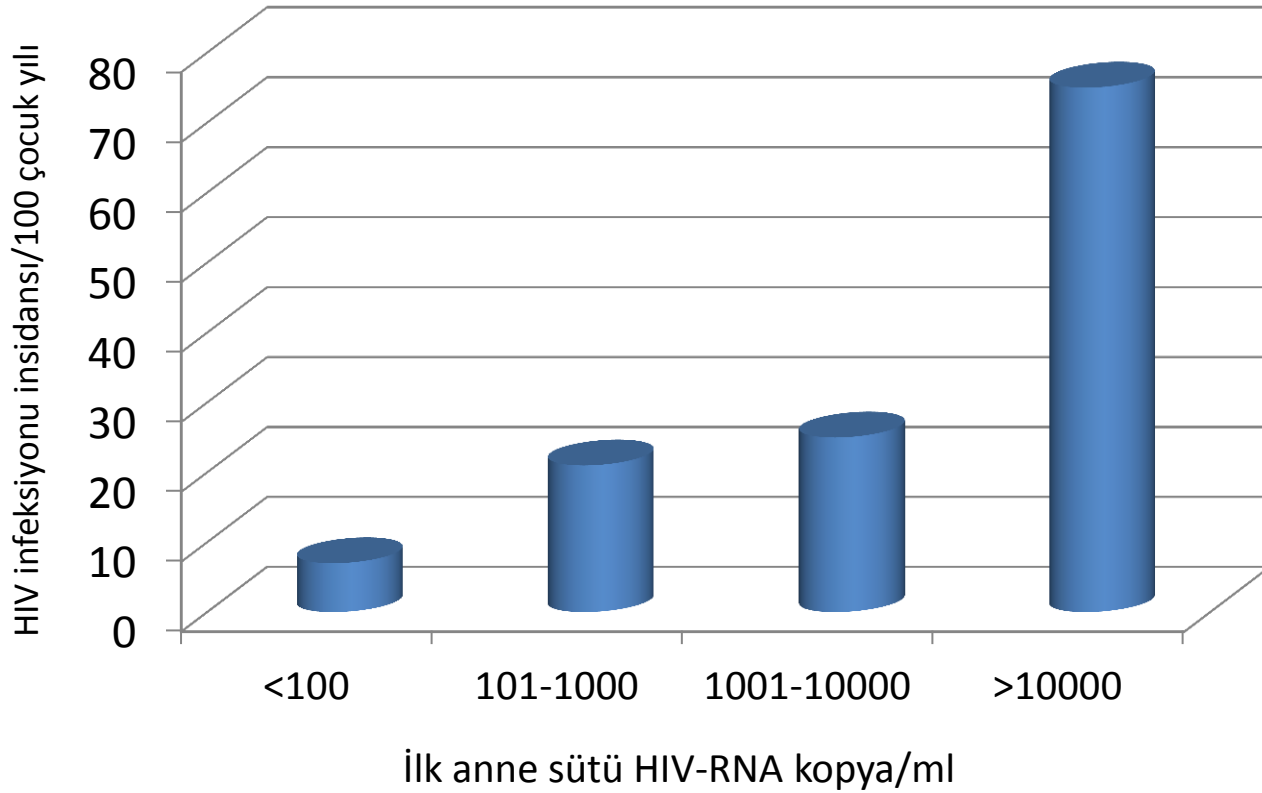
Doğum şeklinin perinatal bulaşı önlemede etkisi



15 kohort metaanalizi, 8533 kadın

- Sezaryen ile bulaş ~%50 azalmış
- Sezaryen ile zidovudin kullanımı (+) vs (-): bulaş ~%87 azalmış

Perinatal bulařta emzirmenin rolü

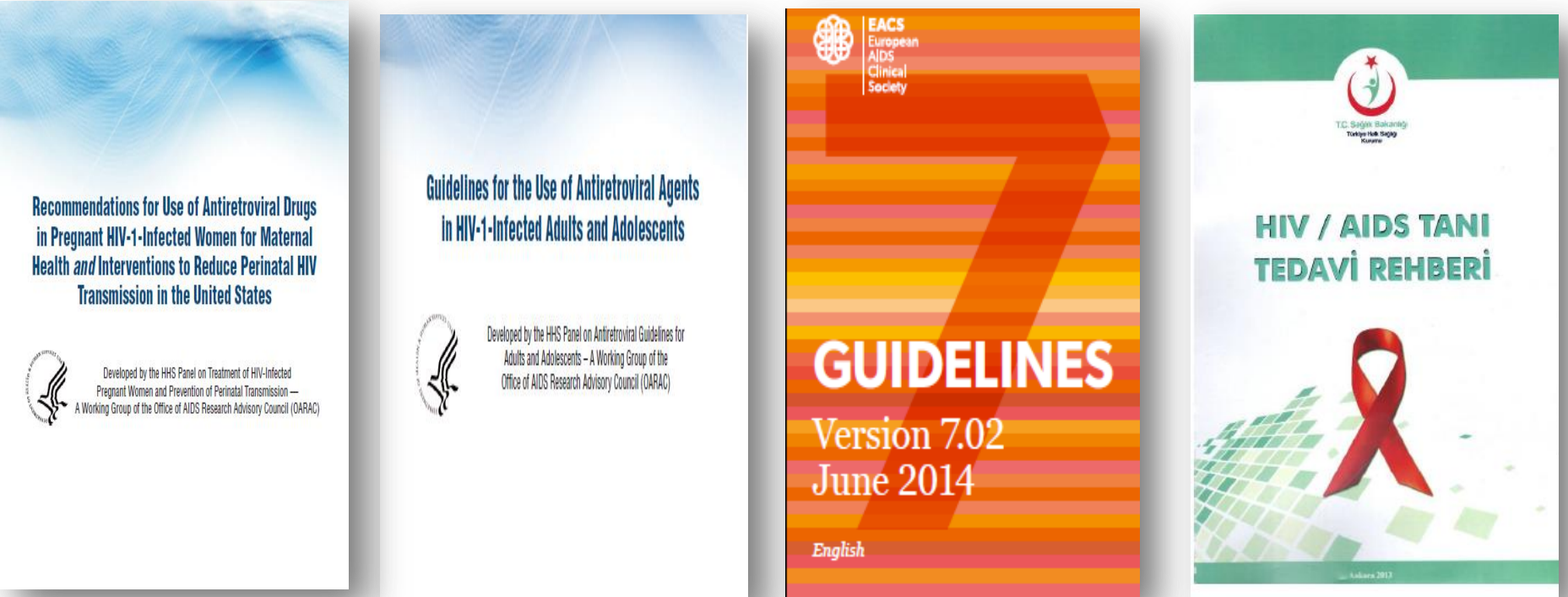


Rousseau CM, J Infect Dis 2003;187:741-747

Gebelik veya emzirme sırasında primer veya akut HIV infeksiyonu- bulaş riski

- Perinatal bulaş riski artar.
 - Perinatal bulaş oranı gebelik sırasında HIV gelişen anneden doğan bebeklerde %22, öncesinde HIV ile infekte anneden doğan bebeklerde %1,8 (OR:15,1)
- Riskli gebelerde 3. trimestirde HIV antikor testi tekrarlanmalıdır.
- Hamile ve emziren annelere kondom kullanımının önemi anlatılmalıdır.

Gebelikte antiretroviral ilaç kullanımı



Günümüzde, virolojik immünolojik ve klinik parametrelerden bağımsız olarak tüm gebelere kombine ARV rejim önerilmektedir

Tedavi



- Amaç
 - anneye optimal tedavi olanağı sunmak,
 - 3. trimestirde, özellikle de doğumdan önce viral yükü saptanamayacak düzeylere düşürmek
 - bebeğe anneden HIV bulaşmasını önlemektir.

Tedavi

- HIV ile enfekte gebelerde kendi sağlığı için tedaviye başlama kriterleri, diğer HIV pozitif bireylerdeki ile aynıdır.
- ART gereksinimi olan gebelerde HIV tedavisi, gebe olmayan olgularda olduğu gibi, en az  ilacın kombinasyonu řeklinde düzenlenmelidir.
- Tedavi rejiminin seėimi,
 - direnç, yan etki profili,
 - ilaç etkileřimleri,
 - hasta uyumu,
 - maternal toksisite,
 - teratojenite göz önüne alınarak,
 - bireysel olarak değerlendirilmelidir.



Gebelikte kullanılabilecek ilaçlar

Antiretroviral		FDA gebelik kategorisi
NRTI		
Lamivudin (3TC)	İlk seçenek	C
Zidovudin (AZT, ZDV)	İlk seçenek	C
Tenofovir DF (TDF)	Alternatif	B
Emtrisitabin (FTC)	Alternatif	B
Abacavir (ABC) &	Alternatif	C
Didanozin (ddI)	Özel durumlarda kullanılabilir	B
Stavudin (d4T)	Özel durumlarda kullanılabilir	C
NNRTI		
Nevirapin (NVP)	İlk seçenek #	B
Etravirin (ETR)	Gebelikte kullanım için yetersiz veri	B
Rilpivirin (RPV)	Gebelikte kullanım için yetersiz veri	B

& HLA-B*5701 bakılmalı ve pozitif olanlarda aşırı duyarlılık riski nedeniyle kullanılmamalıdır.

CD4+ T hücresi sayısı > 250/mm³ ise önerilmez.

Gebelikte kullanılabilecek ilaçlar

ART		Gebelik kategorisi
Proteaz inhibitörleri		
Lopinavir+ ritonavir (LPV/r)	İlk seçenek	C
Atazanavir (ATV)	İlk seçenek (+ düşük doz RTV)	B
Ritonavir (RTV)	İlk seçenek	B
Sakinavir (SQV)	Alternatif	B
Darunavir (DRV)	Alternatif	C
İndinavir (IDV)	Özel durumlarda kullanılabilir (+ düşük doz RTV)	C
Fosamprenavir (f-APV)	Gebelikte kullanım için yetersiz veri	C
Tipranavir (TPV)	Gebelikte kullanım için yetersiz veri	C
Füzyon inhibitörü		
Enfuvirtid (T-20)	Gebelikte kullanım için yetersiz veri	B
Reseptör antagonisti		
Maraviroc (MVC) *	Gebelikte kullanım için yetersiz veri	B
İntegraz inhibitörü		
Raltegravir (RAL)	Özel durumlarda kullanılabilir	C

Tedavi- zamanlama- viral yük

378 gebe, ART uygulanmış, 292 (%77) gebede doğumda HIV-RNA <50 k/mL

ART öncesi viral yük ile viral baskılanma süresi ilişkili ($p \leq 0.001$)

Bazal HIV-RNA	Sonuç
< 10,000 k/mL	26.3 haftaya kadar HAART başlandığında başarı etkilenmiyor.
10,000 k/mL	20,4 haftaya kadar HAART başlanmazsa başarı anlamlı olarak azalır. $p=0.011$
100,000 k/mL	Doğuma kadar viral baskılanma şansı %37'ye iner. HAART süresi ile ilişkilidir.

Tedavi zamanlama- viral yük

Fransa, perinatal kohort
(EPF, ANS CO1)

	Olgu % (n=19)	Kontrol % (n=60)	P
Gebelik olduğu sırada ARV alan	16	45	0.017
14. hf: VY <500	0	38.1	0.02
28. hf: VY <500	7.7	62.1	0.005
32. hf: VY <500	21.4	71.1	0.004

Bulaşı önlemede viral replikasyonun erken ve sürekli kontrolü önemli
Çok değişkenli analizde 30±4 haftalardaki viral yük bulaş ile ilişkili ($p<0.001$)

Tedavi

Gebelik durumu	Tedavi/profilaksi
Kendi sağlığı için ART gereksinimi olan gebeler	Ömür boyu tedavi • ART endikasyonu gebe olmayan hastalarla aynı • ART almayanlara en kısa sürede ART başlanmalıdır. (Acil tedavi gereken gebelere ilk üç ay dahil *) • Tedavi alanlarda almakta olduğu tedavinin etkinliği değerlendirilmeli, • ART sürdürülmelidir.
Kendi sağlığı için tedavi gereksinimi olmayan gebeler	Gebelik boyunca profilaksi • Tüm gebelere ARV profilaksi (gebeliğin 14. haftasından sonra, 28. haftasından önce) başlanmalıdır.

*ilaçların teratojenite riskleri değerlendirilmeli, özellikle ilk trimestirde efavirenz kullanılmamalıdır.

Gebelik durumu	Tedavi yaklaşımı
Kendi sağığı için ART gereksinimi olan ve tedavi almayan gebeler	*Klinik, virolojik ve sosyal faktörler değeriendirilmeli, direnç testi yapılmalıdır.
	*Tedavi seçenekleri, riskleri ve yararları hasta ile birlikte tartışılmalıdır.
	*Acil tedavi başlanması gereken gebelere gebeliğın ilk trimestirinde olsa bile ART başlanmalıdır.
	*Kombinasyon ART doğum sırasında sürdürülmelidir (zidovudin sürekli infüzyon, diğeri ilaçlar oral olarak)
	*HIV viral yük >1000 kopya/mL ise 38. haftada elektif sezaryen planlanmalıdır.
	*Bebeğeri doğumdan sonra en kısa sürede ART başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir

*Efavirenz (ilk trimestirde) ve diğeri teratojenik ilaçlar kullanılmamalıdır.

Gebelik durumu	Tedavi yaklaşımı
Gebelik tanısı alındığında ART kullanmakta olan gebeler	*ART ilk trimestirde, gebelik süresinde ve sonrasında sürdürülmelidir.
	*Viremi baskılanmışsa ART aynı şekilde sürdürülmeli, fakat teratojenite veya anneye toksik etki potansiyeli olan ilaçlar değiştirilmelidir.
	*Viral yük saptanabilir düzeyde ise direnç testleri yapılmalıdır.
	*Kombinasyon ART doğum sırasında sürdürülmelidir (zidovudin sürekli infüzyon, diğer ilaçlar oral olarak)
	*HIV viral yük >1000 kopya/mL ise 38. haftada sezaryen planlanmalıdır.
	*Bebeğe doğumdan sonra en kısa sürede ART başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.

Gebelik durumu	Tedavi yaklaşımı
Kendi sağlığı için ART gereksinimi olmayan ve tedavi almayan gebeler	*Klinik, virolojik ve sosyal faktörler değerlendirilmeli, direnç testi yapılmalıdır. *En az üç ilaç içeren profilaksi rejimi planlanmalıdır
	ART'nin birinci trimestirden sonra başlanması değerlendirilmelidir. Birinci trimestirde efavirenz kontrendikedir; CD4 sayısı>250/mm³ ise hepatotoksisite riski nedeniyle nevirapin kullanılmamalıdır.
	**Kombinasyon ART doğum sırasında sürdürülmelidir (zidovudin sürekli infüzyon, diğer ilaçlar oral olarak) *Doğumdan sonra annenin tedavi endikasyonu erişkin hasta tedavi uygulamalarına göre değerlendirilmelidir.
	Tedavinin kesilmesi durumunda ART uzun ömürlü NNRTI içeriyorsa, NNRTI'yi kestikten sonra NRTI ilaçlara 7 gün daha devam edilmelidir.
	HIV viral yük >1000 kopya/mL ise 38. haftada sezaryen planlanmalıdır. * Bebeğe doğumdan sonra en kısa sürede zidovudin başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.

*Efavirenz (ilk trimestirde) ve diğer teratojenik ilaçlar kullanılmamalıdır.

Gebelik durumu	Tedavi yaklaşımı
Doğum öncesi tedavi almayan anneden doğan bebekler	Anneye doğum sırasında zidovudin sürekli infüzyonu ve bebeğe doğumdan sonra en kısa sürede ART başlanmalı, 6 hafta sürdürülmelidir.
Doğum öncesi ve sırasında tedavi almayan anneden doğan bebekler	Bebeğe en kısa sürede ART başlanmalı ve 6 hafta sürdürülmelidir.
ART (önerilen kombinasyon)	ZDV + 3TC+ LPV/r ZDV + 3TC + NVP TDF + 3TC veya FTC + LPV/r TDF + 3TC veya FTC + NVP
Gebelikte kontrendike olan ilaçlar	EFV gebelerde ve gebe kalma olasılığı olanlarda kontrendikedir. d4T + ddl kombinasyonu Üçlü NRTI kombinasyonu

➤ARV kombinasyon tedavisi alan ve doğuma yakın dönemde bakılan HIV-RNA<400 kopya/ml olan gebelere doğum sırasında İV ZDV gerekli değildir.

➤HIV-RNA ≥400 kopya/ml olan veya viral yükü bilinmeyen gebelere doğum sırasında İV zidovudin uygulanmalıdır.

THE ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY

Interim Report

1 JANUARY 1989 THROUGH 31 JANUARY 2013

(Issued: June 2013)

(Expiration: 6 months after issue)

First Trimester Exposure

Regimen	Defects/Live Births	Prevalence (95% Confidence Interval)
Lamivudine	135/4273	3.2% (2.6%, 3.7%)
Zidovudine	128/3932	3.3% (2.7%, 3.9%)
Ritonavir	47/2096	2.2% (1.6%, 3.0%)
Tenofovir	42/1800	2.3% (1.7%, 3.1%)
Emtricitabine	30/1230	2.4% (1.6%, 3.5%)
Nelfinavir	47/1210	3.9% (2.9%, 5.1%)
Lopinavir	24/1049	2.3% (1.5%, 3.4%)
Nevirapine	31/1049	3.0% (2.0%, 4.2%)
Abacavir	27/880	3.1% (2.0%, 4.4%)
Atazanavir sulfate	17/813	2.1% (1.2%, 3.3%)
Stavudine	21/803	2.6% (1.6%, 4.0%)
Efavirenz	18/735	2.4% (1.4%, 3.9%)
Didanosine	20/413	4.8% (3.0%, 7.4%)
Indinavir	7/288	2.4% (1.0%, 5.0%)

Doğum defekti

(100 canlı doğumda)

- CDC surveyans sistemi: 2.72
- 1. trimestir ARV ilaç: 2,9
- 2. veya 3. trimestir ARV ilaç: 2,8

Rapid HIV-RNA decline following addition of raltegravir and tenofovir to ongoing highly active antiretroviral therapy in a woman presenting with high-level HIV viraemia at week 38 of pregnancy

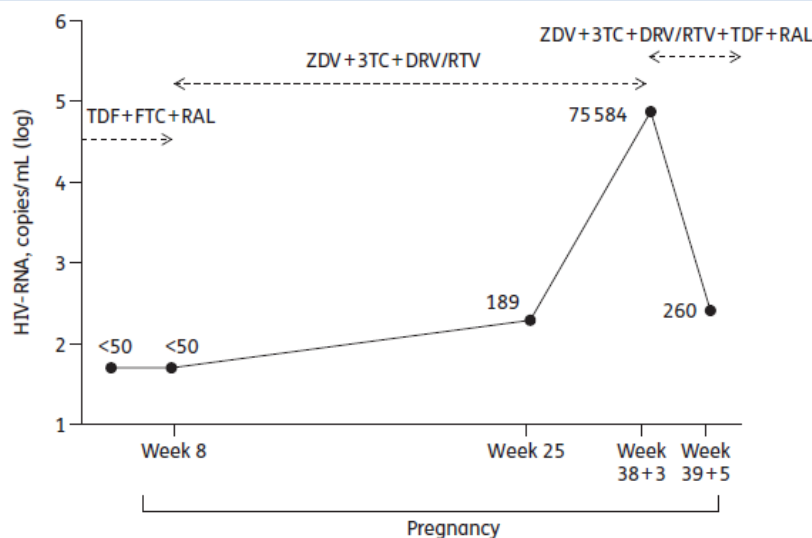


Figure 1. HIV-RNA viral load, antiretroviral treatment and resistance during pregnancy. TDF, tenofovir; FTC, emtricitabine; RAL, raltegravir; ZDV, zidovudine; 3TC, lamivudine; DRV/RTV, darunavir/ritonavir.

**Carmela Pinnetti^{1*}, Silvia Baroncelli², Paola Villani³,
Massimo Fantoni¹, Valerio Tozzi⁴, Andrea De Luca^{1,5},
Roberto Cauda¹, Gianfranco Anzidei⁴, Maria Cusato³,
Mario Regazzi³, Marco Floridia² and Enrica Tamburrini¹**

HIV korunma yöntemleri

Çalışma

HPTN 052 (ARV treatment as prevention)¹

iPrEx (FTC/TDF) in MSM¹

Subjects with detectable drug levels²

Partners PrEP (FTC/TDF) in discordant couples¹

Subjects with detectable drug levels³

Condoms in heterosexuals⁴

Condoms in US MSM⁵

TDF2 (FTC/TDF) in men & women¹

Medical male circumcision¹

STD treatment¹

CAPRISA 004 (1% TFV vaginal gel) in women¹

FEM-PrEP (FTC/TDF) in women⁶, VOICE (FTC/TDF, TDF, TFV vaginal gel) in women⁷,

HIV bulaşında azalma

96%

44%

94%

75%

90%

80%

70%

39%

Not Significant

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Efficacy (%)

ART önleme
tedavisi ile bulaş
%96 azalıyor

1. Abdool Karim S and QA. Lancet 2011;S0140-6736:1136-7

2. Amico R, et al. IAC 2012. Washington DC. #TUPE310

3. Baeten J, et al. NEJM 2012;367:399-410

4. Weller S, et al. Cochrane Database Syst Rev 2002:CD003255

5. Smith DK, et al. CROI 2013; Atlanta, GA. Oral #32

6. van Damme L, et al. NEJM 2012;367:411-422

7. Marrazzo JM, et al. CROI 2013; Atlanta, GA. Oral #26LB



Teşekkür ederim