

Gebelikte HIV İnfeksiyonu

Dr. A. Atahan Çağatay
İstanbul Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve
Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

Gebelik ve HIV İnfeksiyonu

- Türkiye’de epidemiyoloji
- Vertikal bulaşma
- Tedavi önerileri: Gebelik sırasında kullanılan ARV riskleri ve yararları? Kaygılar?
- Gebelik taraması
- Gebe bakımı
- İntrapartum ve postpartum tedavi
- Anne süt verebilir mi?
- Nasıl bebek sahibi olunabilir?
- Serodiskordan çiftlerden kadın negatif/pozitif ise?
- PreP ve gebelik
- Doğum kontrolü ve OKS

HIV-Pozitif, AIDS ve Toplam Vaka Sayısı

Yıllar	HIV (+)	AIDS	TOPLAM	ÖLÜM
2012	986	97	1083	41
2013	1309	102	1411	28
2014	1894	137	2031	18
2015	2151	119	2270	13
2016	2470	103	2573	9
TOPLAM	8810	558	9368	109

Türkiye’de AIDS ve HIV-Pozitif Hastalar ve Yaş-Cinsiyet Dağılımı (1985-31 Aralık 2016)

YAŞ GRUBU	ERKEK	KADIN	TOPLAM VAKA
0	0	3	3
1-4	4	5	9
5-9	4	5	9
10-14	3	2	5
15-19	8	2	10
20-24	51	15	66
25-29	124	26	150
30-34	206	49	255
35-39	200	42	242
40-44	173	23	196
45-49	157	26	183
50-54	121	23	144
55-59	87	18	105
60-64	47	15	62
65 ve üstü	54	7	61
Yaşı Bilinmeyen	30	7	37
TOPLAM	1269	268	1537

YAŞ GRUBU	ERKEK	KADIN	TOPLAM VAKA
0	44	22	66
1-4	28	25	53
5-9	13	5	18
10-14	13	10	23
15-19	186	83	269
20-24	1223	413	1636
25-29	1815	569	2384
30-34	1788	527	2313
35-39	1482	380	1862
40-44	1101	278	1379
45-49	885	178	1063
50-54	598	153	751
55-59	432	120	552
60-64	256	56	312
65 ve üstü	244	63	307
Yaşı Bilinmeyen	114	54	170
TOPLAM	10222	2936	13158



Bulaşma Yolları ve Oranları (1985-31 Aralık 2016)

OLASI BULAŞ YOLU	TOPLAM VAKA	YÜZDE
Heteroseksüel cinsel ilişki	647	42,1
Homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki	165	10,7
Damar içi madde bağımlılığı	77	5,0
Anneden bebeğe geçiş	17	1,1
Nozokomiyal bulaşma	6	0,4
Homoseksüel/Biseksüel+madde bağımlısı	8	0,5
Hemofili hastası	5	0,3
Enfekte kan transfüzyonu	32	2,1
Bilinmeyen	596	38,7
TOPLAM	1537	100

HIV-Pozitif Kişilerdeki Olası Bulaşma Yolları ve Oranları (1 Ocak 2016-31 Aralık 2016)

OLASI BULAŞ YOLU	TOPLAM VAKA	YÜZDE
Heteroseksüel cinsel ilişki	654	26,5
Homoseksüel/biseksüel cinsel ilişki	410	16,6
Damar içi madde bağımlılığı	8	0,3
Anneden bebeğe geçiş	12	0,5
Nozokomiyal bulaşma	6	0,2
Homoseksüel/Biseksüel+madde bağımlısı	1	0,0
Hemofili hastası	0	0,0
Enfekte kan transfüzyonu	4	0,2
Bilinmeyen	1376	55,7
TOPLAM	2470	100

Prevention of mother-to-child transmission progress against Global Plan targets in selected priority countries

2015

GLOBAL PLAN 2015 TARGETS



Source: UNAIDS (2016)
'On the Fast-Track to an
AIDS-free' generation'



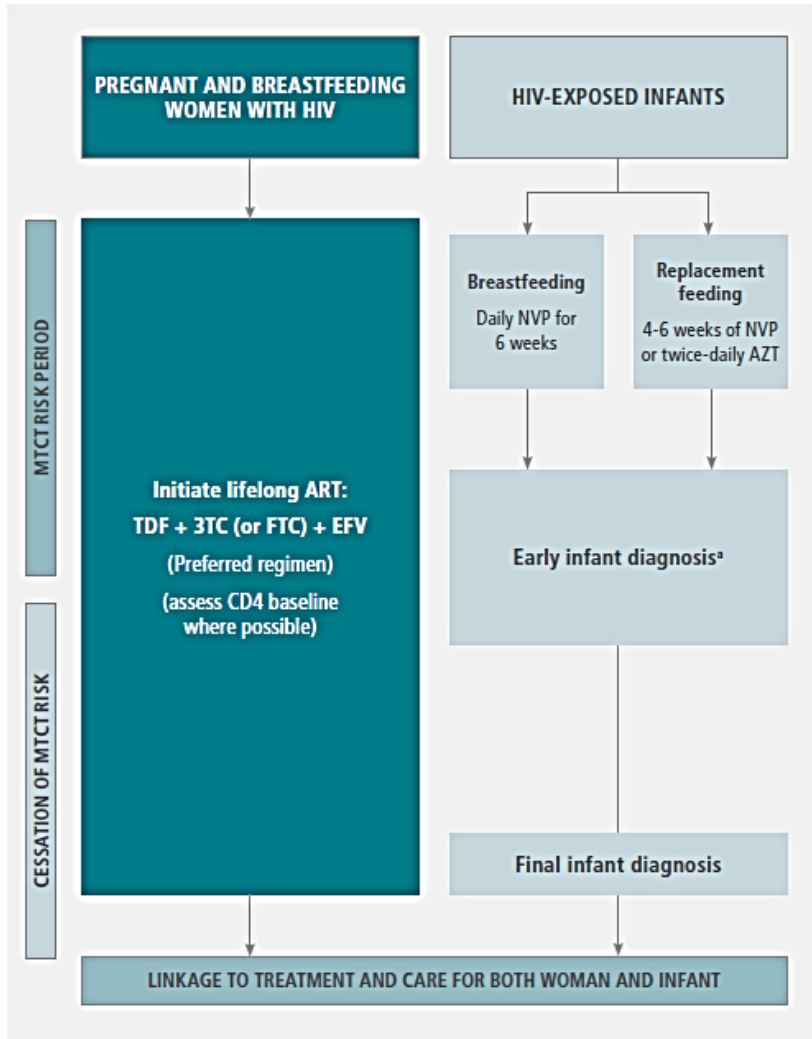
Table 1: Three Options for PMTCT¹

	Treatment (for CD4 count < 350 cells/mm ³)	Prophylaxis (for CD4 count > 350 cells/mm ³)	Infant receives
Option A	Triple ARVs starting as soon as diagnosed, <i>continued for life</i>	<i>Antepartum:</i> AZT starting as early as 14 weeks gestation <i>Intrapartum:</i> at onset of labour, single-dose NVP and first dose of AZT/3TC <i>Postpartum:</i> daily AZT/3TC through 7 days postpartum	Daily NVP from birth until 1 week after cessation of all breastfeeding; or, if not breastfeeding or if mother is on treatment, through age 4–6 weeks
Option B	Triple ARVs starting as soon as diagnosed, <i>continued for life</i>	Triple ARVs starting as early as 14 weeks gestation and <i>continued intrapartum and through childbirth if not breastfeeding or until 1 week after cessation of all breastfeeding</i>	Daily NVP or AZT from birth through age 4–6 weeks regardless of infant feeding method
Option B+	Triple ARVs starting as soon as diagnosed, <i>continued for life</i>	Triple ARVs starting as soon as diagnosed, <i>continued for life</i>	Daily NVP or AZT from birth through age 4–6 weeks regardless of infant feeding method

Algoritma

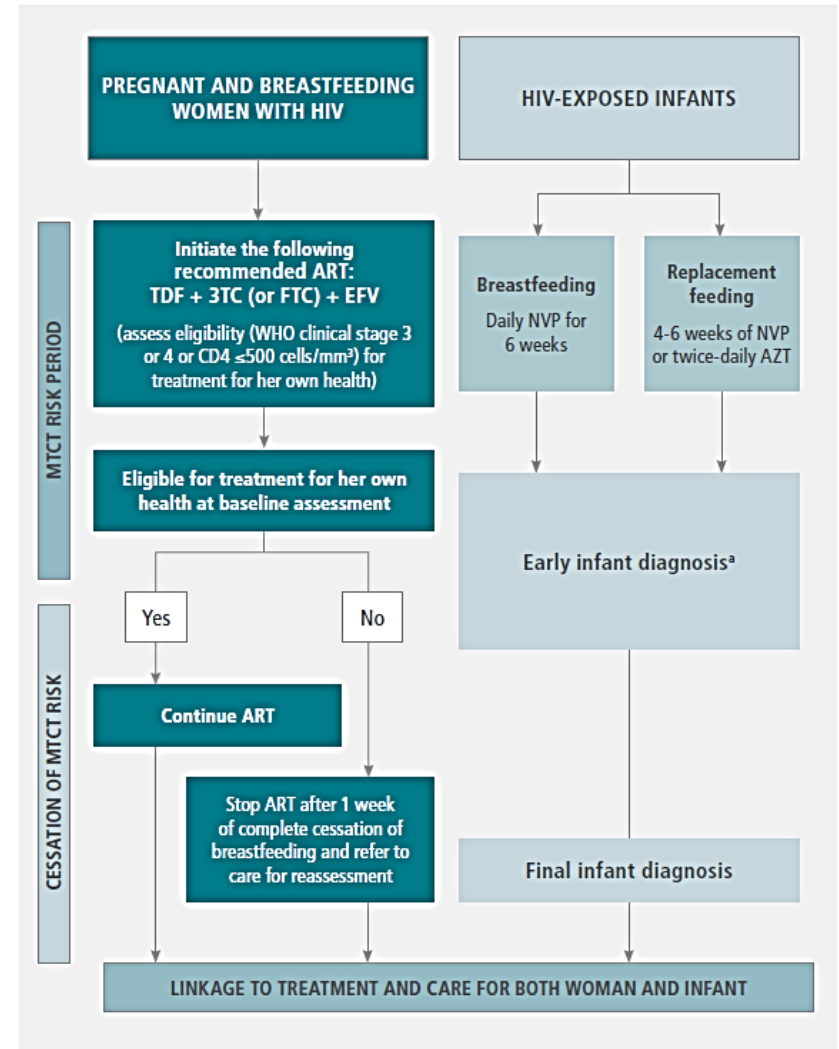
“Option B+”

Lifelong ART for all pregnant and breastfeeding women with HIV (Option B+)



“Option B”

ART for women with HIV during pregnancy and breastfeeding (Option B)



Öneriler

“Option B+”

All pregnant and breastfeeding women infected with HIV should initiate triple ARVs (ART), which should be maintained at least for the duration of mother-to-child transmission risk. Women meeting treatment eligibility criteria should continue lifelong ART .

(strong recommendation, moderate-quality evidence)

“Option B”

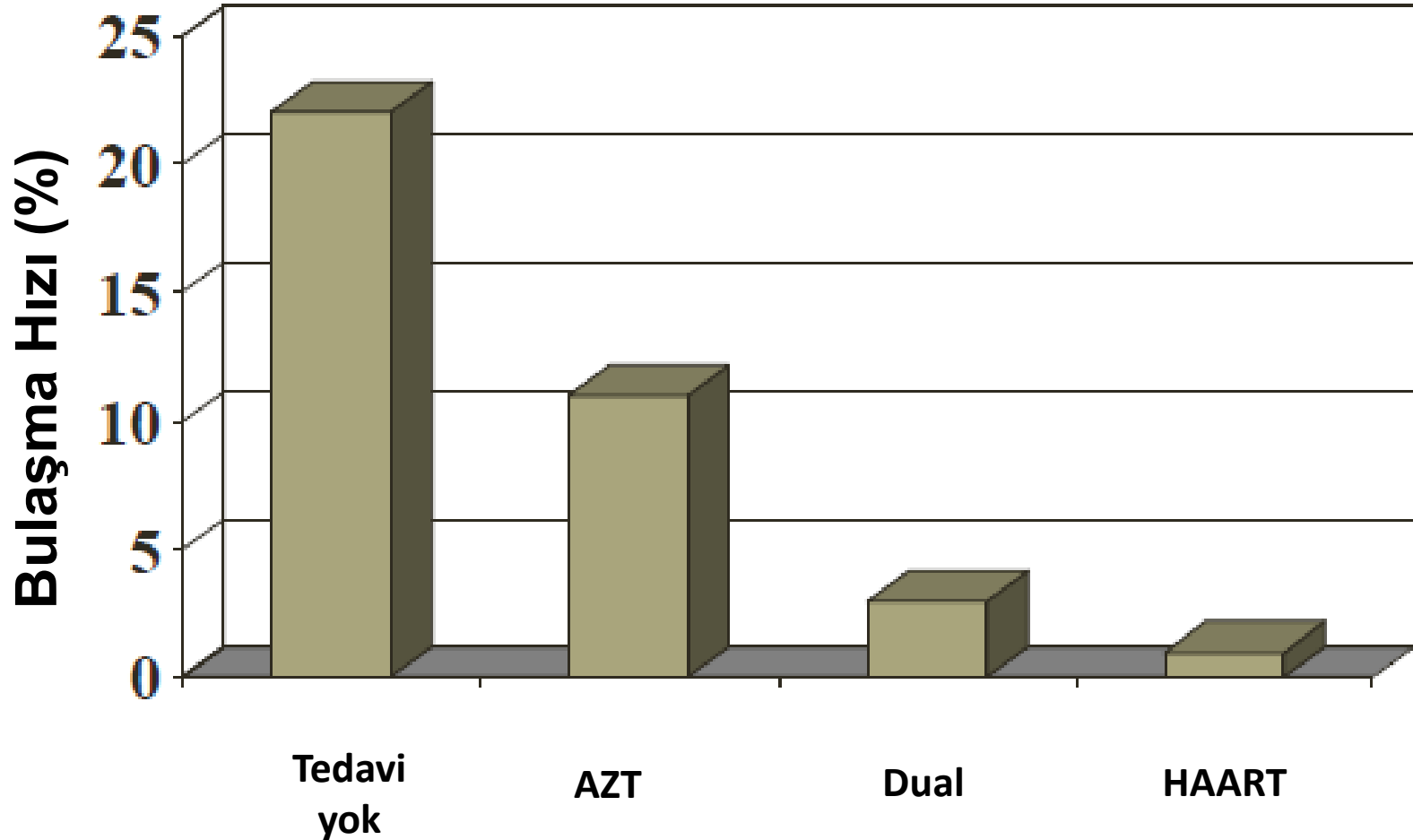
For programmatic and operational reasons, particularly in generalized epidemics, all pregnant and breastfeeding women infected with HIV should initiate ART as lifelong treatment.

(conditional recommendation, low-quality evidence)

In some countries, for women who are not eligible for ART for their own health, consideration can be given to stopping the ARV regimen after the period of mother-to-child transmission risk has ceased.

(conditional recommendation, low-quality evidence)

Gebelikte HIV



Gebelik Öncesi Etkin ART Alan Kadınlar arasında HIV-1 Bulaşma Oranı Perinatal Dönemde Yok!

- 8075 anne-infant çifti
- 2000-2011 arası Fransa'da doğumları kaydedilmiş ve perinatal bulaşma oranı hesaplanarak izlenmiş
- Doğum sırasında annenin viral yükü ve ART başlama zamanı perinatal bulaşma oranı konort analizinde kaydedildi
- 56/8075 perinatal bulaşma (%0.7)
- Gebelik öncesi VY<50 olan 2651 kadın arasında bulaşma oranı %0.7

No Perinatal HIV-1 Transmission From Women With Effective Antiretroviral Therapy Starting Before Conception

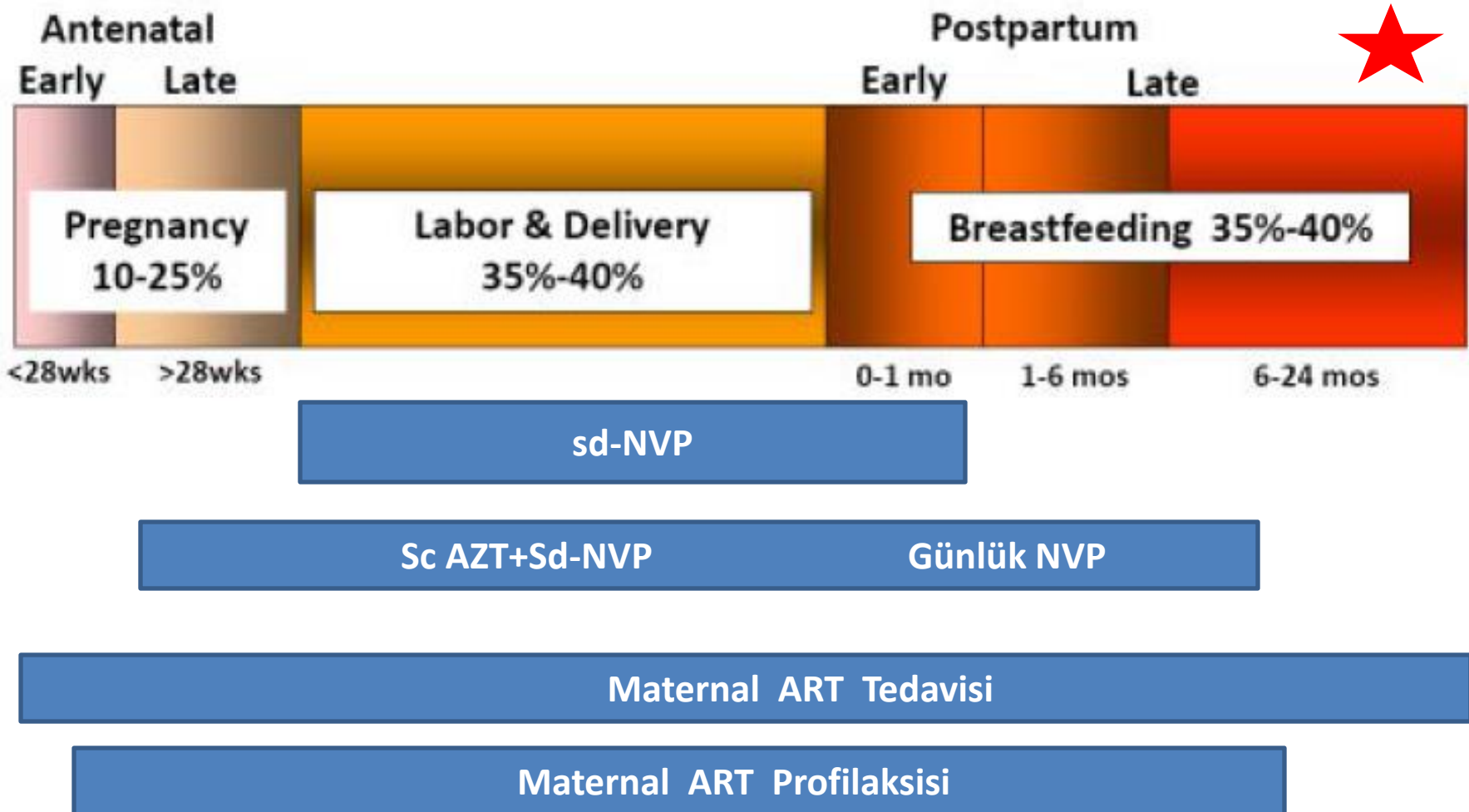
Laurent Mandelbrot,^{1,2,5,8} Roland Tubiana,^{5,10} Jerome Le Chenadec,² Catherine Dollfus,¹¹ Albert Faye,^{5,12} Emmanuelle Pannier,^{8,13} Sophie Matheron,^{5,14} Marie-Aude Khuong,¹⁷ Valerie Garrait,¹⁸ Veronique Reliquet,¹⁹ Alain Devidas,²⁰ Alain Berrebi,²¹ Christine Allisy,²² Christophe Elieau,²³ Cedric Arvieux,²⁴ Christine Rouzioux,^{5,15} Josiane Warszawski,^{2,2,4} and Stéphane Blanche^{2,36}, for the ANRS-EPF Study Group*

HIV'in Vertikal Yolla Bulaşması

1. Transplental
2. Travay ve doğum
3. Süt verme

Maternal virus yükü, bulaşmadaki en önemli indikatördür.

Süre, Zamanlama ve ART; Annenden Bebeğe Bulaşma Oranı (ABBO)



Doğum Öncesi Değerlendirme

İlaçlar

HIV'in bulaşmasının önlenmesi için oral PreP başlanmasının yarar/zarar durumu özellikle diskordant partnerler arasında değerlendirmeye alınmalıdır.

Gebelik ve PrEP

- Pre-konsepsiyon ve Gebelik
- Diskordan Eşler!!
- HIV-pozitif eşin ART başlama kararından sonra gebelik düşüncesi sonucunda; viral supresyon sağlama ve o düzeyde tutma
- Uygulama: HIV-negatif kadında, gebe kalmadan 30 gün önce ve 30 gün sonrasına kadar olan sürede temas öncesi profilaksi uygulaması, özellikle HIV-pozitif eşin/partnerin plazma virus yükü bilinmiyorsa veya saptanabilir ise cinsel yolla bulaşma riskini azaltmak için ek olarak önerilen bir uygulamadır.

HIV-Seronegatif Kadınlarda Gebelik Öncesi PrEP Çalışmaları

Study Name Lead Author	Study design	Population	Daily oral PrEP agent	PrEP adherence (plasma TDF in random sample)	Safety data on pregnancy outcomes	Safety data on infant outcomes
FEM-PrEP Callahan 2015 [12, 16]	Randomized trial	2,120 women from Kenya, South Africa and Tanzania; 125 pregnancies	FTC/TDF	24%	- Pregnancy incidence of 11.4 FTC/TDF and 7.7 placebo; higher pregnancy incidence in FTC/TDF group is related to poor adherence to oral contraceptives - Of 115 pregnancies with outcome data, 30 had some complication, no difference observed by arm (vaginal bleeding was most common complication)	No data collected
Partners PrEP Study Mugo 2014 [4, 11]	Randomized trial	1,785 women from Kenya and Uganda; 431 pregnancies	Separate arms for FTC/TDF and TDF	81% FTC/TDF 83% TDF	- No difference in rates of pregnancy incidence per 100 person years (FTC/TDF: 8.8 [p=0.39 versus placebo]; TDF: 11.9 [p=0.22 versus placebo]; placebo: 10.0) - No significant difference in rates of pregnancy loss (FTC/TDF: 42.5% [p=0.16 versus placebo]; TDF: 27.7% [p=0.46 versus placebo]; placebo: 32.3%)	- Preterm birth (FTC/TDF: 8.7% [p=0.85 versus placebo]; TDF: 2.5% [p=0.16 versus placebo]; Placebo: 7.7%) - Congenital anomaly (FTC/TDF: 8.5% [p=0.51 versus placebo]; TDF: 4.9% [p=0.86 versus placebo]; placebo: 7.6%) - No difference in 1-year infant growth parameters
VOICE Bunge 2015 [13, 17]	Randomized trial	3,019 women from Uganda, South Africa and Zimbabwe included to study oral PrEP agents; 452 pregnancies	Separate arms for FTC/TDF and TDF	29% FTC/TDF 30% TDF	- No difference in pregnancy incidence per 100 person years (FTC/TDF: 8.0 TDF: 7.4; placebo: 7.9) - No difference in pregnancy loss (FTC/TDF: 3% TDF: 0%; placebo: 6%) - No difference in any pregnancy outcomes (premature birth, still birth, spontaneous abortion, ectopic pregnancy, or elective abortion)	Ten (10) instances of small for gestational age (breakdown by arm not provided)

PrEP'den Başka Nasıl Gebelik Olabilir?



VY'de her 10 katlık artış enfeksiyon bulaşma riskini 2.89 kat artırmaktadır.

Eş/Partnerdeki Virus Yüğü

1000 kopya/ml

10,000 kopya/ml

100,000 kopya/ml

1,000,000 kopya/ml

Her aksiyondaki risk

0.00028 (3571'de 1)

0.00082 (1220'de 1)

0.0024 (416'de 1)

0.0068 (147'de 1)

FSM⁽⁺⁾ ve MSF⁽⁺⁾

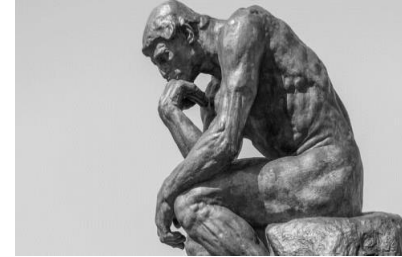
	FSM Bulaşma Riski	MSF Bulaşma Riski
Kaynağı Olan Ülkeler	%0.08 (1250'de 1)	%0.04 (1250'de 1)
Düşük Gelirli Ülkeler	%0.30 (333'de 1)	%0.38 (263'de 1)

Anal Temas ve HIV Bulaşma Riski

İlişki Olasılığına Göre

Insertif eşlerin riski (sünnetli)	% 0.11 (909'da 1)
Insertif eşlerin riski (sünnetsiz)	% 0.62 (161'de 1)
Receptif eşlerin riski (ejakulasyon yok)	%0.65 (154'de 1)
Receptif eşlerin riski (ejakulasyon var)	%1.43 (70'de 1)

Saptanamazsa Bulaşmaz! (?)



Study	Study details	Results	Date	Reference
San Francisco cohort	Clinical results from small cohort of HIV positive women using triple ART during pregnancy.	Transmission from mother to baby was reduced to approaching zero.	1998	Beckerman K et al. [3]
DHHS guidelines	Expert opinion included in evidence-based guidelines.	Theoretical plausibility of reducing transmission risk was used as a factor for early ART.	1998	DHHS guidelines. [4]
Ugandan cohort (Rakai)	Prospective observational cohort in ~ 400 serodifferent couples.	Zero transmissions when viral load was less than 1500 copies/mL.	2000	Quinn TC et al. [5]
Spanish cohort	Prospective observational study in 393 heterosexual discordant couples enrolled from 1991 to 2003 where the negative partner became HIV positive.	Zero transmissions in couples where the HIV positive partner was on ART with undetectable viral load. Cautions emphasised good adherence and no STIs.	2005	Castella A et al. [6]
Swiss Statement	Expert opinion and evidence review of >25 smaller studies looking at impact of ART on risk factors for HIV transmission.	Concluded that transmission would not occur undetectable with viral load.	2008	Vernazza P et al. [7]
HPTN 052	1763 serodifferent heterosexual couples randomised to immediate or deferred ART. Although condom use was high the impact of ART was highly significant.	All infections occurred in people with detectable viral load: n=17 in the deferred ART group and one early infection in the ART group before VL was undetectable. Follow-up reported out to four years.	2011	Cohen M et al. [8, 9]
PARTNER	Prospective observational European study in ~900 serodifferent couples who were not using condoms.	Final results reported zero transmissions after more than 58,000 times couples had sex without condoms when viral load was undetectable <200 copies/mL.	2014 (interim). 2016 (final)	Rodgers A et al. [10, 11]
Opposites Attract	Prospective observational study in 358 serodifferent gay male couples in Australia, Thailand and Brazil.	Zero transmissions when viral load was undetectable <200 copies/mL.	2017	Grulich A et al. [12]
PARTNER2	Extension of PARTNER study to collect additional follow-up in gay male couples.	Study is fully recruited and still ongoing (2014–2017).	Expected 2018.	[13]

Conclusion

A comprehensive body of evidence now supports the U=U statement. This ranges from early clinical and theoretical studies, through small observational studies, randomised trials and the large prospective cohorts.

In addition, no cases of HIV transmission have been reported, over nine years since the Swiss Statement set this challenge. This includes data for gay men, for couples that have anal sex, over periods when low-level viral blips are likely and even when STIs are present.

In reality, even if the actual risk is zero, it is not healthy to think about anything in life as being risk-free. Even if at some point in the future an unlucky and rare case of transmission is reported with undetectable viral load, the U=U campaign is still right for closing the gap between zero and the real-life meaning of negligible in real terms.

The article is based on a talk given to the Positive People's Forum held in Glasgow on 1 July 2017. [15] Simon Collins is on the Steering Committee for the PARTNER studies.

✓

✓

Gebelik Sırasında ART Kullanımına Dair Genel Prensipler

- **ARTık HEMEN başlanmalıdır!**
- Doğum sırasında ve sonrasında danışmanlık süreci başlatılmalı; doğum şekli, annenin ömür boyu tedavisi, doğum sonrası doğum kontrolü, bebeğin beslenmesi, yenidoğan ART profilaksisi ve yenidoğan tanısal testlerinin zamanlaması ve yenidoğan sünneti
- Eş/partnerin değerlendirilmesi; tarama testi, bakım destekleri, ARV profilaksisi

Teratojenite

- İlk trimestr'da ve daha geç ARV başlanması kıyaslandığında doğum defektleri arasında fark olmaması nedeniyle artık olabildiğince erken başlanması önerilmektedir.
- ESKİDEN, EFV gestasyonun 8. haftasından önce başlanmaması gerektiği (potansiyel teratojenite) bildirilirken şimdi **sınırlama YOK.**

Teratojenite

		Embryo							Fetus					
Developmental Stage	Pre-differentiation	Organogenesis							Maturation					
Teratogenic Susceptibility	Low	High							Moderate					
Potential Outcome	All or None	Major Malformations							Growth, Minor Malformations, Functional Abnormalities					
Weeks from Conception Menstrual Weeks	1	2	3	4	5	6	7	8	9	16	20-36	38		
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	18	22-38	40		
Landmark Events	• Conception (day 1) • Embryo begins to implant (day 6)		• Heart begins to beat			• Lip is formed (day 36)		• The beginnings of all essential body parts are present (day 55) • Palate closed completely (56-58 days)						
Periods of Organ Susceptibility													CNS	

Kombine ART Rejimleri ve Gebelik Sonucu

- ART alan gebelerin, ART ile ilişkili erken doğuma ait az da olsa riskin arttığına dair klinisyenler farkında olmalıdır (**düşük doğum tartısı küçük doğum tartısı, ölü doğum/düşük**); bu yüzden seçilmesi gereken rejimler ile hem anne sağlığı hem de perinatal bulaşmayı önlemelidir.

ARV Naif Gebe Hastada Ne Başlanmalı?

- Genel olarak, **gebe olmayan erişkinlerin tedavisi için önerilenlerle aynı rejimler kullanılmalıdır.**
- Eğer rejim **didanozin, stavudin veya tam doz ritonavir içermediği sürece**, tam supresif olan ARV rejimi devam ettirilmelidir.

ARV Naif Gebe Hastada Ne Başlanmalı?

- ZDV/LAM tercih edilenden alternatif tedaviye kadar ikili NRTI kombinasyonuna değiştirildi (ilk kez istenmeyen yan etki; anemi, lipoatrofi, vd)
- **EFV çıkarıldı, alternatif gruba kondu** (NTD'den dolayı); EFV altında supresif olan ve gebe kalan kadın, yan etki görmüyorsa devam edebilir.
- **TAF ile ilgili henüz güncelleme yok;** gebelerde yeni veri yok.

Gebe ve HIV-pozitif Hastada Tedavi

Table 1 | Statements from current guidelines on antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV

Guideline	Preferred options	Alternative options	Recommend against	Preferred third antiretroviral
EACS, 2016 ¹⁰	TDF/FTC TAF/FTC ABC/3TC	—	d4T ddI	Lopinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir Ralpivirine
US DHHS, 2016 ⁹	TDF/FTC TDF/3TC ABC/3TC	AZT/3TC	TAF d4T ddI	Atazanavir/ritonavir Darunavir/ritonavir Raltegravir
WHO, 2016 ⁸	TDF/FTC TDF/3TC	AZT/3TC	—	Efavirenz
BHVA, 2014 ¹¹	TDF/FTC ABC/3TC AZT/3TC	—	—	Lopinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir Efavirenz
Ireland, 2011 ¹²	AZT/3TC HBV co-infection: TDF/FTC TDF/3TC	—	—	Lopinavir/ritonavir Saquinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir Nevirapine
Thailand, 2010 ¹³	AZT/3TC	d4T/3TC	—	Lopinavir/ritonavir

ARV Naif Gebe Hastada Ne Başlanmalı?

Gruplar ve Tedaviler	
ABC/3TC (*)	ZDV/3TC
TDF/FTC VEYA TDF/3TC	
DRV**/r+ 2NRTI	****LPV/r+2 NRTI
-	EFV+2 NRTI
-	RPV/TDF/FTC
RAL***+2 NRTI	

ARV Naif Gebe Hastada Ne Başlanmalı?

- **NRTI:** mitokondriyal toksisite (mitokondriyal gamma DNA polimeraz)
- **INTG INH: RAL,** ARV naif hastalarda tercih edilmelidir. Tek doz kullanımlık formu onaylanmış olmasına rağmen henüz FK çalışmaları desteklemiyor, **o yüzden iki kez kullanılmalıdır.**

DTG alternatif

PI: ATV/r ve DRV/r, ARV naif hastalarda tercih edilir. Beraberinde kullanılacak ilaçlar [antasid, PPI (ATV)]

NNRTI: Naif hastalarda öncelikli tercih yok.

Giriş ve Füzyon İnhibitörleri: Gebelerde, gebe olmayan erişkinlerde olduğu gibi başlangıç tedavisinde önerilmez (Güven aralığı ve gebelerde FK çalışmalar olmaması nedeniyle)

ARV Naif Gebe Hastada Ne Başlanmalı?

Drug	Comments
Preferred Initial Regimens in Pregnancy: Drugs or drug combinations are designated as Preferred for initiating ART in ARV-naive pregnant women when clinical trial data in adults have demonstrated optimal efficacy and durability with acceptable toxicity and ease of use; pregnancy-specific PK data are available to guide dosing; and no established association with teratogenic effects (from animal and/or human studies) or clinically significant adverse outcomes for mothers, fetuses, or newborns have been reported.	
Preferred Two-NRTI Backbones	
ABC/3TC	Available as FDC. Can be administered once daily. ABC should not be used in patients who test positive for HLA-B*5701 because of risk of hypersensitivity reaction. ABC/3TC with ATV/r or with EFV is not recommended if pretreatment HIV RNA is >100,000 copies/mL.
TDF/FTC or TDF/3TC	TDF/FTC available as FDC. Either TDF/FTC (coformulated) or TDF with separate 3TC can be administered once daily. TDF has potential renal toxicity, thus TDF-based dual NRTI combinations should be used with caution in patients with renal insufficiency.
Preferred PI Regimens	
ATV/r plus a Preferred Two-NRTI Backbone	Once-daily administration. Extensive experience in pregnancy. Maternal hyperbilirubinemia; no clinically significant neonatal hyperbilirubinemia or kernicterus reported, but neonatal bilirubin monitoring recommended.
DRV/r plus a Preferred Two-NRTI Backbone	Better tolerated than LPV/r. PK data available. Increasing experience with use in pregnancy. Must be used twice daily in pregnancy.
Preferred Integrase Inhibitor Regimen	
RAL plus a Preferred Two-NRTI Backbone	PK data available and increasing experience in pregnancy. Rapid viral load reduction (potential role for women who present for initial therapy late in pregnancy). Useful when drug interactions with PI regimens are a concern. Twice-daily dosing required. If there are concerns about adherence or medication discontinuation postpartum, a PI regimen is preferred instead of an integrase inhibitor regimen, to minimize the risk of resistance.

ARV Naif Gebe Hastada Ne Başlanmalı?

Alternative Initial Regimens in Pregnancy:

- Regimens with clinical trial data demonstrating efficacy in adults but one or more of the following apply: experience in pregnancy is limited, data are lacking or incomplete on teratogenicity, or regimen is associated with dosing, formulation, toxicity, or interaction issues.

Alternative Two-NRTI Backbones

ZDV/3TC	Available as FDC. NRTI combination with most experience for use in pregnancy but has disadvantages of requirement for twice-daily administration and increased potential for hematologic toxicities.
---------	--

PI Regimens

LPV/r plus a Preferred Two-NRTI Backbone	Abundant experience and established PK in pregnancy. More nausea than with preferred agents. Twice-daily administration. Dose increase recommended in third trimester (see Table 8). Once-daily LPV/r is not recommended for use in pregnant women.
--	--

NNRTI Regimen

EFV plus a Preferred Two-NRTI Backbone	Concern because of birth defects seen in primate study; data not borne out in human studies, but cautionary text remains in package insert (see Teratogenicity and Table 8). Preferred regimen in women who require coadministration of drugs with significant interactions with PIs or the convenience of coformulated, single-tablet, once-daily regimen. Screening for antenatal and postpartum depression is recommended.
RPV/TDF/FTC (or RPV plus a Preferred Two-NRTI Backbone)	RPV not recommended with pretreatment HIV RNA >100,000 copies/mL or CD4 cell count <200 cells/mm ³ . Do not use with PPIs. PK data available in pregnancy but relatively little experience with use in pregnancy. Available in coformulated single-pill, once-daily regimen.

Naif Hastada Bilgi Eksikliği Olan İlaçlar	Gebelikte Başlangıç Tedavisinde ÖNERİLMEZ
COBI	ABC/3TC/ZDV
DTG	d4T
EVG/COBI/TDF/FTC	ddl
FPV	IDV/r
MVC	NFV
EVG/COBI/TAF/FTC	RTV
TAF/FTC	SQV/r
RPV/TAF/FTC	ETR
	NVP
	T20
	TPV/r

Yenidoğan ARV İlaç Tedavisi

Tüm HIV'e Maruz Kalan Yenidoğanlara (Doğumdan sonra olabildiğince hemen başlanır)

Rejim	Dozlar		Süre
ZDV	≥35 hf		0-(4-6) hf
Doğum sonrası 6-12 s içinde profilaksi başlanmalı; günde iki kez. YD’ler oral alım için toleransı olmayabilir, aynı aralıklarla oral dozun %75 oranında IV olarak başlanmalıdır.	0-6 hf; 4 mg/kg oral, bid		
	≥35 hf için basitleştirilmiş kilo temelli dozlar	Volüm ZDV 10 mg/ml (oral şurup, bid)	
	2-3 kg	1 ml	
	3-4 kg	1.5 ml	
	4-5	2. ml	
	≥30 hf-<35 hf		0-6 hf
	0-2 hf: 2 mg/kg oral, bid		
	2-(4-6) hf: 3 mg/kg oral, bid		
	<30hf		0-6 hf
	0-4 hf: 2 mg/kg oral, bid		
	4-6 hf:2-(4-6) hf: 3 mg/kg oral, bid		
Anne, gebelikte standart ART almışsa (viral supresyonu var ve annenin uyumunda sorun yok) 4 hf ZDV kullanabilir. Tüm diğer yenidoğanlar 6 hf ZDV almalıdır. NVP optimal kullanım süresi bilinmiyor. Bazı uzmanlar 6 hf olmasını savunurken, bazıları HIV nükleik asit amplifikasyon testi negatifleşirse 2 hf sonra kesilmesini öneriyorlar.			

HIV'in Bulaşması Yüksek Riskli Olan HIV'e Maruz Kalmış Yenidoğanlar İçin Ek ART Profilaksisi

NVP (NICHHD-HPTN 040/PACTG 1043 Çalışma Rejimi)

NVP (ZDV'ye ek olarak)	1.5-2 kg: 8 mg doz PO	İlk haftadaki 3 doz: 1.İlk 48 saat içinde 2.İlk dozdan 48 saat sonra 3.İkinci dozdan 96 saat sonra
	>2 kg: 12 mg doz PO	

Üçlü İlaç Yenidoğan Kombinasyonu (ART Rejimi: Araştırma aşamasında)

3TC (ZDV'ye ek olarak)	≥32 hf: 0-4 hf: 2 mg/kg Po bid 4-6 hf: 4 mg/kg PO bid	0-(2-6) hf
NVP (ZDV'ye ek olarak)	≥37 hf: 0-6 hf: 6 mg/kg bid	0-(2-6) hf
	34-37 hf: 0-1 hf: 4 mg/kg PO bid 1-6 hf: 6 mg/kg PO bid	0-(2-6) hf

ART Naif Olan HIV-Pozitif Gebe

Standart **linik, immünolojik ve virolojik değerlendirme** yapılmalıdır. Amaç, virolojik başarı sağlanmalı, perinatal bulaşma minimum riske düşürülmeli, elektif sezaryen ihtiyacını azaltmak, **ART direncinin gelişmesinin önlenmesi**;

VY, 50 kopya/ml olanlarda risk 10 000'de 9, 50-399 arasında olanlarda %1 (ART rejiminden ve doğum şeklinden bağımsız olarak)

Bulaşma oranında başarının, bu düşük oranın nedeni, ART alan gebelerin sayısının artmış olması, doğumda ART alanların sayısında artışa, gebeliğin geç döneminde ilaç başlayanlarla, travay öncesi hiç ART almayanların oranında azalmaya başlanmıştır.

Direnç testi mutlaka yapılmalı!!!

ART Naif Olan HIV-Pozitif Gebe

Hangi trimestr'da başlanırsa ne oranda bulaşma riski vardır?

İlk 3 ayda ART başlanırsa: %0.4

İkinci 3 ayda ART başlanırsa: %0.9

Üçüncü 3 ayda ART başlanırsa: %2.2

Ne zaman başlandığından bağımsız olarak, perinatal bulaşmada en önemli nokta **VY 50-400 kopya/ml arasında olanlarda yüksektir.**

Çoklu analizde, **30. gebelik haftasında bulaşma anlamlı yüksek!!**

ART Naif Olan HIV-Pozitif Gebe

ZDV monoterapisi, ART'nin anneye yararı, bulaşmaya katkısı ile birlikte artık önerilmemektedir. Eskiden VY 100 kopya/ml'nin altında olan gebelerde ZDV tek başına bir seçenektir.

BHIVA; hala önermekte (CD 350 hücre/mm³'ün üzerinde olan gebelerde ve yabancıl tip olanlarda)

«BHIVA XX BMJ»

Gebelikte Güncel Bir ART Rejimi Almakta ise;

ART altında iken gebe kalan hastalarda tedaviye, virolojik supresyon sağlanmış ise ve tolerasyon varsa devam edilir.

VY 1000 kopya/ml'nin üzerinde ise mutlaka direnç bakılması gerekiyor, 500-1000 arası saptamak zor da olsa denenmesi öneriliyor.

NVP içeren rejimi kullanan gebeler virolojik baskıyı sağlamış ve tolere edebiliyorsa **CD4+ T lenfosit sayısına bakılmaksızın devam edebilirler.** CD4+ T lenfosit sayısı >250 hücre/mm³ olan ve NVP içeren rejim başlayan gebelerde hepatotoksisite potansiyel bir risk olmasına rağmen bu tedavi altında iken CD4+T lenfosit sayısı >250 hücre/mm³ yükselmiş ise hepatotoksisite riskinin olmadığı görülmüştür.

Gebelikte Primer Direnç Testi

Önceki kılavuzlarda, bazı tedavilerin kesilmesi yönünde öneriler varken, güncel kılavuzda bir kez tedavi başlanmış ise kesilmemesi öneriliyor. Doğumdan sonra hasta ART'yi kesmek isterse **detaylı şekilde tartışılmalı**.

Viral Supresyon Sağlanamamışsa;

- Hem HIV RNA yükü hem de ART başlama zamanının perinatal bulaşma ile direk ilişkili olduğu bilinmektedir
- **Akut HIV infeksiyonu olan bir hastada virolojik kontrolü sağlamak kronik HIV infeksiyonu olan hastaya göre oldukça zordur.**
- **VY hemen düşürülmelidir.**
- Uygun süre tedaviye rağmen viral supresyon sağlanamamışsa **ultrasensitif HIV RNA bakılması indikedir;**
- Uyum ve (eğer VY direnci ölçmek için yeterli derecede yüksekse) direnç bakılması için değerlendir
- **VY>1000 kopya/ml ise sezaryen önerilir.**

Gebelik Sırasında ART'nin Durdurulması

- Eğer ART'nin gebelik sırasında durdurulması gerekirse (Ağır toksisite), tüm ART ajanları kesilmeli ve olabildiğince hızlı şekilde başka sınıf ART başlanmalıdır.
- **EFV** gibi uzun etkili ilaçlarda kanda 3 hafta saptanabilirler; “rebound” viremi ve potansiyel ilaç direnci riski vardır.

Özel Grup Hastalar: HIV-2 ve Gebeler

- HIV-1 gibi tedavi edilir ancak HIV-2'nin duyarlı olduğu ART ile tedavi edilmelidir.
- **2 NRTI+1 INTG inh profilaktik rejim olarak HIV-2 ile infekte gebelere önerilir.**

Perinatal İnfekte Olan Kadınlarda HIV İnfeksiyonu Yönetimi ve ART Kullanımı Genel Prensipleri

- **HIV ile infekte kadınlarda yaklaşım nasılsa aynı şekilde yapılır.** Uygun ART ile ve prenatal yönetim (optimal viral supresyon sağlanarak) perinatal bulaşma artmadığı şeklinde çalışmalar var.
- Geniş ilaç direnci ve gebelerdeki sınırlı tecrübeler nedeniyle ART ajanı seçiminde dikkat edilmelidir. **Perinatal infekte olan gebe kadınlarda ART direnci %30 ile %50 arasında BİLDİRİLMİŞTİR.**
- Perinatal infekte gebe kadınların **erken doğum yapma riski ve küçük doğum yaşı yapma olasılığı** önceden HIV pozitif olan gebelere göre daha yüksek oranda olduğuna dair çalışmalar da var.

Intrapartum Yönetim Düşünceleri

ART altında **HIV RNA düzeyi $\leq 1\ 000$ kopya/ml olan gebelerde**, membranın rüptüre olma süresi perinatal bulaşma açısından bir risk artışı ile ilişkili olmadığı ve **bu yüzden standart doğum (vajinal doğum) gerçekleştirilebilir.**

Yenidoğanın ART Profilaksisi

Termini tamamlamış infant için, eğer anne standart ART rejimi gebeliği sırasınca almış ve virolojik supresyon sağlanmış ise 4 hafta ZDV önerilir.

Eğer antepartum veya intrapartum ART alamamış ise kombine rejimi 6 haftaya uzatılması öneriliyor.

Akut HIV İnfeksiyonu

- Gebelik ve süt verme sırasında akut HIV infeksiyonundan kuşku duyulursa **HIV RNA ve antikor testi** bakılmalıdır. **Gebeliğin 3. trimestrinde HIV testi tekrarlanır; hemen tedavi verilmelidir (perinatal bulaşma riskini azaltmak için).**
- Akut HIV infeksiyonu olan kadında, bazal genotipik direnç testi gönderilmeli ve ART hemen başlanmalı, virolojik supresyona göre tedavi modifiye edilmelidir.
- **Ritonavir destekli PI içerikli ve TDF/FTC omurga tedavi başlanmalıdır (26 EKİM 2016).**

Akut HIV Enfeksiyonu

- DTG ve TDF/FTC gebe olmayan akut enfeksiyonlarda tedavi seçeneği olarak düşünülebilir ancak erken enfeksiyon tedavisinde yeterli veri yok.
- Düşük genetik direnç bariyerinden dolayı, **RAL virus yükü yüksek olması ön görülen hastalarda başlanmamalıdır.** Bundan dolayı bazı araştırmacılar **RAL+PI/r tedavi rejimini gebe ve akut HIV enfeksiyonunda düşünmüşler.** ABC, HLA-B 5701 negatif değilse tercih edilmemeli, ancak biliniyorsa ki o an için öngörmek zordur, bu bilgilerden dolayı TDF/FTC akut enfeksiyonda **OMURGA** olmak zorundadır.
- ABD'deki HIV serodiskordans hızı ile ilgili sınırlı bilgiye rağmen, Sahra altı Afrika'dan olan kadınlardaki bilgiler serodiskordans ilişkide olan kadınların özellikle HIV'in edinilmesinde özellikle en duyarlı kesim olduğu göstermiştir.

Intrapartum Yönetim Düşünceleri

Intrapartum ART/Profilaksi

- Gebe kadınlar antepartum ART kombinasyonunu planlandığı kullanmalı; gebelik boyunca ve doğum sırasında düzenli şekilde: **TÜM GEBELERE CD4+ T LENFOSİT DÜZEYİNE VE VİRUS YÜKÜNE BAKILMAKSIZIN** hemen başlanır.
- IV ZDV, HIV RNA >1 000 kopya/mL (veya HIV RNA'sı bilinmeyen) olan hastalara travay ile birlikte kullanılmalıdır, ancak önceden ART kullanmakta olan ve gebeliğin sonlarına doğru HIV RNA <1000 kopya/mL olan, ART rejimi kullanımı ile ilgili kuşkunun olmadığı hastalarda gerek yoktur.
- 38. gebelik haftasında **planlı sezaryen doğumu** (başka çok sayıda nedenden dolayı 39. haftada olacak olan sezaryen ile kıyaslandığında) travaya yakın dönemde HIV RNA >1000 kopya/mL olan hastalarda önerilir.
- HIV serolojisi bilinmeyen doğum yapacak kadınlarda, **travay sırasında** hızlandırılmış antijen/antikör testi yapılmalı, eğer testler (hızlandırılmış) pozitif gelirse; anneye IV ZDV, yenidoğana **kombine ART** başlanmalıdır. Eğer anne HIV-pozitif saptanırsa (ayrım testleri), yenidoğana profilaksi protokolü uygulanmaya devam eder, negatif saptanırsa akut HIV enfeksiyonunu dışlamak için HIV RNA testi ile dışlamaya çalışılmalıdır, hem annede hem de yenidoğanda ilaçlar kesilir. Başlangıç testi pozitif gelen bir kadın HIV enfeksiyonu dışlanana kadar **SÜT VERMEMELİDİR.**

Intrapartum ART/Profilaksi

Doğum Travayı Sırasında Antenatal ART Devamı

Başlanan tedavi devam ettirilir; amaç maksimum düzeyde virolojik etki geliştirmek ve direnç gelişimi önlemek üzere devam ettirilmelidir.

Eğer kadında HIV RNA 1000 kopya/ml'nin üzerinde ise antepartum ART rejimine **oral ZDV eklenir**, IV ZDV' ye geçildiği zaman oral ZDV kesilir.

Intrapartum ART/Profilaksi

**Doğum Travayına Yakın Suboptimal Viral Supresyon
Sağlanabilmiş Antepartum Tedavi Alan Gebeler**

Uyum

Virus Direnci

Geç Tedavi

Nedeni ne olursa olsun, doğuma yakın HIV RNA düzeyi 1000 kopya/ml'nin üzerinde ise, 38. haftada sezaryen yapılması planlanmalıdır. Ayrıca, oral ART tedavisinin yanında IV ZDV başlanmalıdır.

Intrapartum Yönetim Düşünceleri

Intrapartum ART/Profilaksi

Antepartum ART Almamış Gebeler

A-HIV serolojisi durumunun bilinmemesi

**B-Antepartum ART olmaksızın kadınlar için
intrapartum/postpartum ART tercihi**

Bulaşma ve Doğum Modeli

Planlı sezaryen (38. hafta) perinatal HIV bulaşmasını önlemek için özellikle HIV RNA **>1000 kopya/ml** veya doğuma yakın dönemde HIV düzeyi bilinmeyen gebeler için, **ante partum ART kullanma durumuna bakılmaksızın önerilir.**

HIV RNA <1000 kopya/ml olan gebelerde, (membran rüptürü süresi perinatal HIV bulaşma riski artırmadığından) sezaryen doğum rutin önerilen bir indikasyon değildir, **vajinal doğum önerilir.**

Gebeliğin Geç Döneminde Gelen ve Yeni Öğrenilen HIV-Pozitif Hasta

Hasta gebeliğin geç döneminde HIV-pozitif olduğunu öğrenmiş ise (doğal olarak ART de almamış olduğu için) HIV RNA sonucu henüz yoktur ama tedavisiz olduğu için HIV-RNA düzeyinin olası olarak **1000 kopya/ml'nin üzerinde** olması beklenmelidir. Hemen ART başlansa bile kısa sürede saptanamaz düzeye gelmesi beklenmemelidir; 38.hf'dan önce viral supresyon sağlanamamışsa planlı sezaryen tercih edilmelidir.

Peki Planlı Sezaryen Ne Zaman Olmalı?

Genel obstetrik bilgisine göre, planlı sezaryenlerin 39. haftadan önce olmaması önerilir (yatrojenik prematür ve riskleri nedeniyle).

Erken Doğum veya Erken Membran Ruptürü Durumunda Nasıl Bir Yol İzlenmeli?

- Doğum başladıktan sonra sezaryen yapılması perinatal HIV'in bulaşma riskini azaltıp azaltmadığı net olmadığı için klinisyenin kararına bırakılmıştır. Eğer daha önce planlanabilmiş ise ARV ilaç rejimi başlanmalı ve **IV ZDV başlanmalı**
(aslında olasılık dahilinde HIV testi yapılır, bir pozitiflik kuşkusunda bile IV ZDV protokolü uygulanmalıdır)
- EMR 37. gebelik haftasından önce gelişirse doğum kararı KD uzmanı tarafından verilmelidir. Steroid akciğer olgunlaşması için başlanmalıdır.

Diğer İntrapartum Sorunların Yönetimi

Suni olarak membran rüptürü ART alan ve virolojik supresyon sağlanan koşullarda perinatal HIV bulaşma oranının artırıldığı gösterilememiştir, ancak;

- Viremide suni membran rüptürü**
- Fetal takip için fetus kraniyal bölgesine elektrot konması**
- Forseps veya vakum doğumu ile operasyon**
- Epizyotomi**

durumunda **RİSK ARTMAKTADIR.**

Doğum Sonrası Bakım

ART, tüm HIV-pozitif bireylere hastalığın ilerlemesini önlemesi ve HIV ile ilişkili cinsel bulaşmayı önlemek için hemen başlanması önerilir.

Anne sütü ile beslenme önerilmiyor (!!-??).

HIV-pozitif kadınlarda ikili korunma önerilmekte (**hem kondom kullanımı hem de OKS**). Uzun etkili kontrasepsiyonlar da (injeksiyonlar, implantlar, RİA) diğer seçeneklerdir.

İki gebelik arası **18 aydan kısa olması** durumunda hem perinatal riskleri artırmakta hem de maternal sorunlar daha fazla olmaktadır.

Yenidoğanda Antiretroviral Profilaksi

Yenidoğanda Antiretroviral Profilaksi

Hangi durumlarda, yenidoğana HIV infeksiyonu bulaşma riski yüksektir?

A-Anne ne antepartum ne de intrapartum ARV ilacı alınmamışsa

B-Anne sadece intrapartum ARV almışsa

C-Anne antepartum ve intrapartum ARV almış ancak doğum sırasında saptanabilir VY varsa ve özellikle vajinal doğum yapmışsa

Yenidoğanda Antiretroviral Profilaksi

Tüm HIV'e maruz kalmış yenidoğanlar perinatal bulaşmayı azaltmak için **postpartum ART** almalıdır.

Yenidoğanlarda ARV profilaksisi (gestasyon yaşı, uygun doz) **doğuma en yakın başlanmalı, doğumdan sonra 6-12 saat içinde tercih edilmesi tavsiye edilmiştir.**

4 haftalık ZDV profilaksisi, anne standart ART'yi gebelik boyunca almış (yani viral supresyon sağlanmış ve annenin tedavi uyumu ile ilgili endişe yoksa) ise zamanında doğmuş ise kullanılabilir. Aksi takdirde **6 haftalık kombine yenidoğan profilaksisi** önerilir. Bu **kombine profilaksi** HIV bulaşma olasılığı yüksek olan yenidoğanlara önerilmektedir. Aynı zamanda; HIV-pozitif anneden doğan: a) antepartum veya intrapartum ARV almamışlarsa, veya b) sadece intrapartum ARV almışlarsa, veya c) antepartum ARV almış fakat doğuma yakın viral supresyon yapılamamış ise (hatta doğum vajinal yapılmış ise), *veya d) annenin HIV durumu bilinmiyor ise, veya e) ARV'ye direnç saptanmış* ise önerilmektedir.

Yenidoğan ARV İlaç Tedavisi

Tüm HIV'e Maruz Kalan Yenidoğanlara (Doğumdan sonra olabildiğince hemen başlanır)

Rejim	Dozlar		Süre
ZDV Doğum sonrası 6-12 s içinde profilaksi başlanmalı; günde iki kez. YD’ler oral alım için toleransı olmayabilir, aynı aralıklarla oral dozun %75 oranında IV olarak başlanmalıdır.	≥35 hf		0-(4-6) hf
	0-6 hf; 4 mg/kg oral, bid		
	≥35 hf için basitleştirilmiş kilo temelli dozlar	Volüm ZDV 10 mg/ml (oral sirup, bid)	
	2-3 kg	1 ml	
	3-4 kg	1.5 ml	
	4-5	2. ml	
	≥30 hf-<35 hf		0-6 hf
	0-2 hf: 2 mg/kg oral, bid		
	2-(4-6) hf: 3 mg/kg oral, bid		
	<30hf		0-6 hf
	0-4 hf: 2 mg/kg oral, bid		
	4-6 hf:2-(4-6) hf: 3 mg/kg oral, bid		
Anne, gebelikte standart ART almışsa (viral supresyonu var ve annenin uyumunda sorun yok) 4 hf ZDV kullanabilir. Tüm diğer yenidoğanlar 6 hf ZDV almalıdır. NVP optimal kullanım süresi bilinmiyor. Bazı uzmanlar 6 hf olmasını savunurken, bazıları HIV nükleik asit amplifikasyon testi negatifleşirse 2 hf sonra kesilmesini öneriyorlar.			

HIV'in Bulaşması Yüksek Riskli Olan HIV'e Maruz Kalmış Yenidoğanlar İçin Ek ART Profilaksisi

NVP (NICHD-HPTN 040/PACTG 1043 Çalışma Rejimi)

NVP (ZDV'ye ek olarak)	1.5-2 kg: 8 mg doz PO	İlk haftadaki 3 doz: 1. İlk 48 saat içinde 2. İlk dozdan 48 saat sonra 3. İkinci dozdan 96 saat sonra
	>2 kg: 12 mg doz PO	

Üçlü İlaç Yenidoğan Kombinasyonu (ART Rejimi: Araştırma aşamasında)

3TC (ZDV'ye ek olarak)	≥32 hf: 0-4 hf: 2 mg/kg Po bid 4-6 hf: 4 mg/kg PO bid	0-(2-6) hf
NVP (ZDV'ye ek olarak)	≥37 hf: 0-6 hf: 6 mg/kg bid	0-(2-6) hf
	34-37 hf: 0-1 hf: 4 mg/kg PO bid 1-6 hf: 6 mg/kg PO bid	0-(2-6) hf

Yenidoğanda Antiretroviral Profilaksi

- HIV durumu bilinmeyen anneden doğan yenidoğanlar için, hızlandırılmış HIV testi anneye ve/veya yenidoğana yapılması olabildiğince hızlı bir şekilde (ya doğum sırasında ya da doğumdan hemen sonra) önerilmelidir. Hızlı test pozitif gelmişse hemen yenidoğana ARV profilaksisi başlanmalı, ek testi pozitif negatif gelirse profilaksi kesilebilir.
- ABD’de, ZDV ve NVP dışındaki ARV ilaçlarının kullanımının yenidoğanlarda profilaksinin bulaşmayı önlediğine dair yeterli bilgi olmaması nedeniyle önerilmez.

Anne-Yenidoğan HIV Bulaşma Riskini Önleme

Tedavi ve Annenin VY	Anne antepartum ilaç almış			Anne ART almamış
	Doğuma yakın U-d	Doğuma yakın saptanabilir fakat <1000 k/ml	Doğuma yakın >1000 k/ml	
Risk	En düşük	Düşük	Yüksek	Yüksek
Doğum tercihi	KD indikasyonu	KD indikasyonu	38. Hf Sezaryen	Mümkünse sezaryen
İntrapartum ART	Bazal ART'ye devam	Bazal ART'ye devam	Bazal ART'ye devam + IV ZDV	IV ZDV
YD ART Profilaksisi	4-6 hf ZDV	4-6 hf ZDV veya Kombine profilaksi	Kombine profilaksi	Kombine profilaksi

Yenidoğana HIV Bulaşmasını Önlemede ART Tercihleri

YD Profilaksisinin Seçimi

Annenin Tedavi Durumu	Profilaktik Rejim
Anne antepartum ART almış ve VY<1000 k/ml	ZDV 4-6 hf
Anne; -Gebelik süresince ART almamış veya -Sadece intrapartum ART almış veya -Antepartum ART almış ama VY>1000 k/ml	Kombine ART Profilaksisi: 3'lü: ZDV (6 hf), + Tedavi dozunda NVP (2-6 hf)+ LMV (2-6 hf) VEYA 2'li: ZDV (6 hf)+ Profilaksi dozunda NVP (3 doz)

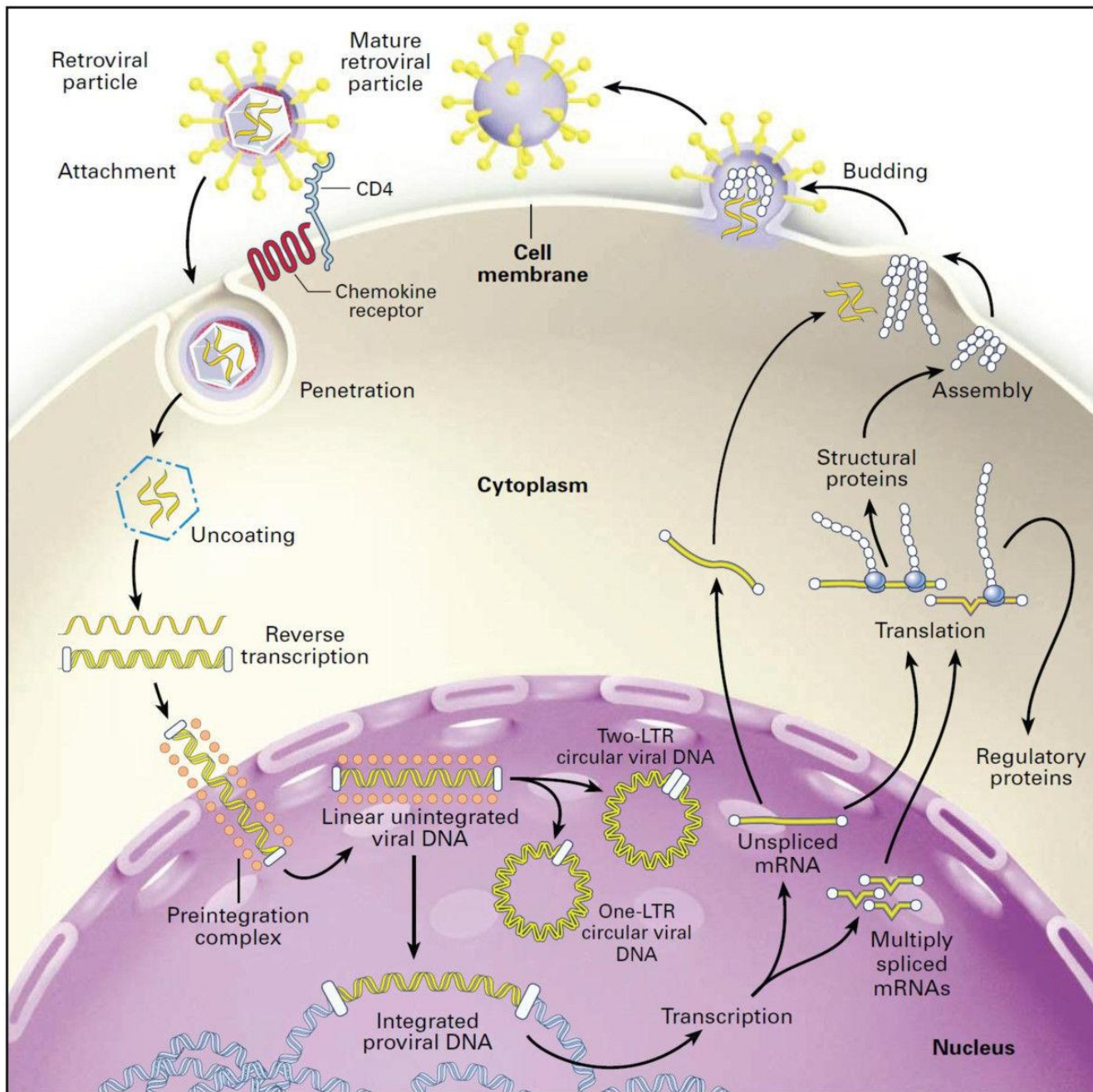
Bazı çalışmalarda dirençli ARV için, replikatif yeteneklerinin daha düşük olduğu ve bulaştırıcılıklarının da zayıf olduğu görüşüne sahiplerdir. Bu durumda YD için nasıl bir optimal profilaktik rejim uygulanması gerekir, **net değildir**.

ZDV'ye ek olarak LMV de tecrübe edilen bir ilaçtır.

NVP uygulanması ile ilgili olarak, süre net değil ama uzmanlar arasında, HIV nükleik asit amplifikasyon testinin negatif olduğunun öğrenilmesinden **2 hafta sonrasına kesilmesini öneren de var 6 hafta verilmesini öneren de var**.

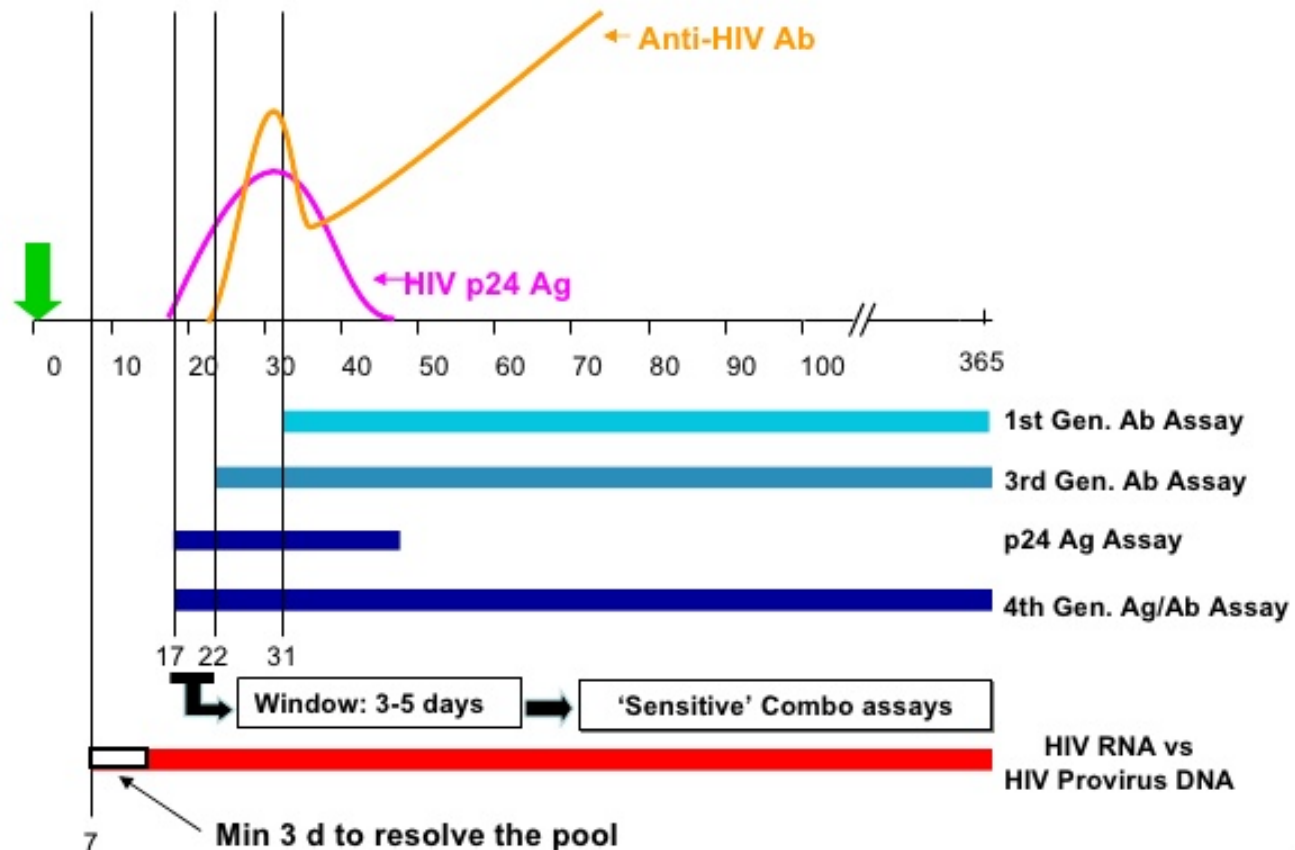
Doğum Sonrası Neler Oluyor?

- Kan tablosu
- Hiperlaktatemi (nadir, geçici, nörolojik, >5 mmol/L, kesilme)
- PCP (+4-6 hf)
- HIV testi (standart) (14-21 gün-1., 2. ay, 4-6 ay)
- HIV DNA PCR (!) (2 ve üzeri) (4. hf, 4. ay veya 6. ayda iki farklı örnekte)
- 18 ay öncesi ve sonrası



HIV Proviral DNA; Ne Kadar Erken?

Diagnosis of HIV Infection



Gebelik, Bulaşma ve Süt Verme

“MITRA+”

Randomize olmayan bir çalışma; 3'lü ART alan anne; 34. hafta ART başlamışlar (AZT/3TC+NVP), CD4 düzeyleri, 250 ve üzerinde, bebekleri 6 aylık olana kadar almışlar. Bebekleri ise sadece bir haftalık AZT/3TC şurup almışlar. Anneler süt vermişler.

6. Haftada %4.1'i HIV-pozitif olarak saptanmış.

441 yenidoğan 6.ayda yaşıyor; %5'i HIV-pozitif olmuşlar.

ART ile süt verme sırasında bulaşma riski azalmıştır!!

“Petra” çalışmasında da, (anneler ART almamışlar; doğumdan bir hafta sonrasında); infantlar 6. haftada %5.4, 6.ayda %11.9 oranında infekte oldukları saptanmış.

“PROMISE”

2010; 2014

HIV-pozitif anneden çocuğa virus bulaşması riskini en güvenli nasıl azaltılabilir!

NICDH-NIH

-3'lü rejim daha başarılı (üstün); Gebelik ve doğum sırasında bulaşmayı önlemede

Suyun bulunamadığı, anne sütünün daha güvenli ve bulunabilir olması nedeniyle kullanılabileceği yerlerde 2 ART ajanının bulaşmada etkin ve güvenli olabileceği

1-TE Taha *et al.* Comparing maternal triple antiretrovirals and infant nevirapine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV during breastfeeding. Oral presentation at the 8th International Workshop on HIV Pediatrics and poster presentation at the 21st International AIDS Conference (AIDS 2016) Durban, South Africa.

2-J Currier *et al.* Randomized Trial of Stopping or Continuing ART among Post-partum women with Pre-ART CD4 >400 cells/mm³ (PROMISE 1077HS). Oral presentation at the 21st International AIDS Conference (AIDS 2016) Durban, South Africa

“PROMISE”

- 2431 çift
- Bir kolda; üçlü ART (çalışma süresince), bebek 6 haftaya kadar NVP
- İkinci kolda; üçlü ART (doğumdan sonra 1 haftaya kadar) ve günlük NVP (doğumdan bir hafta sonra başlayıp çalışma boyunca almış)
- Çalışma takip süresi 18 ay ya da anne süt vermeyi sonlandıranlara kadar
- İki grupta da perinatal bulaşmayı önleme açısından fark olmadığı gösterilmiş; 6. ayda %0.3, 12. ayda %0.6: **SÜT VERME SÜRESİ UZADIKÇA BULAŞMA RİSKİ DE ARTIYOR!!**
- (Kaynakları sınırlı ülkelerde!) Bu bebeklerin %99'u ilk doğum günlerini görebiliyorlar.

1-TE Taha *et al.* Comparing maternal triple antiretrovirals and infant nevirapine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV during breastfeeding. Oral presentation at the 8th International Workshop on HIV Pediatrics and poster presentation at the 21st International AIDS Conference (AIDS 2016) Durban, South Africa.

2-J Currier *et al.* Randomized Trial of Stopping or Continuing ART among Post-partum women with Pre-ART CD4 >400 cells/mm³ (PROMISE 1077HS). Oral presentation at the 21st International AIDS Conference (AIDS 2016) Durban, South Africa

“PROMISE”

Yenidoğanlarda kullanılan NVP de eğer anne ilaç kullanımına uyumunda zorluk varsa (bulamıyor veya içemiyor veya uygun içmiyorsa) ya da tolere edemiyorsa güvenli ve etkin olarak değerlendirilmiştir.

1-TE Taha *et al.* Comparing maternal triple antiretrovirals and infant nevirapine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV during breastfeeding. Oral presentation at the 8th International Workshop on HIV Pediatrics and poster presentation at the 21st International AIDS Conference (AIDS 2016) Durban, South Africa.

2-J Currier *et al.* Randomized Trial of Stopping or Continuing ART among Post-partum women with Pre-ART CD4 >400 cells/mm³ (PROMISE 1077HS). Oral presentation at the 21st International AIDS Conference (AIDS 2016) Durban, South Africa

“PROMISE”

1652 süt vermeyen HIV-pozitif kadında, doğum sonrası bir grup ART’yi kesmiş, bir grup devam etmiş; tedaviye devam eden grupta AIDS-tanımlayıcı olaylar ve ağır AIDS dışı olaylar daha az görülmüş.

1-TE Taha *et al.* Comparing maternal triple antiretrovirals and infant nevirapine prophylaxis for the prevention of mother-to-child transmission of HIV during breastfeeding. Oral presentation at the 8th International Workshop on HIV Pediatrics and poster presentation at the 21st International AIDS Conference (AIDS 2016) Durban, South Africa.

2-J Currier *et al.* Randomized Trial of Stopping or Continuing ART among Post-partum women with Pre-ART CD4 >400 cells/mm³ (PROMISE 1077HS). Oral presentation at the 21st International AIDS Conference (AIDS 2016) Durban, South Africa

DHHS!!!

Infant Feeding Practices and Risk of HIV Transmission

In the United States, where safe infant feeding alternatives are available and free for women in need, HIV-infected women should not breastfeed their infants.¹⁹ Maternal receipt of ART is likely to reduce free virus in breast milk, but the presence of cell-associated virus (intracellular HIV DNA) remains unaffected and, therefore, may continue to pose a transmission risk.²⁰ However, clinicians should be aware that women may face social, familial, and personal pressures to consider breastfeeding despite this recommendation. It is important to address possible barriers to formula feeding beginning during the antenatal period (see [Postpartum Follow Up](#)).

Late HIV transmission events in infancy have been reported in HIV-infected children suspected of acquiring HIV infection as a result of consuming premasticated food given to them by their caregivers. Phylogenetic comparisons of virus from cases and suspected sources and supporting clinical history and investigations identified the practice of feeding premasticated foods to infants as a potential risk factor for HIV transmission. Health care providers should routinely inquire about premastication, instruct HIV-infected caregivers against this feeding practice, and advise on safer feeding options.^{21,22}



Protecting your baby during breastfeeding

Breast milk contains HIV. However, guidelines on whether to breastfeed vary depending on what resources are available to you.

If you always have access to formula and clean, boiled water, you should not breastfeed and give formula instead.

If you do not have access to formula and clean, boiled water all of the time, you may be advised to breastfeed while both you and your baby are taking antiretroviral treatment.

If you do breastfeed, you must always take your treatment and exclusively breastfeed (give breast milk only) for at least 6 months. Mixing breast milk and other foods before this time increases your baby's risk of HIV. You can mix-feed your baby after 6 months.[9](#)

If you are unsure whether to breastfeed or not, talk to a healthcare professional for more specialist advice.

Süt verme;

HIV-pozitif anne sütü, HIV içerir!

Mamaya ulaşabiliyorsan, sıcak temiz suya ulaşabiliyorsan anne sütü verme, yerine mama ver.

Mama alma imkanı yok, sıcak su imkanı yok, su bulma imkanı yok anne ve bebeğe ART başlanmak koşulu ile anne sütü **VERİLEBİLİR (EN AZINDAN 6 AY)**

6. Ayda %0.3

Yeni Bilgiler

Tenofovir DF, naif gebelerde hala 1. sırada önerilmekte, ZDV ise ikinci sırada önerilmektedir.

Elvi/kobi, son öneriler çerçevesinde gebelerde ilk başlangıç tedavisinde önerilmemektedir (Neden mi?;
2. ve 3. trimestr döneminde yetersiz bulunmuş)

Gebe eğer elvi/kobi rejimi altında ise, tedavinin potansiyelize edilmesi gerekmektedir. Devam edilme kararı alınmışsa **VY sık olarak takip edilmeli ve terapötik kan düzeyi bakılmasının yararı olabilir.**

Maravirok ve enfuvirtid, ART naif hastalarda önerilmez (Gebe dışı erişkinler için öneriler gereğince ve gebelerdeki FK bilgilerin eksikliği nedeniyle)

Yeni Bilgiler

- Cunningham ve ark. 27 HIV'e maruz kalmış yenidoğanda monoklonal antikor (HIV'i nötralize eden monoklonal antikor: VRC01) çalışmasının farmakokinetik ve güvenlik sonuçları: 20 mg/kg ile 40 mg/kg, SC
- Doğumdan sonra 72 saat içinde yapılması öneriliyor
- Sonuç: VRC'nin güvenlik sorunu yok
- Yarılanma ömrü nedeniyle süt verme sırasında HIV bulaşma riski olan yenidoğanlarda aylık olarak uygulanması için büyük umutlar içerdiği bildirilmiş.

