

Gebeliğe Hazırlık ve Gebe Hastaya Yaklaşım

Dr . Dilara İnan

15.12.2018

İlk Adımda HIV Kursu, KLİMİK



- Toplumumuzda üreme çağındaki kadınların büyük çoğunluğu gebelik planladıklarında ya da gebe kaldıklarında herhangi bir sağlık kuruluşuna başvurmakta
- Yapılacak uygun bir prekonsepsiyonel değerlendirme veya gebe kadının genel sağlık taramaları sırasında HIV testi önerisi de kadın hastalıkları ve doğum hekimi tarafından yapılmalıdır

HIV ile Yaşayan Kadınlarda Gebelik

- Antenatal HIV durumunun bilinmesi aşağıdakileri sağlar:
 - HIV ile yaşayan kadının kendi sağlığı için uygun ART ve gerekliyse proflaksinin başlanması
 - Partnerine HIV bulaşma riskinin azalması
 - Perinatal HIV bulaşma riskinin azaltılması.
 - HIV'in perinatal geçişini azaltmak için planlanmış sezaryen endikasyonları (ve olası faydaları) hakkında danışmanlık verilmesi
 - HIV ile yaşayan kadına emzirme ile HIV geçiş riski hakkında danışmanlık verilmesi
 - Hem HIV'e maruz kalmış bebeğin hem de partnerinin ve diğer çocuklarının erken tanısal değerlendirmesi

HIV İle Yaşayan Kadınlarda Prekonsepsiyonel Danışmanlık Ve Bakım

- Doğurganlık çağındaki tüm kadınlarla gebelik planı hakkında konuşulmalı
- İstenmeyen gebelik olasılığını azaltmak için etkin ve uygun kontraseptif yöntem hakkında bilgi verilmeli
- Gebelik isteyen tüm HIV ile yaşayan kadınlar ART almalıdırlar ve konsepsiyon öncesi viral yük saptama sınırının altında olmalıdır

HIV İle Yaşayan Kadınlarda Prekonsepsiyonel Danışmanlık Ve Bakım

- Doğurganlık çağındaki kadınlarda ART planlanırken etkinlik, HBV durumu, ilaçların potansiyel teratojenik etkisi, anneye ve fetusa olası yan etkileri değerlendirilmelidir
- HIV enfeksiyonu herhangi bir kontrasepsiyon yöntemini engellemez ancak hormonal kontraseptifler ile ART arasında ilaç-ilaç etkileşimleri olabileceği unutulmamalıdır
- Sigara, alkol ve diğer kötüye kullanılan ilaçların bırakılması veya tedavisi için danışmanlık verilmelidir

HIV İle Yaşayan Kadınlarda Prekonsepsiyonel Danışmanlık Ve Bakım

- Gebelik düşünen kadına doğum defektlerinin önlenmesi amacıyla günlük 400 mcg folik asit alması önerilmelidir
 - Topluma göre artmış nöral tüp defekti olan çocuk sahibi olma riski taşıyan kadınlara daha yüksek doz folik asit (1-4 mg) düşünülebilir
- HIV'in
 - Perinatal bulaşı,
 - Bulaşma riskini azaltacak yaklaşımlar,
 - Gebelikte verilen antiretroviral ilaçların gebeliğe ve sonuçlarına olası etkileri,
 - Bebeğe HIV geçiş riski taşıdığı için emzirmenin önerilmediği konusunda eğitim ve bilgi verilmelidir

HIV İle Yaşayan Kadınlarda Prekonsepsiyonel Danışmanlık Ve Bakım

- ART alan ve gebelik düşüncesi olan kadınlarda prekonsepsiyonel dönemde virolojik süpresyonu sağlamak ve olası istenmeyen etkileri azaltmak için ART rejiminin değişimi düşünülebilir
- Tedaviyle ilişkili olabilecek yan etkiler (hiperglisemi, anemi, hepatotoksiste) değerlendirilmeli ve yönetilebilmelidir
- Endikasyonu olan tüm aşılar (influenza, pnömokok, HBV ve tetanoza karşı) yapılmalı, HIV enfeksiyonu olanlar dahil tüm gebeler her gebelik esnasında Tdap almalıdır

Antenatal değerlendirme

- HIV ile ilgili öyküsü, CD4 sayısı ve HIV RNA düzeyleri,
- Güncel CD4 sayısı ve HIV RNA düzeyi,
- Profilaksi gereksinimi özellikle *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi ve *Mycobacterium avium* complex için,
- Standart HBV taramasının yanı sıra HAV, HCV ve tüberküloz için tarama,
- Sifilis, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae* ve trikomonas gibi cinsel yolla bulaşan hastalıkların taranması ve tedavisi,
- Aşı gereksinimi, özellikle HAV, HBV, influenza, pnömokok ve Tdap aşılama ları,

- Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri,
- Abakavir başlanacaksa HLA-B 5701 testi,
- Daha önceki ve şimdiki ART hikayesi, perinatal geçişin önlenmesi için önceki ART kullanımı, tedaviyle ilgili uyum problemi öyküsü,
- Önceki ve varsa şimdiki antiretroviral ilaç direnci test sonuçları,
- ART rejimleriyle ilgili önceki istenmeyen etkiler hikayesi, destek tedavisi gereksinimi olup olmadığı (mental sağlık, madde ve sigara kullanımı),
- Cinsel partnerinin HIV testi ve ART için yönlendirilmesi,
- Çocuklarının HIV testi için yönlendirilmesi.

HIV ile Yaşayan Serodiskordan Çiftlerde Üreme Yöntemleri

- HIV ile yaşayan serodiskordan çiftlerde HIV'in cinsel yolla geçişinin önlenmesi için konsepsiyon öncesi maksimum viral baskılanma sağlanmış olmalıdır
- HIV ile yaşayan kadınlarda HIV'in bebeğe geçişinin önlenmesi için yine maksimum viral baskılanma sağlanmış olmalıdır
- HIV ile yaşayan kişi mutlaka ART almalı ve konsepsiyon öncesi maksimum viral baskılanma sağlanmış olmalıdır

Serodiskordan çiftler

- ART ile viral yükün sürekli saptanamaz olması riski sıfıra yaklaştırmasına rağmen tek bir metod ile (örneğin ART) HIV geçişine karşı tam korumak mümkün değil
- Saptanamaz plazma viral yüküne karşın genital sekresyonlarda viral yük saptanabilir düzeyde olabiliyor

Original Investigation

Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy

Alison J. Rodger, MD; Valentina Cambiano, PhD; Tina Bruun, RN; Pietro Vernazza, MD; Simon Collins; Jan van Lunzen, PhD; Giulio Maria Corbelli; Vicente Estrada, MD; Anna Maria Geretti, MD; Apostolos Beloukas, PhD; David Asboe, FRCP; Pompeyo Viciano, MD; Félix Gutiérrez, MD; Bonaventura Clotet, PhD; Christian Pradier, MD; Jan Gerstoft, MD; Rainer Weber, MD; Katarina Westling, MD; Gilles Wandeler, MD; Jan M. Prins, PhD; Armin Rieger, MD; Marcel Stoeckle, MD; Tim Kummerle, PhD;

- 1166 serodiskordan çift (340 ESE)
- HIV RNA < 200 kopya/ml, ART alıyorlar
- Kondomsuz temas
- Ortalama 1.3 yıllık takip sonucunda HIV geçişi görülmemiş

ORIGINAL ARTICLE

Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission

M.S. Cohen, Y.Q. Chen, M. McCauley, T. Gamble, M.C. Hosseinipour,

- 1763 serodiskordan hasta
 - 866 erken ART, 877 geç ART başlanan hastalar
- Ortalama 5.5 yıl izlem süresi
- Erken ART başlanması bulaşmayı %93 azaltıyor

HIV

Genital HIV-1 RNA Predicts Risk of Heterosexual HIV-1 Transmission

Jared M. Baeten,^{1,2,3*} Erin Kahle,^{1,3} Jairam R. Lingappa,^{1,2,4} Robert W. Coombs,^{2,5}

- Etkin ART ile
 - Plazma viral yük azalır
 - Genital sekresyondaki virüs konsantrasyonu azalır
 - Genital HIV RNA'da her bir $\log_{10}$ artış HIV geçiş riskini 1.7 kat artırıyor

ScienceTranslationalMedicine.org 6 April 2011 Vol 3 Issue 77 771

- ARV'lerin genital sisteme penetrasyonu değişken
- Viral replikasyonun erken ve sürekli kontrolü perinatal geçiş riskini azaltır ancak tamamen elimine etmez

Serodiskordan çiftlerde güvenli konsepsiyon

Kadın HIV pozitif ise

- Periovulatorik dönemde evde veya sağlık biriminde eşin spermiyle yapay inseminasyon en güvenli yöntem

Serodiskordan çiftlerde güvenli konsepsiyon

Erkek HIV pozitif ise

- Donör spermi en güvenilir seçenek
- Donör spermi tercih edilmiyorsa, sperm hazırlama teknikleri ile intrauterin inseminasyon ve İVF düşünülmelidir
- Semen anomalileri HIV ile infekte erkeklerde daha sık görüldüğü için konsepsiyon öncesi semen analizi önerilir
 - Sayı azlığı, hareket azlığı, anormal şekil, miktar azlığı gibi

Serodiskordan çiftlerde güvenli konsepsiyon

- Sperm hazırlama yöntemleri ile
 - Intrauterin inseminasyon veya
 - *In vitro* fertilizasyon
- Ancak bu yöntem
 - Pahalı
 - Teknik destek gerektiriyor
 - Tek işlem sonrası gebelik ihtimali %15
- Daha çok PrEP ve ART etkinliği gösterilmeden önce kullanılmış
 - Erkek infertilitesinde öneriliyor

Serodiskordan çiftler-Doğal yollarla gebelik

- HIV pozitif olan partner ART alıyor ve kalıcı viral baskılanma sağlanmışsa ovulasyon zamanı ve 2-3 gün öncesinde kondomsuz ilişkiye izin verilmesi de bir diğer yaklaşım
 - HIV'i olmayan partnere HIV geçiş riski çok düşük olduğu için
- En uygun zamanı saptamak açısından ovülasyon kitleri kullanılabilir

Serodiskordan çiftler-Doğal yollarla gebelik

- Serodiskordan çiftlerde öneriye rağmen doğal yolla gebelik isteniyorsa, HIV pozitif olan partnerde viral baskılanma sağlanmamışsa veya viral baskılanma durumu bilinmiyorsa, HIV negatif partnere PrEP verilebilir
 - TDF/FTC bu endikasyonda FDA tarafından onaylı
 - Türkiye’de onayı yok
- Fertilizasyon dönemi dışında kondomsuz temas sınırlandırılması yine de önerilmelidir

Preexposure prophylaxis and timed intercourse for HIV-discordant couples willing to conceive a child

Pietro L. Vernazza^a, Irma Graf^b, Ulrike Sonnenberg-Schwan^c,
Maria Geit^d and Anja Meurer^c

- Erkek HIV pozitif
- HIV RNA 6 aydır saptanamaz düzeyde (<50 kopya/ml)
- Konsepsiyon zamanı idrarda LH ile takip edilmiş
 - En uygun zaman pik düzeyden 36 sa sonra
- PrEP için TDF verilmiş
 - LH pikinin sabahında ilk doz
 - 24 saat sonra ikinci doz
 - İkinci dozun akşamında korunmasız cinsel temas

56 çiftte

- İlk denemede %26
- 5. denemede %75
- Kadınların hiçbirisine HIV geçişi yok

AIDS Care, 2014

Vol. 26, No. 3, 332–336, <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2013.819406>



Pre-exposure prophylaxis for conception (PrEP-C) as a risk reduction strategy in HIV-positive men and HIV-negative women in the UK

J. Whetham^a, S. Taylor^b, L. Charlwood^a, T. Keith^a, R. Howell^a, C. McInnes^b, E. Payne^b, J. Home^b,
D. White^b and Y. Gilleece^{a*}

- Erkek HIV pozitif
- PrEP: TDF veya TDF/FTC
 - Korunmasız temastan 24-36 saat önce
 - Ertesi gün temastan 2 saat sonra (maksimum 3 gün)
- 13 çift
 - 10 çiftte 11 gebelik
- Kadınların hiçbirisine HIV geçişi yok

Natural Conception May Be an Acceptable Option in HIV-Serodiscordant Couples in Resource Limited Settings

Lijun Sun^{1☯}, Fang Wang^{2☯}, An Liu^{1☯}, Ruolei Xin³, Yunxia Zhu⁴, Jianwei Li¹, Ying Shao¹, Jiangzhu Ye¹, Danqing Chen^{5*}, Zaicun Li^{1*}

Table 3. Natural pregnancy outcomes of HIV-discordant couples.

items	male+, female- (n = 44)	male-, female+ (n = 47)
Event of unprotected intercourse	169	no
Natural conception	35	47
termination of pregnancy	-	2
Fetus death due to umbilical cord around neck	-	1
newborn	36	44

Serodiskordan çiftler-Doğal yollarla gebelik-PrEP

- Bu konuda CDC'nin önerisi
 - TDF/FTC'nin konsepsiyondan 1 ay önce başlanması
 - Konsepsiyon sonrası 1 ay devam edilmesi
 - HIV testi: başlangıçta ve her 3 ayda bir
 - Renal parametreler: başlangıçta ve her 6 ayda bir
 - Gebelik testi: başlangıçta ve her 3 ayda bir

Çiftlerin ikisi de HIV pozitif

- Gebelik istenmiyorsa, süperinfeksiyondan ve antiretroviral dirençli virüsün paylaşılmasından kaçınmak için kondom kullanmalı
- Gebelik isteniyorsa, viral yükün saptanamayacak düzeye düşürülmesi, periovulatuvar korunmasız temas kabul edilebilir bir yaklaşım

Anneden Bebeğe HIV Geçişinin Önlenmesi

- ART perinatal geçiş riskini azaltmakta
- Antenatal ilaç kullanımı maternal kan ve genital sekresyonlarda viral yükü düşürür
 - Antiretroviral ilaçların kadın genital sistemine penetrasyonu ilaca göre değişiklik göstermekte
- Maternal viremi HIV bulaşı için tek risk faktörü olmadığı için, bebeği korumak adına diğer bir önemli mekanizma plasentayı geçebilen ve bebekte yeterli sistemik düzeye ulaşan antiretroviral ilaçların anneye doğum anında verilmesidir (bebeğin temas öncesi proflaksisi).

Gebelikte Antiretroviral İlaç Kullanımı

- Daha önce hiç ART almamış kadınlarda,
- Halen ART kullanan kadınlarda,
- Daha önce ART almış ama şu an almayan kadınlarda öneriler

Teratojenite

- Gebelik planlayan kadınlara ve konsepsiyon sonrası ilk 14 hafta içinde olan gebelere DTG bazlı rejimler önerilmemektedir
- İlk veriler konsepsiyon sırasında DTG alan gebelerin bebeklerinde nöral tüp defektlerinin (NTD) arttığını göstermektedir

Teratojenite

- Halen DTG alan veya başlanması istenen doğurganlık çağındaki kadınlara artmış NTD riski konusunda bilgi verilmelidir
- Doğurganlık çağındaki kadınlara DTG başlanmadan önce gebelik testi yapılmalıdır
- Cinsel aktif olup etkin bir kontrasepsiyon uygulamayan kadınlara da DTG başlanmamalıdır

Teratojenite

- DTG alan kadın ilk trimestirde başvurduysa DTG'e devam etmenin veya başka bir AR'e geçmenin risk/faydaları hakkında konuşmak gerekli
- Şu noktalara vurgu yapılmalı
 - NTD zaten gelişmiş olabilir
 - Gestasyonel yaşa bağlı olarak, ilk trimestirin geri kalan zamanında NTD riski düşük olabilir
 - NTD riski ART veya HIV durumundan bağımsız zaten vardır (HIV'i olmayan veya HIV'i olan, ART alıp DTG almayanlarda risk oranı %0.05-0,1)
 - İlk trimestirde bile ART'de değişiklik yapmak sıklıkla viral ribaunda yol açarak perinatal HIV geçiş riskini artırabilir

DTG ile ilgili teratojenite verileri neler?

- Mayıs 2018'de Botswana'dan
- Gözlemsel sürveyans çalışmasının planlanmamış bir açıklaması oldu:
 - DTG alırken gebe kalan 426 kadından doğan bebeklerde %0.94 oranında NTD saptandı
- Temmuz 2018'de bu veri güncellendi:
 - Yeni NTD yok ancak prevelans güncellendiğinde: 4/596: %0.67
 - Risk güncellendiğinde %0.26-1.7 arasında
- Bu risk:
 - Prekonsepsiyonel EFV alanlardan yüksek: %0.05
 - DTG dışı herhangi bir ART alanlardan yüksek: %0.12
 - HIV'i olmayan kadınlardan yüksek: %0.09

DTG ile ilgili teratojenite verileri neler?

- Mayıs 2018'deki bildirimde:
 - İlk trimestirde DTG başlananlarda doğum defekti: 0/280
 - Tümü >4 hafta başlanmış, çoğunda >6 hafta
 - 2. veya 3. trimestirde başlanan kadınların bebeklerinde: 0/729
- Temmuz 2018'deki bildirimde:
 - 1/3104 (%0.03) NTD var
 - Bu vakada DTG gebeliğin 8. haftasında başlanmış

Daha Önce Hiç ART Almamış HIV ile Yaşayan Gebelerdeki Tedavi

- Viral yükü ne olursa olsun en az üçlü ilaç içeren ART başlanmalı
- Gebe kadınlarda başlanacak ART prensipleri gebe olmayanlardaki gibi
- Amaç perinatal geçiş riskini düşürmek
 - İngiltere ve İrlanda'da 2000-2011 yılları arasında 12486 bebeğin doğumunda ART ve doğum şekline bakılmaksızın
 - Viral yükü <50 kopya/ml'nin altında olan gebelerde geçiş riski %0,09
 - Viral yükü 50-399 kopya/ml olanlarda bu risk %1
- Ancak hangi eşik değerin altında geçişin olmadığı bilinmemekte

Daha Önce Hiç ART Almamış HIV ile Yaşayan Gebelerdeki Tedavi

- Yapılan kohort çalışmalarında perinatal HIV geçiş riskinin
 - ART'nin konsepsiyondan önce başlandığı durumda %0,2'den;
 - ART'nin birinci trimestirde başlanırsa %0,4
 - İkinci trimestirde başlanırsa %0,9
 - Üçüncü trimestirde başlandığı durumlarda %2,2'ye çıktığı saptanmıştır

Daha Önce Hiç ART Almamış HIV ile Yaşayan Gebelerdeki Tedavi

- Gebeye verdiğimiz ART bebeğe verdiğimiz temas öncesi profilaksi anlamına gelmekte
 - Plasentayı geçen antiretroviral ilaçlar fetusta viral replikasyonun etkin inhibisyonu için gerekli ilaç düzeyini sağlar
- Bebeğe temas sonrası profilaksi
 - Doğum eylemi sırasında fetüs yoğun viral temasa maruz kalır
 - Bu nedenle bebekte temas sonrası profilaksi için antiretroviral ilaçlar doğumdan hemen sonra bebeğe verilmelidir

HIV ile yaşayan kadınlardaki tercih edilen antiretroviral ilaç rejimleri

- İlaçların toksisite profilleri,
- Kullanım kolaylığı,
- Gebelikteki farmakokinetik verileri,
- Anne, fetüs ve yenidoğandaki teratojenik veya istenmeyen etki yokluğu ve
- Optimal antiretroviral etkinlik hakkındaki mevcut verilere dayanmakta

Tercih edilen rejimler NRTI ile kombine edilen ritonavirle güçlendirilmiş bir PI veya INSTI'den oluşmaktadır

Raltegravir antiretroviral naiv veya deneyimli kadınlarda etkinliği ve güvenliği ile gebelikte artan oranda önerilen bir INSTI'dir

Gebelikte Tercih Edilen Başlangıç Rejimleri

Tercih Edilen İki Omurga NRTI	
Abakavir/Lamivudin	HLA-5701 pozitif olanlarda hipersensitivite riski nedeniyle kullanılmamalıdır. EFV ile kombinasyonu tedavi öncesi HIV RNA>100 000 kopya/ml ise önerilmemektedir.
Tenofovir/Emtrisitabin veya Tenofovir/Lamivudin	Tenofovir/Emtrisitabin tek tablet olarak mevcut, tek doz kullanılır. Tenofovir içeren rejimler böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır.
Tercih Edilen PI Rejimleri	
Darunavir/ritonavir	Lopinavir/ritonavire göre daha iyi tolere edilir. Gebelikte kullanımıyla ilgili artan deneyim vardır. Gebelikte günde iki kez kullanılmalıdır.
Atazanavir/ritonavir	Tek doz, maternal hiperbilirubinemi yapabilir, PPI'larla kullanılmamlı
Tercih Edilen INSTI Rejimleri	
Raltegravir	Gebelikte farmakokinetik verileri uygundur ve artan deneyimi vardır. Viral yükte hızlı azalma sağlar (gebeliğin geç döneminde tedavinin başlandığı kadınlarda uygun olabilir). PI ile ilaç etkileşimi sorun olanlarda kullanılabilir. Günde iki kez verilmelidir.

DTG

Eşlik eden durumlar	Gebelik	Gebelere ve konsepsiyon sonrası ilk 14 hafta içinde olan gebelere DTG bazlı rejimler başlanmamalıdır. İlk veriler konsepsiyon sırasında DTG alan gebelerin bebeklerinde nöral tüp defektlerinin arttığını göstermektedir
	Doğurganlık çağında olan ve gebelik planlayan kadınlar veya cinsel aktif olup etkin bir kontrasepsiyon uygulamayan kadınlar	Daha fazla bilgi birikene dek, bu hastalara DTG bazlı rejimler başlanmamalıdır. İlk veriler konsepsiyon sırasında DTG alan gebelerin bebeklerinde nöral tüp defektlerinin arttığını göstermektedir

Gebelikte Alternatif Başlangıç Rejimleri

Alternatif İki Omurga NRTI Rejimleri

Zidovudin/Lamivudin	Gebelikte en fazla deneyim olan NRTI'dır ancak günde iki kez kullanımı ve olası yüksek hematolojik toksisitesi dezavantajlarıdır.
----------------------------	---

Alternatif PI Rejimleri

Lopinavir/ritonavir	Gebelikte çok sayıda deneyim ve belirlenmiş farmakokinetiği var. Günde iki kez verilir. Üçüncü trimestirde dozun artırılması önerilir. Lopinavir/ritonavirin günde tek seferde kullanımı gebelikte önerilmez.
----------------------------	---

Alternatif NNRTI Rejimleri

Efavirenz	Primat çalışmalarında doğum defektlerine sebep olabileceği gösterilmişse de insan çalışmalarında doğrulanamamıştır ve gebelikte çok fazla deneyim vardır. Gebenin kullandığı diğer ilaçlarla tercih edilen ilaçlar arasında etkileşim olduğunda kullanılabilir. Diğer ilaçlara göre daha fazla yan etkisi vardır.
Rilpivirin	Rilpivirin tedavi öncesi HIV RNA düzeyi >100 000 kopya/ml veya CD4 sayısı <200 hücre/mm ³ olanlarda önerilmez. PPI ile birlikte verilmemelidir. Gebelikte farmakokinetiği uygundur ancak deneyim azdır.

Gebelikte Başlangıç Rejiminde Önermek İçin Yeterli Verisi Olmayan İlaçlar

Erişkinlerde kullanım onaylı ancak gebeliğe spesifik yeterli farmakokinetik ve güvenlik verisi eksik olan ilaçlar

TAF

BIC

DOR

Gebelikte Başlangıç ART Olarak Önerilmeyen İlaçlar

DTG	NTD yapabildiğine dair bulgular olduğu için ilk trimestirde (SAT'a göre 14 hafta) kullanımı önerilmez.
EVG/COBI/TDF/FTC	ve EVG/COBI'nin gebelikte kullanımıyla ilgili veriler kısıtlıdır. Hem EVG hem de COBI'nin ikinci ve üçüncü
EVG/COBI/TAF/FTC	ve trimestirde yetersiz düzeyde kaldığı ve viral breakthrough'a neden olduğu bildirilmiştir.
DRV/COBI/TAF/FTC	TAF'ın gebelikte kullanımıyla ilgili veriler kısıtlıdır
ATV/COBI veya DRV/COBI	Gebelikte kobisistat kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Hem ATV hem DRV hem de COBI'nin ikinci ve üçüncü trimestirde yetersiz düzeyde kaldığı ve viral breakthrough'a neden olduğu bildirilmiştir.

- Bu ilaçları alırken gebe kalanlarda (DTG hariç)) viral breakthrough endişesi nedeniyle daha etkin, önerilen rejimlere geçilmelidir
- Eğer ilaç iyi tolere ediliyorsa ve kalıcı viral supresyon varsa devam edilebilir
- Eğer rejim devam edilecekse viral yük sık (1-2 ay arayla) takip edilmeli, mümkünse ilaç seviyesi izlenmelidir

Gebelikte Başlangıç ART Olarak Önerilmeyen İlaçlar

Stavudin	Toksisite nedeniyle önerilmez
Didanozin	Toksisite nedeniyle önerilmez
Fosemprenavir	Gebelikte kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. ART-naiv kişilerde önerilmez.
Indinavir/ritonavir	Nefrolitiazis ve maternal hiperbilirubinemi yapabilir
Maravirok	Kullanım öncesi tropizm testi yapılmalıdır. Gebelikte kullanımıyla ilgili birkaç yayın mevcuttur. ART-naiv kişilerde önerilmez.
Nelfinavir	Düşük viral supresyon oranı nedeniyle önerilmez.
Sakunavir/ritonavir	Toksisite ve doz dezavantajları nedeniyle önerilmez. Gebelikte veriler sınırlıdır.
Etravirin	ART-naiv kişilerde önerilmez.
Nevirapin	Yan etki fazlalığı, karmaşık doz ve düşük direnç bariyeri nedeniyle önerilmez.
T20	ART-naiv kişilerde önerilmez.
Tipranavir/ritonavir	ART-naiv kişilerde önerilmez.

Toksisite nedeniyle önerilmeyen ilaçları alırken gebe kalanlarda da bu ilaçlar kesilmelidir

Halen Antiretroviral Tedavi Alan Gebelerde Yaklaşım

- Eğer ilaç iyi tolere ediliyorsa ve viral replikasyon etkin bir şekilde baskılanıyorsa genellikle aynı ilaçlara devam edilir
- Bazı ilaçlar değiştirilmeli
 - Gebelikte toksik olanlar
 - 2. ve 3. trimestirde ilaç seviyesi düşük kalabilen ilaçlar
- İlacın kesilmesi veya değiştirilmesi
 - Viral yükte artma
 - İmmun durumda baskılanma ve hastalığın ilerlemesine neden olabilecek ve fetusa HIV geçiş riskini artıracaktır
- Gebelikte ART rejimi değiştirildiğinde daha sık virolojik takip yapılmalı (1-2 ayda)

Halen Antiretroviral Tedavi Alan Gebelerde Yaklaşım

- DTG alan kadın ilk trimestirde başvurduysa DTG'e devam etmenin veya başka bir AR'e geçmenin risk/faydaları hakkında konuşmak gerekli
- Şu noktalara vurgu yapılmalı
 - NTD zaten gelişmiş olabilir
 - Gestasyonel yaşa bağlı olarak, ilk trimestirin geri kalan zamanında NTD riski düşük olabilir
 - NTD riski ART veya HIV durumundan bağımsız zaten vardır (HIV'i olmayan veya HIV'i olan, ART alıp DTG almayanlarda risk oranı %0.05-0,1)
 - İlk trimestirde bile ART'de değişiklik yapmak sıklıkla viral ribaunda yol açarak perinatal HIV geçiş riskini artırabilir

Daha Önce Antiretroviral Tedavi Almış Ancak Halen Almayan Gebelerde Yaklaşım

- Sorun; direnç gelişme riski ve etkinlikte azalmayla
- Tedavi hikayesi ve var olan tüm direnç verilerine göre belirlenir
- Genel olarak ART önceki direnç testi sonuçlarına göre başlanmalı,
 - Gerekiyorsa yeni test sonuçlarına göre modifiye edilmeli
- Bu süreçte virolojik yükün dikkatli takibi gerekli

Daha Önce Antiretroviral Tedavi Almış Ancak Halen Almayan Gebelerde Yaklaşım

- Daha önce aldığı ART ile
 - Viral yük başarılı bir şekilde baskılanmışsa,
 - İyi tolere edilmişse,
 - O rejimdeki ilaçlara karşı direnç kanıtı yoksa,
 - Günümüzde gebelikte önerilen, tercih edilen veya alternatif ilaçlar arasında ise

aynı ART yeniden başlanabilir

Daha Önce Antiretroviral Tedavi Almış Ancak Halen Almayan Gebelerde Yaklaşım

- Toksisite nedeniyle gebelikte kullanımı önerilmeyen ilaçlar (stavudin, didanozin, tedavi dozunda ritonavir) kullanılmamalı, gebelikte başlanırsa viral breakthrough'a neden olabileceği endişesi olan ilaçlar önerilmemeli
- Başlanan ART ile yetersiz viral yanıt alınırsa (4-8 haftada 1 log'dan az düşme), direnç testi tekrarlanmalı, uyum ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmeli ve gerekirse ilaç değişikliği yapılmalı

Gebelik Sırasında Kadın ve Fetusun İzlemi

- HIV RNA düzeyleri
 - Başlangıçta,
 - ART başlandıktan veya değiştirildikten 2-4 hafta sonra,
 - HIV RNA saptanamaz düzeye gelinceye dek ayda bir,
 - Sonra gebelik boyunca 3 ayda bir izlenmelidir.
 - Ayrıca doğum şekline ve yenidoğana verilecek en uygun antiretroviral ilaçlara karar verilebilmesi için 34-36. haftalarda da bakılmalıdır

Gebelik Sırasında Kadın ve Fetusun İzlemi

- CD4 sayısı
 - Başlangıçta,
 - Gebelik boyunca her 3-6 ayda bir bakılmalı
 - ART alan, virolojik baskılanma sağlanmış ve fırsatçı infeksiyon riski için eşik seviyenin üstüne çıkmış CD4 sayısı olan hastalarda 6 ayda bir bakılabilir

Gebelik Sırasında Kadın ve Fetusun İzlemi

- HIV ilaç direnci testi
 - Tüm ART-naiv gebelerde ART başlanmadan önce istenmeli
 - Saptanabilir HIV RNA düzeyi olan gebelerde direnç testi için gerekli eşik düzeyde HIV RNA'sı (>500-1000 kopya/ml) varsa veya
 - Gebelik sırasında başlanan ART ile yeterli virolojik yanıt sağlanmadıysa ART modifiye edilmeden önce direnç testi istenmelidir
- Ancak bu durumların tümünde direnç testi sonucu beklenerek tedavi geciktirilmemeli
 - Direnç testi sonucuna göre gerekirse ART rejimi modifiye edilmelidir

Gebelik Sırasında Kadın ve Fetusun İzlemi

- Standart glikoz tarama testi 24-28. gebelik haftasında yapılmalıdır
 - Bazı uzmanlar, gebelikten önce başlanmış PI içeren bir rejime devam eden gebelerde glikoz taramasının daha erken yapılmasını önermektedir
- Amniyosentez
 - Yalnızca etkin ART başlandıktan sonra, hatta ideal olarak HIV RNA saptanamaz olduktan sonra yapılmalıdır.
 - Saptanabilir HIV RNA düzeyi olan kadınlarda amniyosentez yapılması için gerekirse uzman görüşü alınmalıdır

