

GEBELİK VE HIV



Dr. Behice Kurtaran
Ç.Ü.T.F. Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik
Mikrobiyoloji AD

NE ANLATACAĞIM?

- HIV enfeksiyonu ve gebelik epidemiyolojisi
- Perinatal bulaş-riskleri, rakamları
- Bulaşın azaltılması ???
- Sağlıklı kontrasepsiyondan doğuma ve sonrasına

ANLADIĞIM KADARINI 😊



- 2015' te HIV ile yaşıyanların;
 - % 46' sı ART aldı (2010' da % 23)
- 2015' te HIV ile yaşıyan çocukların;
 - % 49' u ART aldı (2010' da % 21)
- Yeni HIV enfeksiyonu 2010' dan beri % 6 azaldı
- Çocuklarda yeni HIV enfeksiyonu 2010' dan beri % 50 azaldı

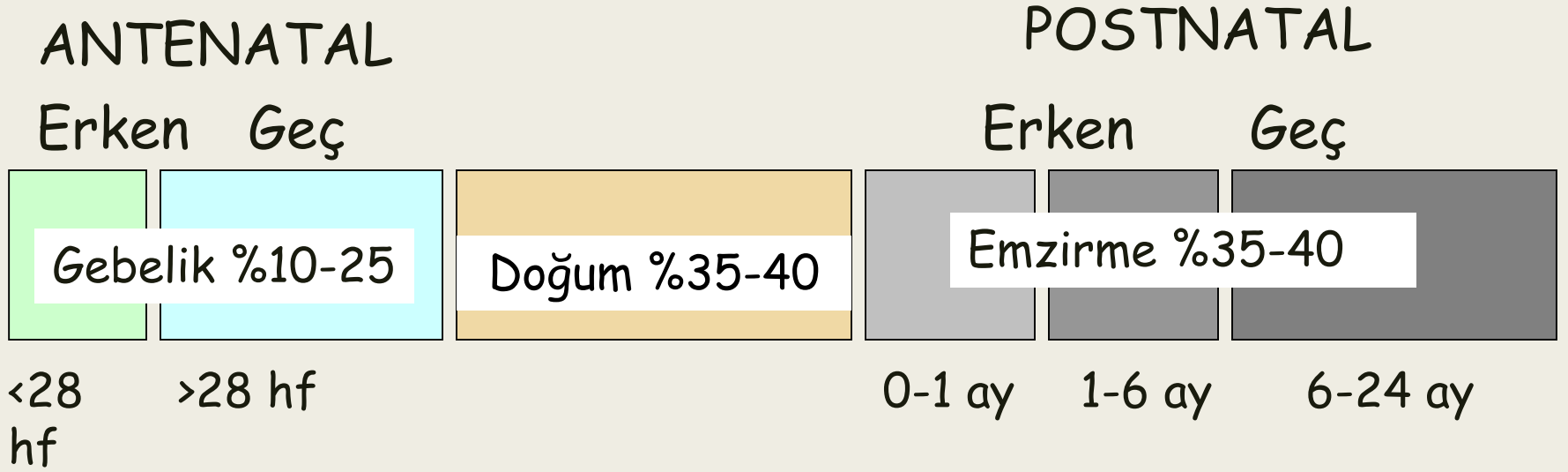


- HIV ile yaşıyan 10 gebe kadının 7' si ART almakta
- 2015 yılında HIV ile yaşıyan gebe kadınların % 77' si bebeklerine HIV geçişini önlemek için ART aldı
- Çocuklar arasında yeni HIV enfeksiyonu 2010' dan beri % 50 azaldı

HIV Enfeksiyonunda Gebeliğin Önemi

- ART olmaksızın yenidoğana kümülatif HIV bulaş riski %25-30
- Emzirme, bulaşı %5-20 arttırmakta
- Perinatal HIV enfeksiyonu, son yıllarda oldukça azalmış
 - *HIV tanı testlerinin daha sık kullanımı,*
 - *antiretroviral profilaksi,*
 - *planlanmış sezaryen*
 - *emzirmenin engellenmesi*
- Avrupa ve ABD'de vertikal geçiş oranı %2'nin altında

Anneden bebeğe HIV bulaşı



ART uygulanmayanlarda kümülatif bulaş riski %14-45



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



- HAART'ın Başarısı
 - HIV enfekte kadın ve erkekler, çocuklarının erişkin yaşa geldiklerini görece kadar yaşam beklentisine sahip

Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women with HIV Infection *and* Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States



Developed by the HHS Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission—
A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

November 14, 2017

HIV Enfeksiyonunda Gebeliğin Önemi

- ABD'de HIV ile enfekte kadınlar arasında gebelik sıklığında artış
 - *En önemli sebep tedavi altındaki enfekte kadınların daha uzun ve daha sağlıklı bir yaşam sürmeleri*
- HIV enfekte kadınların tam ve uygun bir tıbbi bakım almaları, infant HIV bulaşının önlenmesinin en iyi yolu
 - *Üreme sağlığı etkinlikleri,*
 - *Aile planlaması,*
 - *HIV enfeksiyon tedavisinin optimizasyonu*
 - *Gebelik sırasında annenin uygun şekilde izlemi*

Perinatal HIV bulaşının bilinen risk faktörleri

- Perinatal HIV bulaşının önlenmesinin en kritik komponenti, gebelik sırasında olabilecek en erken zamanda maksimum viral süpresyonu sağlayacak şekilde anti-retroviral tedavinin (ART) kullanılması
 - *HIV bulaş olasılığı, annedeki viral yük ile korele*
- Eğer viral yük (VY), mevcut testlerde tespit edilemeyecek düzeyde ise, bulaş olasılığı oldukça düşük



Perinatal HIV bulaşının bilinen risk faktörleri

- Prematür doğumlar ve erken membran rüptürü, çocuktaki artmış HIV riski ile ilişkili
- Yüksek VY yanında düşük CD4 sayısı, annede semptomatik hastalık olması da artmış bulaş ile ilişkilendirilmiş
 - *Bu nedenle immün durumun düzeltilmesi de büyük önem taşımakta*

Perinatal HIV bulaşının bilinen risk faktörleri

Yüksek maternal viral yük

Düşük CD4 sayısı

Annede AIDS

ART kullanmaksızın viral yükün >1000 kopya/ml olduğunda vajinal doğum

>4 saat erken membran rüptürü

Preterm infant (gestasyonun 37 haftasından önce)

Emzirme



HIV Enfeksiyonunda Çocuk Sahibi Olma

1. HIV (+) eş, düzenli şekilde doktor kontrolünde olmalı
2. Plazma HIV-RNA >6 ay süreyle saptanamaz düzeyde olmalı
3. İki eşte de cinsel yolla bulaşan başka bir hastalık olmamalı

cinsel yolla bulaş ihmal edilebilir

2008 Swiss Commission



DHHS

- HIV enfeksiyonu herhangi bir kontraseptif yöntem kullanımına engel değildir (AII)

Bununla beraber hormonal kontraseptif ve

ART arasındaki etkileşimler hastaya açıklanmalı



DHHS



- Gebelik öncesi danışmanlık ve doğurganlık çağındaki kadının bakımı
 - Doğurganlık çağındaki bütün kadınların izleminde **gebelik planı** görüşülmeli (**AIII**)
 - İstenmeyen gebelik olasılığını azaltmak için etkili ve uygun **korunma yöntemi** hakkında bilgi sağlanmalı (**AI**)
 - Gebelik öncesi danışmanlıkta güvenli seksle ilgili bilgi verilmeli, alkol, sigara ve diğer bağımlılıklar terkedilmeli, bırakılamıyorsa bunun için uygun tedavi sağlanmalı (**AII**)
 - Gebelik planlayan bütün kadınlar ART almalı ve plazma viral yükü gebelik öncesi saptanabilir düzeyin altında olmalı (**AII**)

GEBELİK AMA NASIL?



Çiftlerde HIV diskordansı

- Erkeklerin %58'i ve kadınların %70'inin primer bir partneri var
- Çiftlerin %50'si serodiskordan
- %20'si, HIV durumunu bilmedikleri partnerler ile birlikte oluyorlar
- ABD'de tahminen 140.000 serodiskordan heteroseksüel çift olduğu ve bunların yaklaşık yarısının çocuk istediği bilinmekte

DHHS

- HIV konkordan ve serodiskordan çiftlerin konsepsiyon seçenekleri:
 - Partnerler konsepsiyon öncesi genital enfeksiyonlar yönünden taramalı ve tedavi edilmeli (AII)
 - Her iki partner öncesinde maksimum viral süpresyona ulaşmalı (AIII)

DHHS

■ Diskordan çiftler

- HIV enfekte partnere ART başlanmalı ve konsepsiyon öncesi sürdürülebilir viral süpresyona ulaştıktan sonra gebelik planlanması önerilmeli (AI)
- HIV ile enfekte olmayan partnere PrEP 30 gün önce ve 30 gün sonrasında cinsel geçiş riskini azaltmak için, özellikle HIV enfekte partnerin plazma VY' ü bilinmiyorsa önerilebilir (BII)

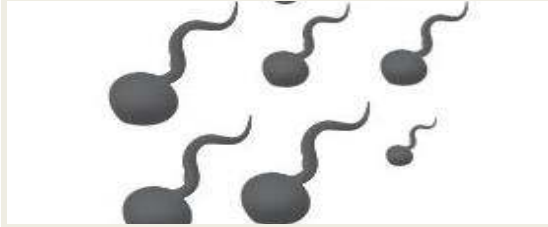
DHHS

- Kadının HIV enfekte olduğu diskordan çiftlerde
 - En güvenli konsepsiyon, periovulatuvar periyot sırasında partnerin semeniyle evde veya ilgili merkezde konsepsiyon uygulanılması (AIII)

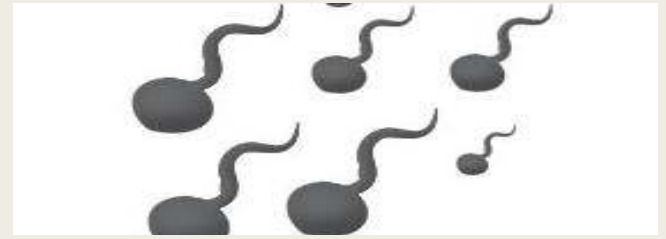


DHHS

- Erkeğin HIV ile enfekte olduğu diskordan çiftlerde
 - HIV enfekte olmayan erkekten donör spermi kullanımı, en güvenli seçenek (AIII)
 - Donör spermi istenmiyorsa, semen hazırlık tekniğinin hem intrauterin inseminasyon hem de invitro fertilizasyon ile birlikte kullanımı düşünülmeli (BII)



DHHS



- Erkeğin HIV enfekte olduğu diskordan çiftlerde
 - Enfeksiyöz genital sıvıya teması önlemek için, HIV ile enfekte erkeğe işlem öncesinde semen analizi önerilir
 - Semen anomalileri HIV ile enfekte erkeklerde, enfekte olmayanlardan daha sık görülür (AIII)
 - Sperm yıkama
 - ABD'de maliyeti \$1500 civarında
- <http://aids.about.com/cs/womensresources/a/washing.htm>
- <http://www.thebody.com/content/art911.html>

Tam viral süpresyon halinde, doğal konsepsiyon zamanı geldi mi?

- Barreiro
 - ▣ 62 serodiskordan çift
 - ▣ ART alan ve VL < 500 kopya/ml olan HIV (+) partner
 - ▣ HIV bulaşı yok

- HPTN 052
 - ▣ Serodiskordan çiftler arası HIV bulaşında %96 azalma (CD4 350-500 iken ART başlanmış)

Barreiro et al. (2007) Human Reproduction, 22 (9), 2353
Cohen, M. et al. (2011). NEJM 365: 493-505.

Partnerlerin ikisi de HIV-pozitif ise?

- Bu çift, eğer çocuk sahibi olmak istemiyorsa, süperenfeksiyondan ve antiretroviral dirençli virüsün paylaşılmasından kaçınmak için kondom kullanmalı
- Eğer gebelik isteniyorsa: Ovulasyon belirleyici kitlerin kullanımı, saptanamaz viral yük ve ayda bir kez korunmasız seks, kabul edilebilir bir yaklaşım

Reproductive Options for Couples with the Same or Differing HIV Status (Last updated November 14, 2017; last reviewed November 14, 2017)

Panel's Recommendations

For Couples Who Want to Conceive When One or Both Partners are Living with HIV:

- Expert consultation is recommended so that approaches can be tailored to couples' specific needs (AIII).
- Partners should be screened and treated for genital tract infections before attempting to conceive (AII).
- Partners living with HIV infection should attain maximum viral suppression before attempting conception to prevent HIV sexual transmission (AI) and, for women living with HIV, to minimize the risk of HIV transmission to the infant (AII).
- For couples with differing HIV status, when the woman is living with HIV, assisted insemination at home or in a provider's office with a partner's semen during the peri-ovulatory period is recommended as a conception strategy that eliminates the risk of HIV transmission to the partner without HIV (AIII).
- For couples with differing HIV status, when the man is living with HIV, the use of donor sperm from a man who is HIV-uninfected can be used as a conception strategy that eliminates the risk of HIV transmission to the partner without HIV (BIII).
- For couples with differing HIV status, when the partner living with HIV is on ART and has achieved sustained viral suppression, sexual intercourse without a condom limited to the 2 to 3 days before and the day of ovulation (peak fertility) is an approach to conception with very low risk of sexual HIV transmission to the partner without HIV (BII).
- For couples with differing HIV status who attempt conception via sexual intercourse without a condom (despite counseling) when the partner living with HIV has not been able to achieve viral suppression or when the viral suppression status is not known, administration of antiretroviral pre-exposure prophylaxis (PrEP) to the partner without HIV is recommended to reduce the risk of sexual transmission of HIV (AI). Couples should still be counseled to limit sex (without condoms) to the period of peak fertility (AIII).
- For couples with differing HIV status who attempt conception (sexual intercourse without a condom limited to peak fertility) when the partner living with HIV has achieved viral suppression, it is unclear whether administering PrEP to the partner without HIV further reduces the risk of sexual transmission (CIII).

DHHS

■ Antepartum bakım

- HIV enfekte gebe başlangıç değerlendirmesinde, enfeksiyonun durumu ve ART başlanması veya alıyorsa değişiklik gerekip gerekmediği incelenir (AIII)
- Bütün gebelere, HIV RNA ve CD4 ne olursa olsun perinatal geçişi önlemek için **mümkün olduğu kadar erken ART** başlanmalı (AI)
- Gebelikte kullanılan ART' nin yarar ve potansiyel riskleri, gebeye görüşülmeli (AIII)
- ART' e uyumun önemi hastaya bildirilmeli (AII)

DHHS

- ART ilaç direnci, HIV RNA eşiğın üstünde (örn. > 500-1000 k/mL) olan kadınlarda ART' e başlamadan veya değiştirilmeden önce bakılmalı (AIII).
- ART almayan gebeye, erken viral süpresyonda geçiş riski azalacağından direnç testi sonuçlanmadan ART başlanılmalı (BIII)
- Teratojenite
 - ART alan bütün gebeler bildirilmeli (AIII)
 - ART kullanımı sonrası ilk trimesterde doğum defektlerinde artış olmadığı gebeye bildirilebilir (BIII)

DHHS

■ Gebelikte ART önerileri

- Gebede ART seçiminde multipl faktörler düşünülmeli; komorbidite, uyum, yan etkiler, ilaç etkileşimleri, direnç testi, farmakokinetik, gebelikte kullanım deneyimleri (AIII)
- Genelde gebe olmayan erişkinde kullanılan ilaçlarla aynı ilaçlar önerilir (AII)
- Başvuruda ART ile süpresif olan gebe kendi tedavisine devam etmeli (AIII)

DHHS

■ Daha önce ART almamış gebe

- ART, bulaş riskini azaltmak ve anne sağlığını iyileştirmek için tüm gebelere önerilmeli (AI)
- Gebelik ve teratojenite riski bilinen, bulantı, kusma ve komorbid durum gibi maternal özellikler de dikkate alınarak bir rejim seçilmeli:

2 NRTI (ABC/ 3TC, TNF/ FTC veya 3TC veya ZDV/3TC) ve rPI (ATZ/r veya DRV/r), NNRTI (gebeliğin 8. haftasından sonra EFV) veya INSTI (RAL) (AIII)

DHHS

■ ART alan HIV enfekte gebe

- Genelde ART alan HIV enfekte gebe ilk trimesterde başvurduğunda, viral süpresyon ve tolere edilen bir tedavi alıyorsa, tedavisine devam edilmeli (AII)
- Viral başarısızlığı olan ve HIV RNA > 1000 k/ mL olan gebelerde rejim değişikliği yapılacağı zaman, direnç testi yapılmalı (AI) HIV RNA 500-1000 arasındaysa test başarılı olmayabilir fakat yapılmalı (BII)

DHHS

■ Gebelikte anne ve fetus takibi

- HIV RNA ilk vizitte (AI), ART başlandıktan 2-4 hafta sonra (BI), RNA saptanamaz düzeye gelene kadar aylık (BIII) ve sonra en azından her 3 ayda bir (BIII) değerlendirilmeli
- CD4 sayısı başlangıç antenatal vizitte (AI) ve gebelik boyunca her 3-6 ayda bir ölçülmeli (BIII). CD4 sayısı ART alan, sürekli viral süpresyon sağlanan ve fırsatçı enfeksiyon risk değerinin üstünde olan hastada her 6 ayda bir ölçülmeli (CIII)

- Gebelikte fizyolojik olarak CD4 sayısı %10-20 azaldığından, eşik değerleri tedaviye başlamadan önce yükseltilerek ayarlanmalı
- Kombinasyon tedavisi ile artmış toksisite nedeni ile aylık laktat, hepatik transaminaz, viral yük ve CD4 T hücre yüzesi kontrolü yapılmalı



DHHS

- Etkin ART alan gebede amniosentez sonrası perinatal geçiş bildirilmemiş
- Amniosentez etkin ART başlandıktan ve ideal olarak HIV RNA saptanamaz olunca yapılmalı

(BIII)

DHHS

■ Viral süpresyonun olmaması

- Maternal antenatal VY, HIV' in perinatal geçiş riski ile ilgili olduğundan, HIV RNA saptanamaz düzeylere mümkün olduğu kadar hızlı erişmeli (AII)
- HIV RNA, viral süpresyon başarısızlığı gösterdiğinde
- Uyum ve direnç değerlendirilir (AII)
- ART modifikasyonu düşünülür (AIII)
- Doğuma yakın dönemde HIV RNA > 1000 k/mL olan HIV enfekte gebeye sezaryen ile doğum önerilir (AII)

HIV Gebe fırsatçı enfeksiyonlar

- CD4<200 h/mm³ olan gebelerde *Pneumocystis jiroveci* için profilaksi önerilir
 - İlk trimestirde aerosolize pentamidin
 - 2. ve 3. trimestirde TMP-SXT ilk seçenek, Dapson alternatif

Table 8. Summary of Pre-Clinical and Human Data on, and Indications for, Opportunistic Infection Drugs During Pregnancy (page 1 of 9) (Last updated May 7, 2013; last reviewed May 7, 2013)

Drug	FDA Category	Pertinent Animal Reproductive and Human Pregnancy Data	Recommended Use During Pregnancy
Acyclovir	B	No teratogenicity in mice, rats, rabbits at human levels. Large experience in pregnancy (>700 first-trimester exposures reported to registry); well-tolerated.	Treatment of frequent or severe symptomatic herpes outbreaks or varicella
Adefovir	C	No increase in malformations at 23 times (rats) and 40 times (rabbits) human dose. Limited experience with human use in pregnancy.	Not recommended because of limited data in pregnancy. Report exposures during pregnancy to Antiretroviral Pregnancy Registry: http://www.APRRegistry.com
Albendazole	C	Embryotoxic and teratogenic (skeletal malformations) in rats and rabbits, but not in mice or cows. Limited experience in human pregnancy.	Not recommended, especially in first trimester. Primary therapy for microsporidiosis in pregnancy should be ART.



DHHS

■ İntrapartum ART/ profilaksi

- Kadın antepartum ART' e devam etmeli (AIII)
- HIV RNA > 1000 k/mL olan (veya HIV RNA bilinmeyen) HIV enfekte kadına IV ZDV verilmeli (AI)
- ART uyumu ile ilgili sorunu olmayan, HIV RNA \leq 1000 k/mL olan HIV enfekte gebe için bu uygulama gerekli değil (BII)
- Doğuma yakın HIV RNA > 1000 k/mL olan hastalar için 38. gebelik haftasında sezaryen önerilir (AI)

DHHS

- Doğum sancularıyla başvuran, HIV durumunu bilmeyen kadına hızlandırılmış antijen/antikor testi yapılmalı (AII)
- Sonuçlar pozitif ise en kısa zamanda HIV-1/HIV-2 antikor ayırımı yapılmalı ve sonuçlanana kadar maternal (IV ZDV)/ infant (ART profilaksisi) başlanmalı (AII)
- Test negatif olarak doğrulanırsa ART kesilebilir



- ART ile HIV RNA \leq 1000 k/mL olan gebeye, perinatal geçiş oranının düşüklüğünden dolayı sezaryen rutin olarak önerilmez (AII)
- Membran rüptürü sırasında ART ile HIV RNA \leq 1000 k/mL olan kadında perinatal geçiş riskinde artış olmaz ve vajinal doğum önerilir (BII)

DHHS

- Postpartum bakım

- HIV enfekte kadının emzirmesi önerilmez
(AII)

DHHS

■ İnfant ART profilaksisi

- Bütün HIV' e maruz kalan infantlar, perinatal HIV bulaş riskini azaltmak için post partum ART almalı (AI)
- İnfant ART profilaksisi mümkün olduğunca doğuma yakın, tercihen 6-12 saat içinde uygulanmalı (AII)
- Anne gebeliği sırasında viral süpresyon sağlayan ART aldıysa ve maternal uyumla ilgili bir kaygı yok ise, infanta 4 haftalık ZDV profilaksisi uygulanır
- Aksi taktirde 6 hafta kombine infant profilaksisi önerilir (AI)

DHHS

- Kombine infant profilaksisi:
 - Antepartum veya intrapartum ART almayanlar (AI) veya
 - Sadece intrapartum ART alanlar (AI) veya
 - Antepartum ART alanlar fakat doğuma yakın viral süpresyon sağlanamayanlar (BIII)
- Bulaşı önlemek için profilakside doz ve güvenlik verileri olmadığından ZDV ve NVP dışında ART kullanımı önerilmez (BIII)

DHHS

- İnfanta, HIV enfeksiyonu tanısı için virolojik testler <18 ay yapılır;
14-21. gün, 1-2. ay ve 4-6.ayda (AII)



Gebelikte kullanılabilecek ilaçlar

ART	FDA gebelik kategorisi
NRTI	
Lamivudin (3TC)	C
Zidovudin (AZT; ZDV)	C
Tenofovir DF (TDF)	B
Emtrisitabin (FTC)	B
Abacavir (ABC) &	C
Didanozin (ddl)	B
Stavudin (d4T)	C
NNRTI	
Nevirapin (NVP)	B
Etravirin (ETR)	B
Rilpivirin (RPV)	B

ART	FDA Gebelik kategorisi
Proteaz inhibitörleri	
Lopinavir+ ritonavir (LPV/r)	C
Atazanavir (ATV)	B
Ritonavir (RTV)	B
Sakinavir (SQV)	B
Darunavir (DRV)	C
İndinavir (IDV)	C
Fosamprenavir (f-APV)	B
Tipranavir (TPV)	C
Füzyon inhibitörü	
Enfuvirtid (T-20)	C
Reseptör antagonisti	
Maraviroc (MVC) *	B
İntegrin inhibitörü	
Raltegravir (RAL)	C
Elvitegravir	B
Cobistat	B

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

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

about symptoms of hypersensitivity reactions. Testing for hepatitis B virus (HBV) should be performed; for women living with HIV/HBV coinfection, two NRTIs active against HBV should be chosen (e.g., TDF with emtricitabine or lamivudine), in place of abacavir/lamivudine.

assessment of expected benefits and harms favored TDF/emtricitabine over zidovudine/lamivudine, leading the Panel to maintain TDF/emtricitabine designation as a Preferred recommendation and zidovudine/lamivudine as an Alternative recommendation.

monitoring of transaminases may be indicated with use of this strategy.³⁰ Although a once-daily formulation of raltegravir is approved for non-pregnant adults, there are insufficient PK data to support its use in pregnancy; recommended dosing remains twice-daily.

Dolutegravir is an Alternative integrase inhibitor for use in ARV-naïve pregnant women. This is based on both PK and safety data, however, these data have been presented in only abstract form and have not yet been published at the time of writing. Data from the P1026 study suggest that while dolutegravir levels in the third trimester are lower than in the postpartum period, this is due to higher-than-expected postpartum levels; third-trimester levels were comparable to those observed in non-pregnant adults, and no viral failures occurred.³⁷

women, based on efficacy studies in adults and experience with use in pregnancy. Factors impacting the decision between these two medications may include limitations in administering concomitant antacid, H2 blocker, or proton pump inhibitors (atazanavir) and the requirement for twice-daily dosing (darunavir, although a once-daily formulation is approved for non-pregnant adults, there are insufficient PK data to support its use in pregnancy). The Alternative PI is lopinavir/ritonavir, for which there are extensive

Enfuvirtide and maraviroc are not recommended for initial ART in pregnancy because they are not recommended as initial ART in non-pregnant adults and because of the lack of safety and PK data in pregnancy. Use of these agents can be considered for women who have failed therapy with several other

Konsepsiyon öncesi danışmanlık ...

- Kontrasepsiyon ve gebelik konusundaki istekler, zaman ile değişebilir
- *2016 yılında gebelik istemeyen bir kişinin, 2018 yılında ne isteyeceğini bilmek mümkün olmayabilir*
- Erkeklere de, kendilerinin ya da partnerlerinin gebelik planı hakkında soru sormayı unutmayın
- Kendilerine konsepsiyon öncesi danışmanlık yapılabileceği mesajını iletin



TEŞEKKÜRLER

