



HIV İLE ENFEKTE GEBE TAKİBİ

Dr. Aslı VATAN

Sunum planı

- HIV epidemiyolojisi
- Gebelik ve ART
- Gebenin izlemi

HIV EPİDEMİYOLOJİSİ

37.9 million
people living with HIV
[32.7 million – 44.0 million]



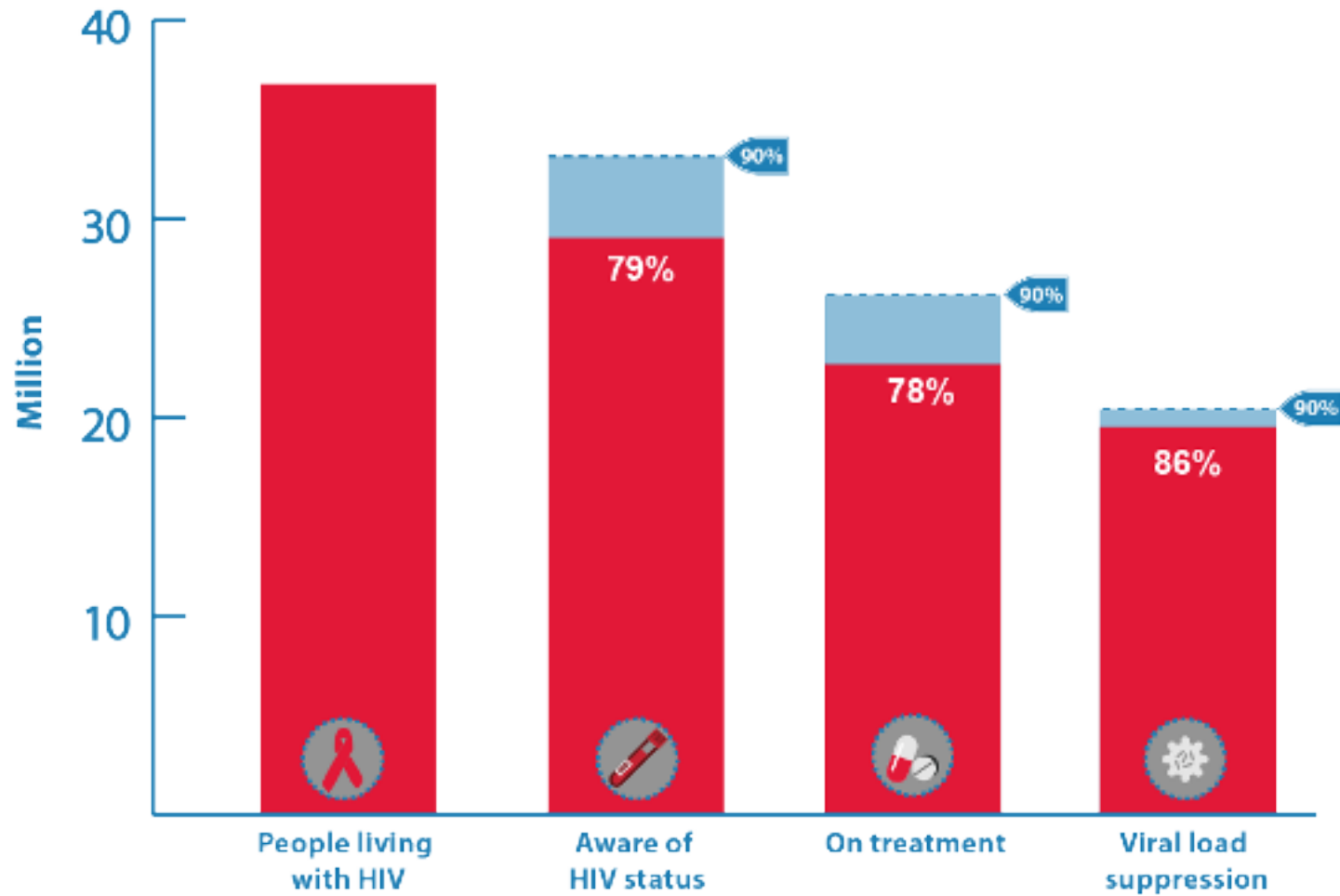
1.7 million
people newly infected
[1.4 million – 2.3 million]



0.8 million
HIV-related deaths
[0.6 million – 1.1 million]

Source: UNAIDS/WHO estimates

90 – 90 – 90



Source: UNAIDS/WHO estimates

Etkin antiretroviral tedavi (ART) öncesi oldukça ölümcül iken...

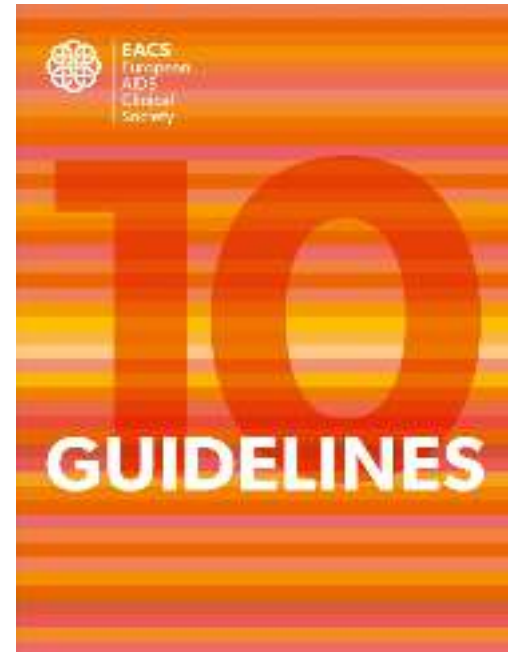


HIV enfeksiyonu kronik ve kontrol edilebilir bir süreç

Erken tanı ve ART
Yan etki yönetimi
Düzenli kontrol



HIV ile enfekte gebeler – Güncel rehberler



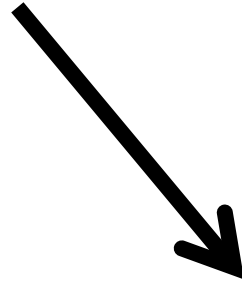
ART almayan gebede, yenidođana
kümülatif HIV bulaş riski % 25-30

Emzirme ile bulaş %5-20 artmakta



Perinatal (vertikal) HIV enfeksiyonu

- Artmış HIV tanı testleri kullanımı
- Antiretroviral profilaksi
- Planlanmış sezaryen
- Emzirmenin engellenmesi ile



ABD ve AVRUPA' da % 2' nin altına düşüş

Annenin aldığı ART



Yenidoğanın PrEP



Avrupa'da çoğu HIV enfekte kadın ART kullanırken hamile olduğunu öğrenmektedir

İlk deęerlendirme

Enfeksiyonun durumu

HIV RNA ve CD4 düzeyinden
bağımsız erken ART

ART alıyorsa değişiklik gerekip
gerekmedięi

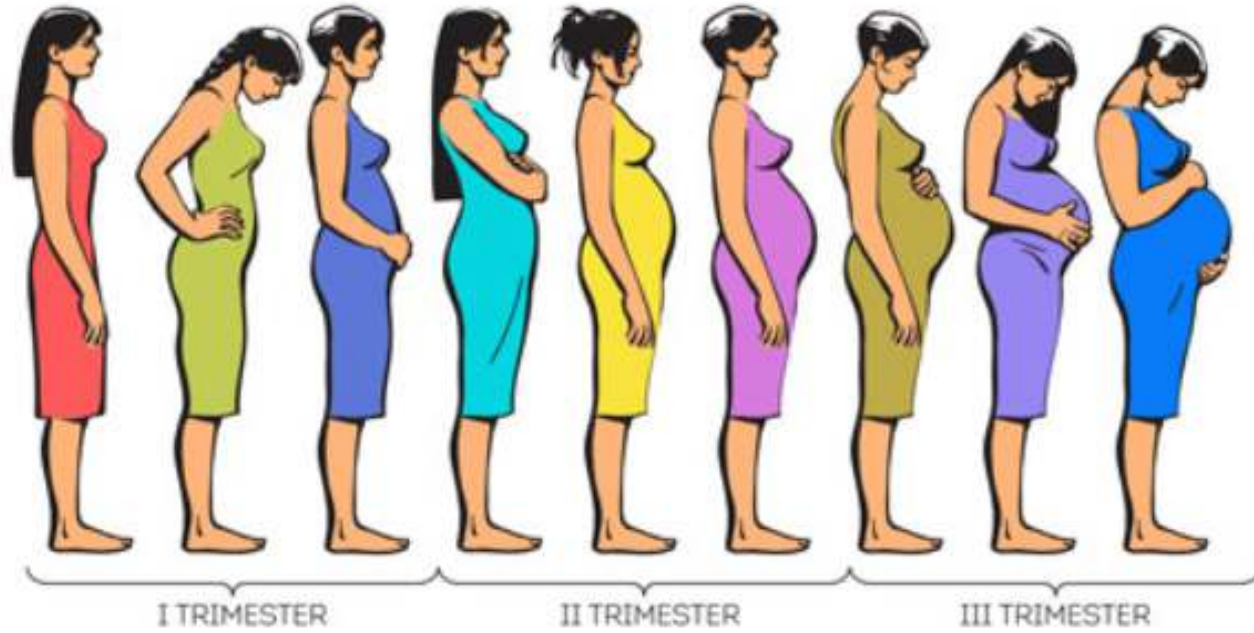
Fayda ve riskler gebeye anlatılmalı ve
onam alınmalı

ART' e başlamadan veya değiştirilmeden önce HIV RNA > 500-1000 k/mL ise ilaç direnci bakılmalı



Ancak direnç testi sonuçlanmadan; erken viral süpresyon perinatal geçiş riskini azaltacağından ART başlanılmalı

Bebeęe bulaş riski



% 0

% 0.2

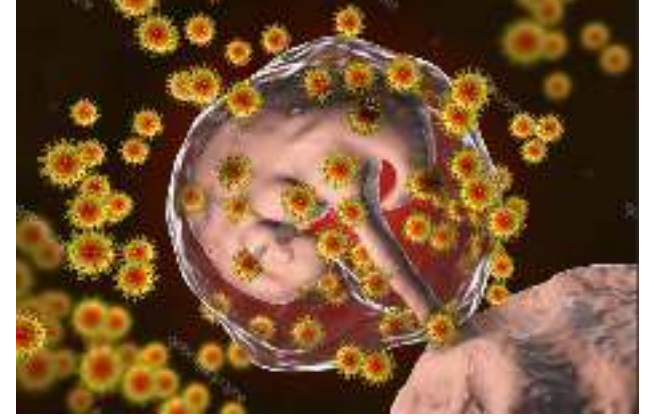
% 0.5

% 0.9

Perinatal geçiři azaltma

- Erken viral supresyon
- Yüksek plasental geçiřten dolayı **NRTI** (nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü)
- Yenidođan PEP

Plazma HIV RNA saptanamaz olsa da servikovajinal RNA saptanabilir



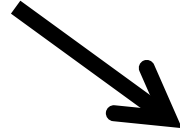
Peki gebelikte tüm trimesterlerde ART
başlamak güvenli mi ?

Neural-Tube Defects and Antiretroviral Treatment Regimens in Botswana

Rebecca Zash, M.D., Lewis Holmes, M.D., Modiegi Diseko, B.P.H., Denise L. Jacobson, Ph.D., M.P.H., Sean Brummel, Ph.D., Gloria Mayondi, B.Sc., Arielle Isaacson, B.A., Sonya Davey, M.Phil., Judith Mabuta, Mompoti Mmalane, M.D., Tendani Gaolathe, M.D., M. Essex, D.V.M., Ph.D., [et al.](#)

Sürveyans çalışması

İlk bulgular, DTG alırken gebe kalan kadınlar arasında nöral tüp defekti (NTD) insidansında belirgin bir artış olduğu

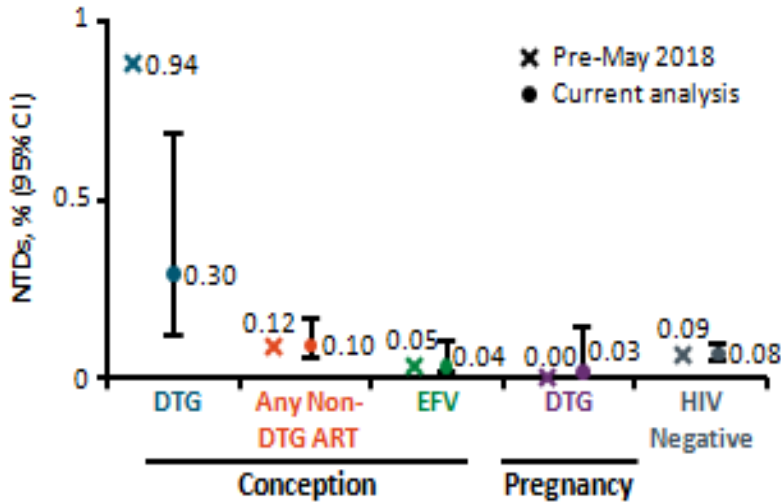


Dünya Sağlık Örgütü, EMA, FDA'dan, gebelik sırasında DTG kullanımına ilişkin uyarı

Bazı ülkeler, DTG tabanlı ART'nin birinci basamak tedavisi olarak kullanma planlarını durdurdu

Tsepamo; ARV alanlarda NTD prevalansı

Sonlanım noktası	Konsepsiyon süreci			Gebelikte DTG (n = 3840)	HIV Negatif (n = 89,372)
	DTG (n = 1683)	Non-DTG (n = 14,792)	EFV (n = 7959)		
Tedavi başına NTD, n/N	5/1683	15/14792	3/7959	1/3840	70/89372
Prevalans farkı, % (95% CI)	Referans	0.20 (0.01-0.59)	0.26 (0.07-0.66)	0.27 (0.06-0.67)	0.22 (0.05-0.62)
May 2018'e kadar tedavi başına NTD, n/N	1/1275	1/3492	0/2172	1/1028	9/23,315



- Gebe kalırken DTG alanlarda NTD'lerin başlangıç verilerine göre daha düşük olduğu görülüyor
- DTG ile diğer rejimler arasında ciddi dış yapısal malformasyon oranlarında anlamlı fark yok

Botswana – NTD verileri

Outcome	HIV Positive			HIV Negative (n = 2328)
	DTG (n = 152)	Any Non-DTG ART (n = 381)	EFV (n = 261)	
NTDs, n (%) [95% CI]	1 (0.66) [0.02 to 3.69]	0 (0) [0 to 0.79]	0 (0) [0 to 1.15]	2 (0.09) [0.01 to 0.31]
Prevalence difference, % (95% CI)	Reference	0.66 (-0.73 to 4.16)	0.66 (-1.25 to 4.16)	0.58 (-0.10 to 4.10)

Tsepamo verilerinden sonra Botswana Sağlık Bakanlığı tarafından yaptırılan Botsvanalı kadınlar arasında prospektif sürveyans çalışması

Ekim 2018 - Mart 2019 Tsepamo çalışmasına alınmamış 22 merkez

Brezilya- NTD verileri

2017-2018 arasında 384 HIV infekte gebe retrospektif kohortu

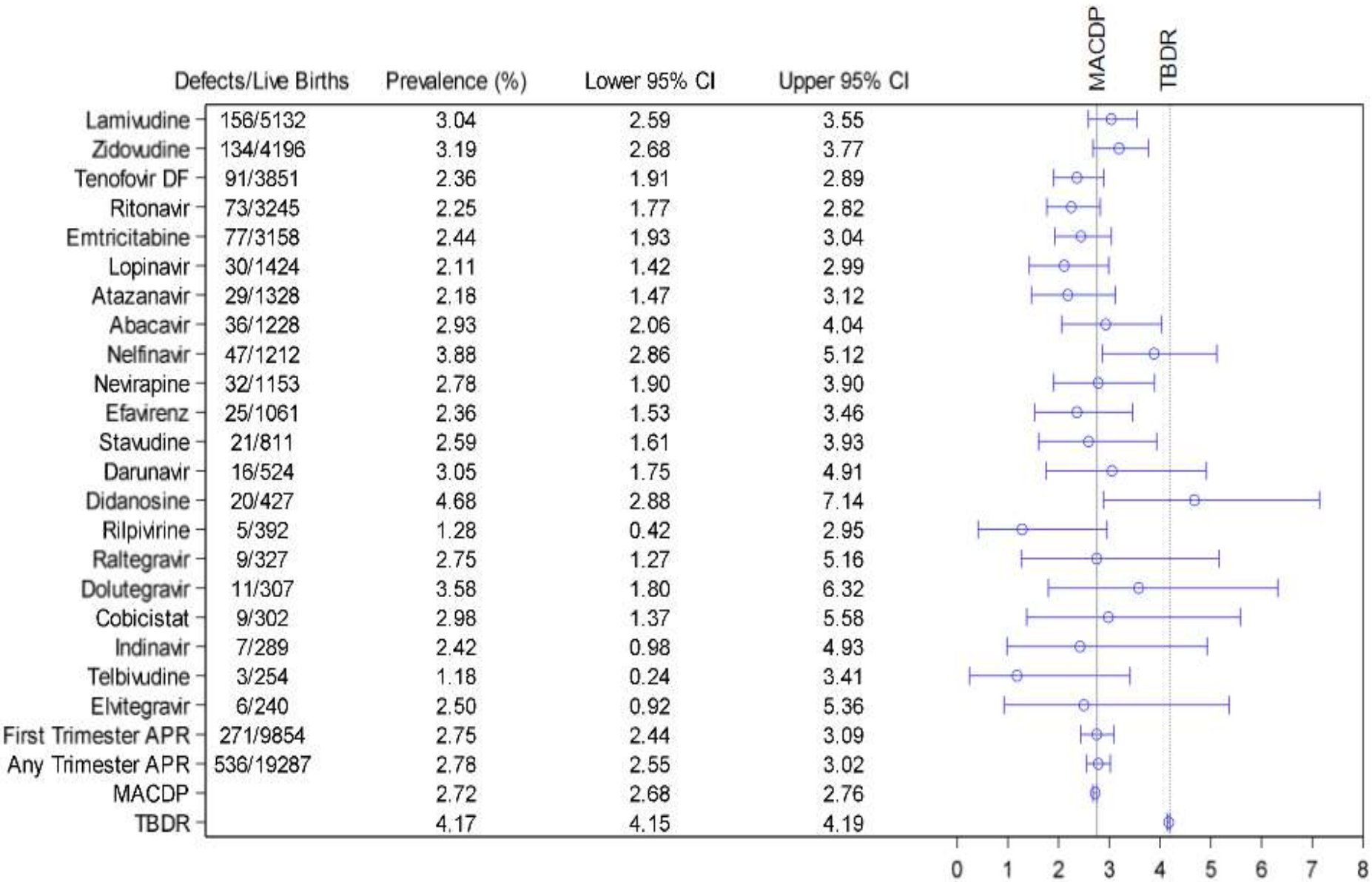
Gebe kaldıklarında DTG kullanan kadınların hiçbirinde NTD yok

***THE
ANTIRETROVIRAL
PREGNANCY
REGISTRY***

Uluslararası ilaca maruz kalma kayıt çalışması

1989- 2019 Ocak; 20.372 gebelik bildirilmiş

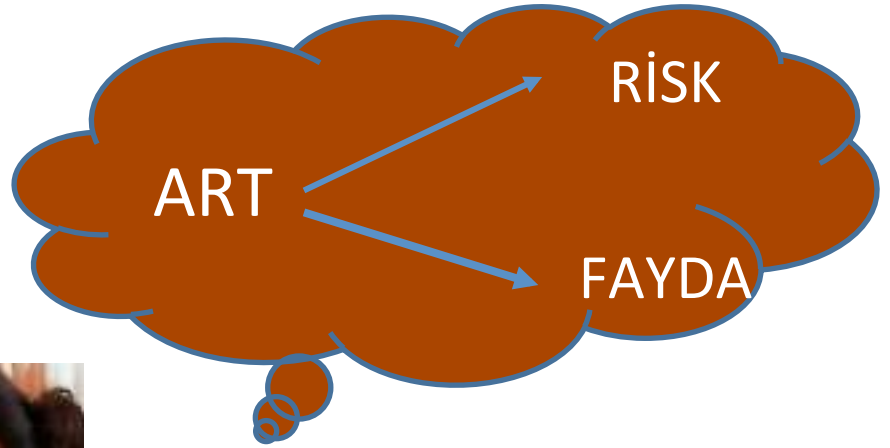
HIV ile infekte gebe kadınlarda antiretroviral ajanların major teratojenik etkilerinin saptanması



Peki güncel kılavuzlar ne diyor?

Dolutegravir ; gebelik planlayan kadınlarda ve ilk trimesterde NTD riskini artırdığı için kullanılmamalıdır

Önceki rehberlerde **efavirenz** 8 haftadan önce önerilmezken, Botswana verileri sonrası ; efavirenzin ilk trimesterde NTD oluşturma riskinin genel popülasyondan farklı olmadığı ve gebelik boyunca kullanılabileceği belirtildi



Uygun ilaç seçimi ile ilk trimesterde ve sonrasında doğum defektlerinde artış olmadığı gebeye bildirilmeli

Gebelikte ART

İlaç seçiminde ;

- ART geçmişi
- Direnç testi
- Eşlik eden hastalıklar
- Farmakokinetik
- Uyum
- Yan etkiler
- İlaç etkileşimleri



Gebelikte ART

Gebe olmayan eriřkinde kullanılan ilaçlarla genelde benzer kombinasyonlar

Gebelik oluştuğunda ART ile tam olarak sũpresyon sağlanmış olan kadınlarda aynı rejime devam



(yüksek toksisite, dũřũk virolojik etkinlik !)

ART - naif gebe



En az 3 ajan:

- 2 NRTI + rPI
- 2 NRTI + INSTI

ART - naif gebe

İKİ NRTİ OMURGA

ÖNERİLEN

Abakavir / lamivudin
ABC / 3TC

HLA-B*5701

HIV RNA > 100.000 ise EFV ile kullanma

HBsAg negatif

Tenofovir / emtricitabin
TDF /FTC

Renal toksisite

Tenofovir / lamivudin
TDF /3TC

ALTERNATİF

Lamivudin / zidovudin
ZDV / 3TC

Günde 2 kez

Yan etki (bulantı, başağrısı, anemi, nötropeni)

ART - naif gebe

INSTI TEMELLİ

ÖNERİLEN

Dolutegravir

RAL: Geç dönem gebelikte

VY bilinmiyor ya da $> 100\ 000$ ise RAL içeren rejim

DTG + 2 NRTI

ya da 4. ilaç olarak ekle

Hızlı viral süpresyon

Raltegravir

Hızlı viral süpresyon

Fe preparatları ile birlikte alınmamalı

RAL + 2 NRTI

Günde 2 kez

ÖNERİLMEYEN

Ancak akut HIV enfeksiyonunda ; ilk trimesterden sonra

Elvitegravir / kobistat

Düşük ilaç seviyeleri - viral breakthrough

EVG / COBI

DTG tercih edilmeli

RAL düşük direnç bariyeri nedeniyle tercih edilmez

Bictegravir

Veri yok

BIC

ART - naif gebe

rPI TEMELLİ

ÖNERİLEN

Atazanavir / ritonavir Günde 1 kez

ATV/r + 2 NRTI Maternal hiperbilirubinemi / neonatal bil takibi

EACS

LPV/ r ; başlangıç tedavisinde önermiyor

Darunavir / ritonavir Günde 2 kez

DRV/r + 2 NRTI Yemeklerle birlikte

ALTERNATİF

Lopinavir / ritonavir Günde 2 kez

LPV/r + 2 NRTI Bulantı ve diyare

ART - naif gebe

NNRTI TEMELLİ

ALTERNATİF

Efavirenz

NTD genel popülasyon ile aynı

EFV + 2 NRTI

ABC/ 3TC +EFV

Yan etki

HIV VY < 100.000 kop/ml

Öneriler HBsAg negatif olduğunda

HBsAg negatif

Yemekten 2 saat önce veya yatarken

Rilpivirin

HIV RNA > 100.000, CD4 < 200 hc/mm³

RPV + 2 NRTI

PPI ile kullanma

Viral rebound

ART kullanan gebe- Önerilmeyen

NRTI	
TAF	Yetersiz veri
INSTI	
RAL	Yetersiz veri
BIC	Yetersiz veri
DTG	NTD
EVG/c	Düşük ilaç düzeyi
PI	
ATV/c	Düşük ilaç düzeyi
DRV/c	Düşük ilaç düzeyi
DİĞER	
COBI	Düşük ilaç düzeyi

Dolutegravir kullanan gebe ilk trimesterde gelirse;

- NTD geldiğinde zaten oluşmuş olabilir
- Gestasyonel yaşa bağlı olarak ilk trimesterin geri kalanında ek NTD riski düşük
- HIV negatif kadınlarda NTD oranı % 0.05- 0.1
- ART değişikliğine bağlı viral rebound

EVG/ COBI + FTC/ TDF veya FTC/ TAF

- Tedavi deęiřiklięi dūřūnūlmeli, devam edilirse **ayda bir HIV RNA** bakılmalı
- Yemeklerle birlikte alınmalı
- Vitaminler ile en az 2 saat ara ile alınmalı

ART kullanan HIV enfekte gebe

Viral başarısızlık+ HIV
RNA > 500-1000 kop/
mL

Viral supresyon
sađlanmıř
Tolere edilebilen güvenli
tedavi

Direnç lçm

Tedaviye devam/
deđiřiklik

Tedaviye devam

HIV RNA

İlk vizitte

ART başlandıktan 2-4 hafta sonra

RNA saptanamaz düzeye gelene kadar aylık

Sonra en azından her 3 ayda bir

En son 34- 36. gebelik haftasında ; doğum şekli ve yenidoğanda optimal tedavi kararı için






CD4

İlk ziyarette

>2 yıldır ART alan, viral süpresyon sağlanan ve $CD4 > 300 \text{ hc/mm}^3$ ise gebelik boyunca tekrar bakma

$CD4$ sayısı $< 300 \text{ hc/mm}^3$, ART < 2 yıldır alan ve ölçülebilir viral yük varlığında 3-6 ayda bir ölçüm

Yan etki

- 24-28. haftalarda OGTT yapılmalı  PI temelli rejim alanlarda daha erken
- PI  hepatik disfonksiyon
- NRTI  hepatosteatoz ve laktik asidoz
- RAL  transaminaz artışı
- TDF  renal fonksiyon takibi



Amniosentez planlanıyorsa; ART başlandıktan ve ideal olarak HIV RNA saptanamaz olunca yapılmalı

Etkin ART alan gebede amniosentez sonrası perinatal geçiş bildirilmemiş

Viral süpresyon başarısızlığı

HIV RNA ollebilir düzeylerde ise;

- Uyum sorunu ve direnç
- ART deđiřikliđi düřün

Doğum ncesi bakılan viral yük > 1000 kop/ ml ise gebeye sezeryan ile doğum önerilir

Fırsatçı enfeksiyonlar

MAC profilaksisi;

CD4 < 50 ise azitromisin 1200mg /haftada bir

EACS ; artık önerilmiyor

DHHS

Fırsatçı enfeksiyonlar

PCP profilaksisi;

CD4 < 200 ise

TMP-SXT (ilk trimesterde verilirse > 0.4 mg/ gün folik asit
ile birlikte

1. trimesterde aerosol pentamidin veya atovaquone

HIV/ HBV Koenfeksiyonu

Tüm gebelerde HBsAg, Anti-HBs, Anti- HBcIgG seronegatif
ise aşı

TDF + LAM veya **TDF + FTC** içeren rejimler

TAF + LAM veya TAF + FTC kullanımı sırasında gebe kalan ve
viral süpresyon sağlanmışsa **TAF** devam edilebilir veya **TDF** '
e geçilebilir

Tedavi sonrası ilk ay sonrasında 3 ayda bir KCFT takibi



Teşekkür ederim...

