

# Yenidoğan ve HIV

Doç. Dr. Ertuđrul GÜÇLÜ

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakóltesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD.



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
HALK SAĞLIĞI  
GENEL MÜDÜRLÜĞÜ

## **HIV/AIDS TANI TEDAVİ REHBERİ**

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

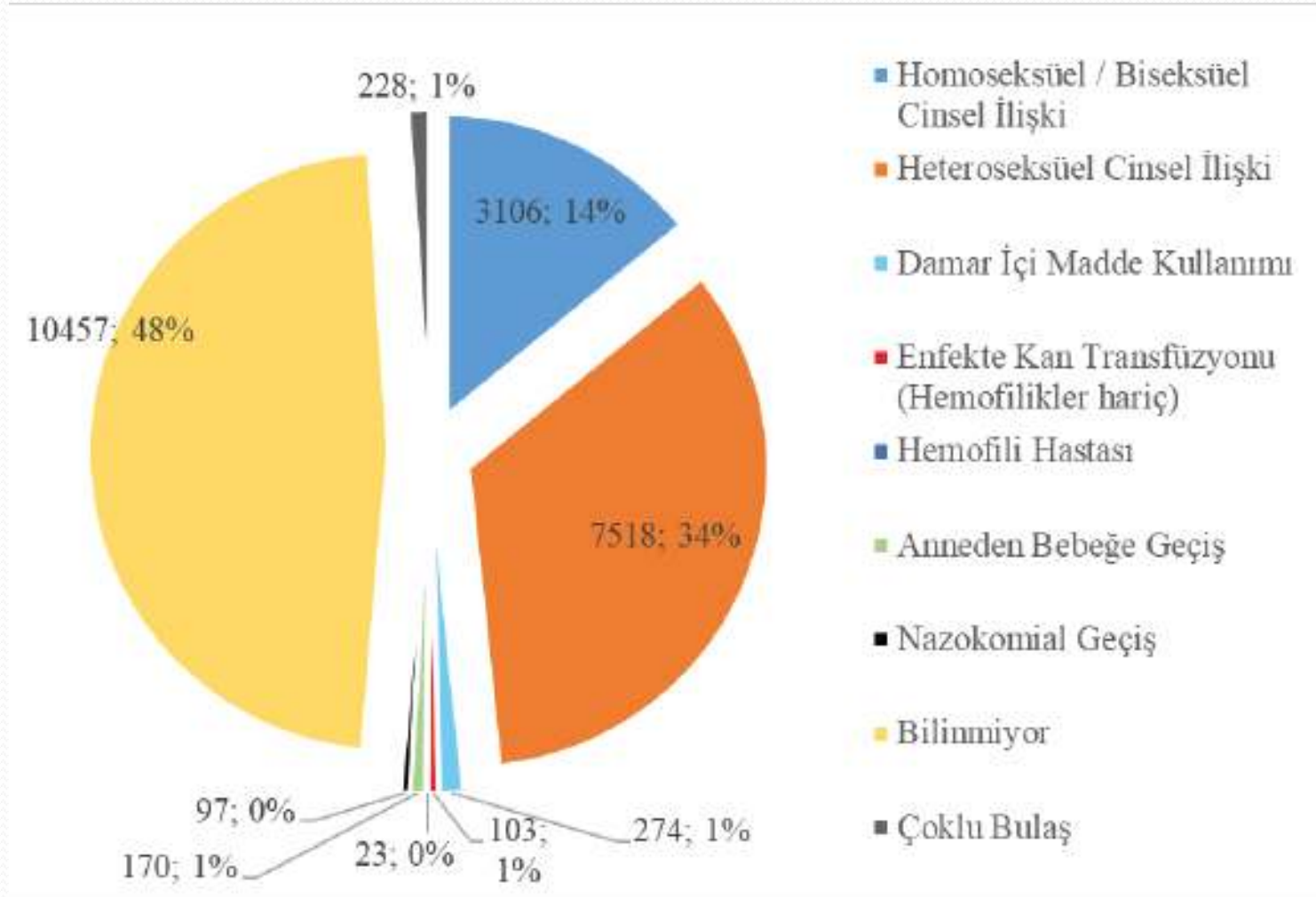


Developed by the HHS Panel on Treatment of Pregnant Women with  
HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission—  
A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

# Sunum planı

- Anneden bebeğe bulaş riski
- Yenidoğanda tanı
- Yenidoğanda profilaksi
- Yenidoğanda kullanılan ilaçlar
- Emzirme ve bebek takibi

# Olası bulaş yollarına göre vakaların dağılımı

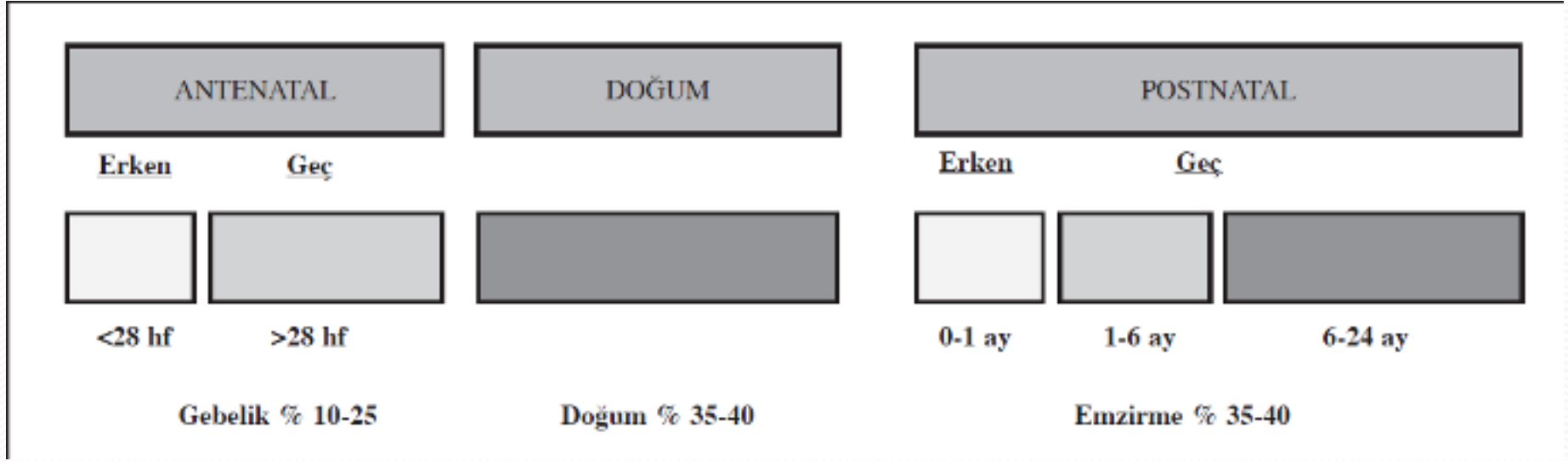


# Çocuk HIV + hastaların yaş ve cinsiyet dağılımı (1985-2018)

YAŞ GRUBU	ERKEK	KADIN	TOPLAM VAKA
0	57	28	85
1-4	34	29	63
5-9	16	9	25
10-14	16	10	26
15-19	345	113	458

\* 31 Ocak 2019 tarihi itibarı ile doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirim yapılan vakalar.

# Bebeğe bulaş



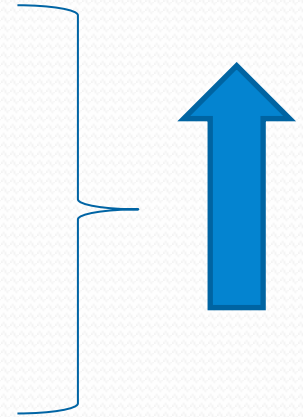
# Bebeğe bulaş riski

- HIV pozitif anneden bebeğe bulaş riski
  - Tedavi almazsa % 20-30
  - Tedavi alırsa % 1-2
    - 36. haftada viral yük önemli
  - HIV RNA > 100.000 kopya/ml risk > %30
  - HIV RNA < 400 kopya/ml risk % 1

Pinnetti C, et al. J Antimicrob Chemother 2010;65(9):2050-52.

# Bebeğe bulaş risk faktörleri

- Annenin gebelik öncesi ve gebelik sırasında ART tedavisi
- Annenin **HIV RNA düzeyi**
  - Anne ART tedavisi almıyorsa
  - Gebelik sırasında serokonversiyon
    - % 23
  - Virolojik süpresyon başarısız olursa
    - Özellikle gebelięin geç dönemleri





# Bebeğe bulaş risk faktörleri

- Anne kanı ve servikal sekresyonların bebek tarafından emilmesi ve aspire edilmesi,
- Plasentanın ayrılmasından sonra anne ve bebeğin kanınının karışması
- Erken membran rüptürü,
  - Rüptür süresi > 4 saat ise risk %15'den %25'e çıkar
- Akut koriyoamniyonit
- Doğum sırasında yardımcı aletlerin kullanımı
- Erken doğum eylemi
  - İntrapartum bulaş riskini 3.7 kat arttırır.
- Eř zamanlı sifiliz

Landesman SH, et al. N Engl J Med 1996;334(25):1617-23

# Bebekte tanı

- ELISA kullanılmaz
  - Anne antikörlerine bağlı yalancı pozitiflik
  - 12-18 aya kadar tanısal değeri yok
- Moleküler testler önerilir
  - HIV DNA
    - Periferik kan mononükleer hücrelerde proviral DNA
    - Kalitatif
  - HIV RNA
- Kord kanı tercih edilmez

# Anne gebeliğinde uygun tedavi almış, düşük riskli bebek

**Anne gebeliği sırasında DOĞRU ART\* almış ve viral baskılanma sağlanmış ise:**

HIV enfeksiyonu riski **DÜŞÜK**

1. Test: 14-21 gün arası
2. Test: 1-2 ay arası
3. Test: 4-6 ay arası

Pozitiflik saptanırsa en kısa sürede test tekrarlanır

# Gebeliğinde tedavi almayan veya yeni tanı konulan anne, yüksek riskli bebek

**Anne gebeliği sırasında DOĞRU ART almamış veya viral baskılanma sağlanmamış ise:**

1. Test: Doğumu takiben hemen (Kordon kanı tercih edilmez.)\*\*
2. Test: 14-21 gün arası
3. Test: 1-2 ay arası
4. Test: 4-6 ay arası

Pozitiflik saptanırsa en kısa sürede test tekrarlanır

# Bebekte Muhtemelen Dışlanan HIV Enfeksiyonu

- Emzirilmeyen bebekte
- iki ya da daha fazla negatif virolojik test
  - Birincisi  $\geq 14$  günlükken,
  - İkincisi  $\geq 4$  haftalıkken

**veya**

- bir negatif virolojik test
  - $\geq 8$  haftalıkken

**veya**

- bir negatif HIV antikor testi
  - $\geq 6$  aylıkken

# Bebekte HIV kesin dışlama kriteri

- Emzirilmeyen bebekte iki ya da daha fazla negatif virolojik test
  - birincisi  $\geq 1$  aylıkken,
  - İkincisi  $\geq 4$  aylıkken
  - 12 - 18. aylarda HIV antikor testi
- **veya**
- HIV antikor testi
  - İki ayrı örnekte iki negatif ( $\geq 6$  aylıkken)

# Bebeklere ART başlayalım mı?

- Perinatal HIV'e maruz kalan tüm yenidoğanlarda başlanılmalı (AI)
- Yenidoğan ART rejimleri - gebelik yaşına uygun dozlarda - doğum zamanına mümkün olduğunca yakın
  - 6 - 12 saat içinde (AII)
- ART rejimi, perinatal bulaş riskini etkileyen anne ve bebek risk faktörlerine göre belirlenmeli (AIII)

# ART rejimleri

- **ART profilaksisi:** Belgelenmiş HIV enfeksiyonu bulunmadığında bulaş riskini azaltmak için ART başlanması
  - Genellikle 1 ilaç ama ikili veya üçlü kombinasyonda olabilir
- **Empirik HIV tedavisi:** Üç ilaçlı ART rejiminin HIV edinme riski çok yüksek yenidoğanlara verilmesi.
  - Daha sonra HIV pozitif olduğu öğrenilen bir YD
  - HIV ile gebelik sırasında, doğum sırasında veya emzirme döneminde enfekte olma riski olanlar
- **ART tedavisi:** üçlü ART rejiminin HIV pozitifliği belgelenmiş YD'a verilmesi



# Perinatal HIV bulaşı için düşük risk

- Gebelik öncesi ve gebeliği boyunca ART tedavisi almış ve doğuma yakın dönemde HIV RNA negatif
- Tedaviye uyum riski yoksa
- Zidovudin ile 4 hafta profilaksi önerilir
  - 6 haftalık rejime göre
    - Anemi daha hızlı düzelir
    - HIV bulaş riski benzer

# Perinatal HIV bulaşı için yüksek risk

- Gebelikte ve öncesinde ART almayan anneler
- Sadece intrapartum tedavi alan anne
- Gebelikte ve öncesinde ART almış ama doğuma yakın saptanabilir HIV RNA varsa (özellikle vajinal doğum ise)
- Gebelik veya emzirme döneminde akut HIV enfeksiyonu geçiren anne

# Yüksek riskli gebeler

- Gebeliği boyunca ART almış ama doğuma yakın viral yük pozitif olanlar

Doğumda viral yük <i>ml/copy</i>	Bulaş riski
< 50	% 0.05- % 0.3
50 - 399	% 1.1 - % 1.5
> 400	% 2.8 - % 4.1

- Empirik tedavi? – 2’li profilaksi?
  - Çalışma yok
  - Aile ile beraber karar verilmeli

Mandelbrot L, et al. *Clin Infect Dis*. 2015.

Townsend CL, et al. *AIDS*. 2014;28(7):1049-1057.

# Perinatal HIV bulaşı için yüksek risk

- 2'li profilaksi
  - Zidovudin 6 hafta +
  - Nevirapin 3 profilaktik doz (ilk 48 saatte ilk doz, ilk dozdan 48 saat sonra ikinci doz ve ikinci dozdan 96 saat sonra üçüncü doz)
- **VEYA**
- Empirik HIV tedavisi
  - Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin (tedavi dozu)
  - Zidovudin + Lamivudin + Raltegravir
    - Zidovudin **6 hafta**; diğerleri **NAT negatif oluncaya? (2-6 hafta) veya 6 hafta?**

# Varsayılan YD HIV maruziyeti

- Doğumda veya doğum sonrasında HIV testi pozitif tespit edilen, HIV durumu bilinmeyen anneler
- antiHIV testi pozitif YD
- 2'li profilaksi
  - Zidovudin 6 hafta (normal yaşa göre) +
  - Nevirapin 3 profilaktik doz
- **VEYA**
- Empirik HIV tedavisi
  - Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin (tedavi dozu)
  - Zidovudin + Lamivudin + Raltegravir
    - Bebek HIV NAT negatif oluncaya veya 6 hafta

Annede HIV diğer testlerle dışlanırsa tedaviyi hemen durdur

# Multi-drug antiretroviral profilaksi

- Gebeliğinde tedavi almayan HIV(+) anneden doğan mama ile beslenen 1746 bebek
- Annelerin %41'i doğum sırasında zidovudin aldı

Zidovudin 6 hafta

Zidovudin 6 hafta +  
Nevirapin 3 doz

Zidovudin 6 hf +  
lamivudin & nelfinavir  
2 hf

Intrapartum  
bulaş

%4.8

% 2.2

%2.5

Nötropeni

% 16.4

% 14.9

%27.5

# HIV pozitif YD

- Virolojik testleri (NAT) pozitif YD
- 3'lü ART kombinasyon rejimi
  - Tedavi dozlarında
    - Zidovudin + Lamivudin + Nevirapin
    - Zidovudin + Lamivudin + Raltegravir

Ömür boyu

# Yenidoğanda HIV tedavisinde kullanılacak ilaçlar

- Term veya preterm yenidoğanlar:
  - zidovudin, lamivudin, nevirapin
- Term yenidoğanlar:
  - emtrisitabin, raltegravir
- Term yenidoğanlarda 2 hafta sonra:
  - lopinavir/ritonavir



# Zidovudin

Gestasyon yaşı	Düşük risk profilaksi / Yüksek risk Profilaksi: 2 ilaç	Yüksek risk Empirik ve HIV tedavi
Doğumda $\geq$ 35 hafta gestasyon	4 mg/kg/doz 2x1	<i>Doğum- 4 hafta arası</i> 4 mg/kg/doz 2x1
		<i>4 haftalıktan sonra</i> 12 mg/kg/doz 2x1
Doğumda $\geq$ 30, <35 hafta gestasyon	<i>Doğum- 2 hafta arası</i> 2 mg/kg/doz 2x1	<i>Doğum- 2 hafta arası</i> 2 mg/kg/doz 2x1
	<i>2 haftalıktan -4/6 hafta arası</i> 3 mg/kg/doz 2x1	<i>2 haftalıktan -6/8 hafta arası</i> 3 mg/kg/doz 2x1
		<i>&gt; 6/8 hafta</i> 12 mg/kg/doz 2x1
Doğumda < 30 hafta	<i>Doğum- 4/6 hafta arası</i> 2 mg/kg/doz 2x1	<i>Doğum- 4 hafta arası</i> 2 mg/kg/doz 2x1
		<i>4 hafta - 8/10 hafta</i> 3 mg/kg/doz 2x1
		<i>&gt; 8/10 hafta</i> 12 mg/kg/doz 2x1

# Zidovudin – Kiloya göre ayarlanmış doz

Kilo	Volume (ml) / ZDV 10 mg/mL Oral şurup Günde 2 sefer
2 - < 3 Kg	1 mL
3 - < 4 Kg	1.5 ml
4 - < 5 Kg	2 mL

**Oral tedaviyi tolere edemeyen yenidoğanlarda**

Parenteral tedavi: oral dozun %75'i

# Zidovudin

- **Kemik iliği süpresyonu, baş ağrısı, bulantı, kusma, halsizlik, anoreksi, karaciğer toksisitesi, lipoatrofi, tırnakta pigmentasyon**
- Yiyceklerden bağımsız olarak verilebilir
- kan deđerlerini yükseltmek için destek tedavisi (filgrastrim, eritropoetin gibi) kullanılabilir

# Lamivudin

Düşük risk profilaksi	Yüksek risk Profilaksi: 2 ilaç	Yüksek risk Empirik ve HIV tedavi
Öneri yok	Öneri yok	Gestasyon yaşı doğumda $\geq$ 32 hafta
		<i>Doğum- 4 hafta arası</i> 2 mg/kg/doz 2x1
		<i>&gt; 4 hafta</i> 4 mg/kg/doz 2x1

# Lamivudin 2

- **Başıağrısı, kusma, pankreatit, periferel n6ropati, laktik asidoz**
- Yiyeceklerden bağımsız olarak verilebilir
- Şurup formu oda sıcaklığında saklanmalıdır.
- Hepatit B taraması, alevlenme

# Nevirapin

Gestasyon yaşı	Düşük risk profilaksi	Yüksek risk Profilaksi: 2 ilaç
Gestasyon yaşı doğumda $\geq$ 32 hafta	Öneri yok	<i>Doğum ağırlığı 1.5- 2 kg</i> 8 mg/doz
		<i>Doğum ağırlığı &gt; 2 kg</i> 12 mg/doz
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Doz: doğum sonrası ilk 48 saat</li><li>2. Doz: ilk dozdan 48 saat sonra</li><li>3. Doz: ikinci dozdan 96 saat sonra</li></ol>		

# Nevirapin

Yüksek risk	Empirik ve HIV tedavi
Gestasyon yaşı doğumda $\geq$ 37 hafta	Gestasyon yaşı doğumda 34 -37 hafta arası
Doğum – 4 hafta arası 6 mg/kg/doz 2x1	Doğum – 1 hafta arası 4 mg/kg/doz 2x1
> 4 hafta 200 mg/m <sup>2</sup> BSA/doz 2 x 1	1- 4 hafta arası 6 mg/kg/doz 2x1
	Doğum – 4 hafta arası 6 mg/kg/doz 2x1
	> 4 hafta 200 mg/m <sup>2</sup> BSA/doz 2 x 1

< 1 ay bebeklerde FDA onayı yok, panel önerisi

# Nevirapin

- **Deri döküntüsü, baş ağrısı, ateş, bulantı, anormal karaciğer enzimleri, hepatotoksisite, hipersensitivite reaksiyonları**
- **ciddi döküntü + karaciğer enzimlerinde yükselme veya ateş + ağız lezyonları + konjuktivit gibi bulgular gelişirse tedavi kesilmelidir.**



# Raltegravir

Düşük riskli hasta profilaksi rejimi  
Yüksek riskli hasta 2 ilaçlı profilaksi

Kullanılmaz

Yüksek riskli hasta empirik tedavi veya HIV tedavisi  
Gestasyon yaşı > 37 hafta ve > 2 kg ağırlık

Vücut ağırlığı	Süsp 10 mg/ml
Doğum – 1 hafta 1 x 1	1.5 mg/kg/ doz
2 - < 3 kg	1 x 0.4 ml
3 - < 4 kg	1 x 0.5 ml
4 - < 5 kg	1 x 0.7 ml

Vücut ağırlığı	Süsp 10 mg/ml
1 hafta – 4 hafta 2 x 1	3 mg/kg/doz
2 - < 3 kg	2 x 0.8 ml
3 - < 4 kg	2 x 1 ml
4 - < 5 kg	2 x 1.5 ml

Vücut ağırlığı	Süsp 10 mg/ml
4 hafta – 6 hafta 2 x 1	6 mg/kg/ doz
3 - < 4 kg	2 x 2.5 ml
4 - < 6 kg	2 x 3 ml

Uridine diphosphate glucotransferase ile metabolizasyonu ilk hafta düşük sonra hızla artar

# Raltegravir

- Başağrısı, baş dönmesi, bulantı, halsizlik, uykusuzluk, ishal, karın ağrısı, kusma, myopati, rabdomyoliz,..
- Film kaplı tablet, çiğneme tabletleri ve şurup formu birbirinin yerine geçmez

# HIV pozitif anne – Emzirme?

- Bulaş riski %15-20 (2 yıllık sürede)
  - Anne ve bebek tedavi almazsa
- Anneye tedavi, bebeğe profilaksi verildiğinde risk azalır, sıfırlanmaz
- CD4 >350 anneler ART tedavisi + bebeklere emzirme kesilinceye kadar veya 18 ay nevirapin
  - İlk 6 ay bulaş %0.3
  - İlk 12 ay bulaş %0.6

Shapiro RL, et al. *Engl J Med.* 2010;362(24):2282-2294

# HIV pozitif anne – Emzirme?

- Emzirme önerilmez
  - Mama
  - Süt bankacılığı
  - Süt anne
- Anne ısrarla emzirmek isterse
  - ART sıkı uyum
  - Gebelik ve laktasyon dönemi boyunca HIV RNA takibi
    - 1-2 ay ara ile
  - İlk 6 ay sadece emzirme, ardından tamamlayıcı gıdalar eklenerek emzirme
  - Sütten kesme için plan oluştur
    - Hızlı kesme önerilmez
  - İnfantlara zidovudine ve/veya nevirapine profilaksisi

# Nevirapine

- Annesi ART almayanlarda uzun süre kullanımda güvenli

- Süt kesilene kadar

*Flynn PM, et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2017*

- Annesi ART alanlarda tedavi süresi

- 6 hafta

- Bazı uzmanlar süt kesildikten 1 ay sonrasına kadar

- Anne ART alıyorsa nevirapine ve plasebo benzer etkinlikte

*Coovadia HM, et al. Lancet. 2012;379(9812):221-228*

# Emzirme döneminde bebek takibi

- HIV RNA takibi
  - Emzirme boyunca 3 ayda bir
- Emzirme sonlandırıldıktan
  - 4 hafta – 6 hafta – 3 ay – 6 ay sonra
- Mastit veya bebekte pamukçuk tespit edilirse hızla tedavi edilmeli

# *Pneumocystis jirovecii* pnömonisi proflaksi

- HIV enfeksiyonu durumu belirlenemeyenler
  - Doğumdan sonraki 4-6. haftada başlanır,
  - HIV enfeksiyonu dışlanana kadar alır.
- Trimetoprim 150 mg/m<sup>2</sup>/ gün ve Sülfametaksazol 750 mg/m<sup>2</sup>/ gün (maksimum 320/1600 mg) günde 1-2 dozda
  - haftada 3 gün (arka arkaya ve ardışık günlerde)

# Özet

- Annenin doğum sırasındaki viral yükü önemli
  - ART'ye maksimum özen göstermeli
  - 36. haftada viral yük tayini
- Bebek düşük risk – yüksek risk açısından değerlendirilmeli
  - Profilaksi vs tedavi
- Mümkünse emzirmemeli
  - Emzirme dönemi profilaksi
  - Yakın takip





Teşekkürler