



# Gebelik ve HIV

Prof. Dr. Derya Öztürk Engin

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

04.09.2021

# HIV and Women: HIV Incidence

HIV incidence is the estimated number of new HIV infections in a given year.

Ending  
the  
HIV  
Epidemic

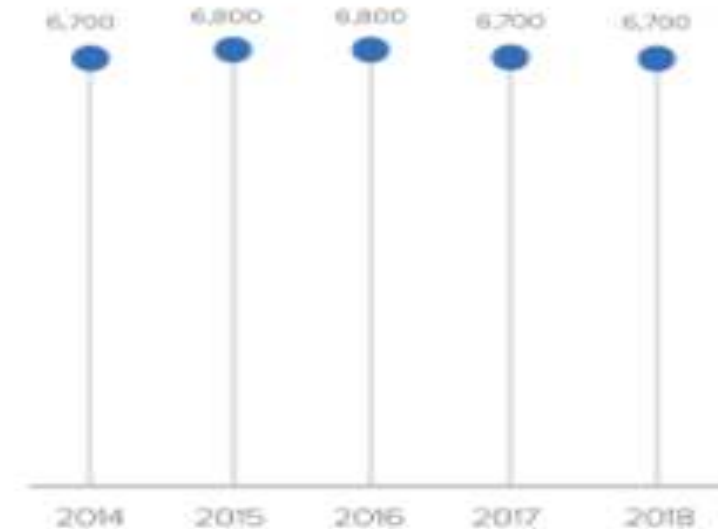
**Overall Goal: Decrease the estimated number of new HIV infections to 9,300 by 2025 and 3,000 by 2030.**



There were **36,400 estimated new HIV infections** in the US 2018. Of those, 18% (6,700) were among women.

Estimated HIV Infections Among Women in the US, 2014-2018\*

**The estimated number of new HIV infections remained stable among women.**



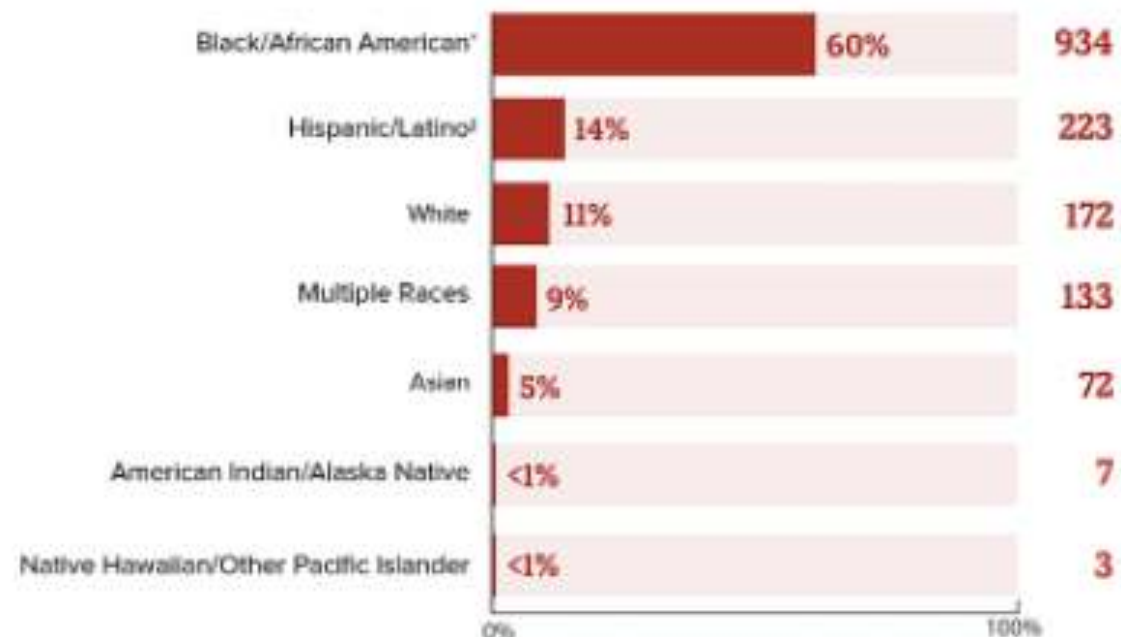
# Living With HIV



Of the **1,042,270 people with diagnosed HIV** at the end of 2018, <1% (1,544) were among children with diagnosed perinatal HIV.

## Total Number of Children With Diagnosed Perinatal HIV in the US and Dependent Areas, 2018\*

**Most children with diagnosed perinatal HIV are Black/African American.**



# Gebe kadınlarda HIV testleri

**TABLE 2B.** Timing of Diagnosis of Mothers of Infants With HIV Infection, United States 2002–2014

	Year	Before Pregnancy (%)	During Pregnancy (%)	At or After Delivery (%)
NHSS <sup>23</sup>	2002–2005	37.5	17.1	30.3
	2006–2009	42.9	17.9	23
	2010–2013	51.5	17.6	21.1
	Overall	41.8	17.5	15.8
EPS Supplemental Report <sup>5</sup>	2005–2008		69*	29†
Atlanta, GA <sup>22</sup>	2007–2012	74		
Florida <sup>24</sup>	2007–2014	53.9	14.4	23.6



- HIV infekte infantların anneleri yaklaşık %17 oranında gebelik sırasında tanı almış

- ❖ Tüm gebe kadınlara HIV testi yapılmalı
- ❖ İlk trimesterde gebelik testi negatif gelirse, **riskli gebelerde** üçüncü trimesterde test tekrar edilmeli





# HIV açısından riskli gebeler?

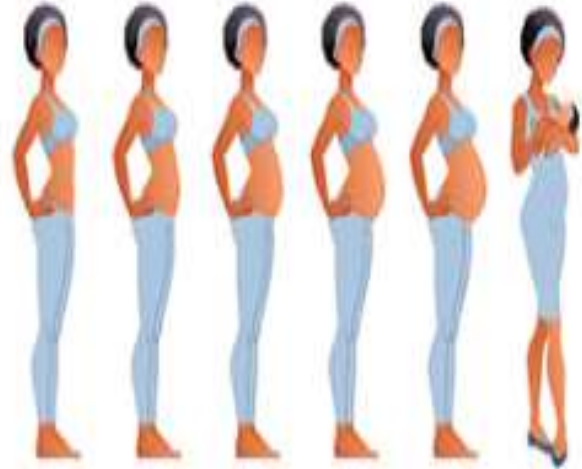
- Partneri HIV enfekte olanlar
- Para karşılığı seks yapanlar
- Kendisi veya partneri damar içi enjeksiyon yapanlar
- Gebeliği esnasında yeni veya birden fazla partneri olanlar
- Gebeliği esnasında cinsel yolla bulaşan hastalığı olanlar
- Akut retroviral sendromun semptom ve bulgusu olanlar
- Her 1000 gebe kadında bir veya daha fazlası HIV pozitif saptanan HIV/AIDS insidansı yüksek olan yerde yaşayanlar



# Gebe kadınlarda HIV testlerinin tekrarı

- Üçüncü trimesterde HIV testi tekrarlanmamış ise doğum sırasında HIV testi tekrar edilmeli
- Doğum sırasında HIV testi yapılmamış ise postpartum HIV testi yapılmalı
- Doğum sırasında veya doğum sonrasında HIV pozitif gelirse veya yenidoğanın HIV testi pozitif ise yenidoğana ARV ilaç başlanmalı

# HIV and Pregnant Women, Infants, and Children



HIV can be passed from mother-to-child  
anytime during pregnancy, childbirth,  
and breastfeeding.

HIV enfekte kadından bebeğine

- ❖ İntrauterin
- ❖ Doğumda
- ❖ Emzirme sırasında



# HIV enfeksiyonuna gebeliğin etkisi?

İleri evre HIV enfeksiyonu olan ve viral olarak baskılanmayan kadınlarda, hamilelik HIV enfeksiyonunun ilerlemesini artırma eğilimindedir



# HIV enfeksiyonuna gebeliğin etkisi?

Tropical Medicine and International Health

doi:10.1111/tmi.12412

VOLUME 20 NO 2 PP 122–145 FEBRUARY 2015

Systematic Review

## **Pregnancy and HIV disease progression: a systematic review and meta-analysis**

**Clara Calvert and Carine Ronsmans**

*Department of Infectious Disease Epidemiology, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK*

- ❖ 15 çalışmanın meta-analizi
- ❖ Hamilelik HIV hastalığının progresyonuna neden olmaz

# Gebelik üzerine HIV enfeksiyonunu etkisi?

## Perinatal outcomes associated with maternal HIV infection: a systematic review and meta-analysis

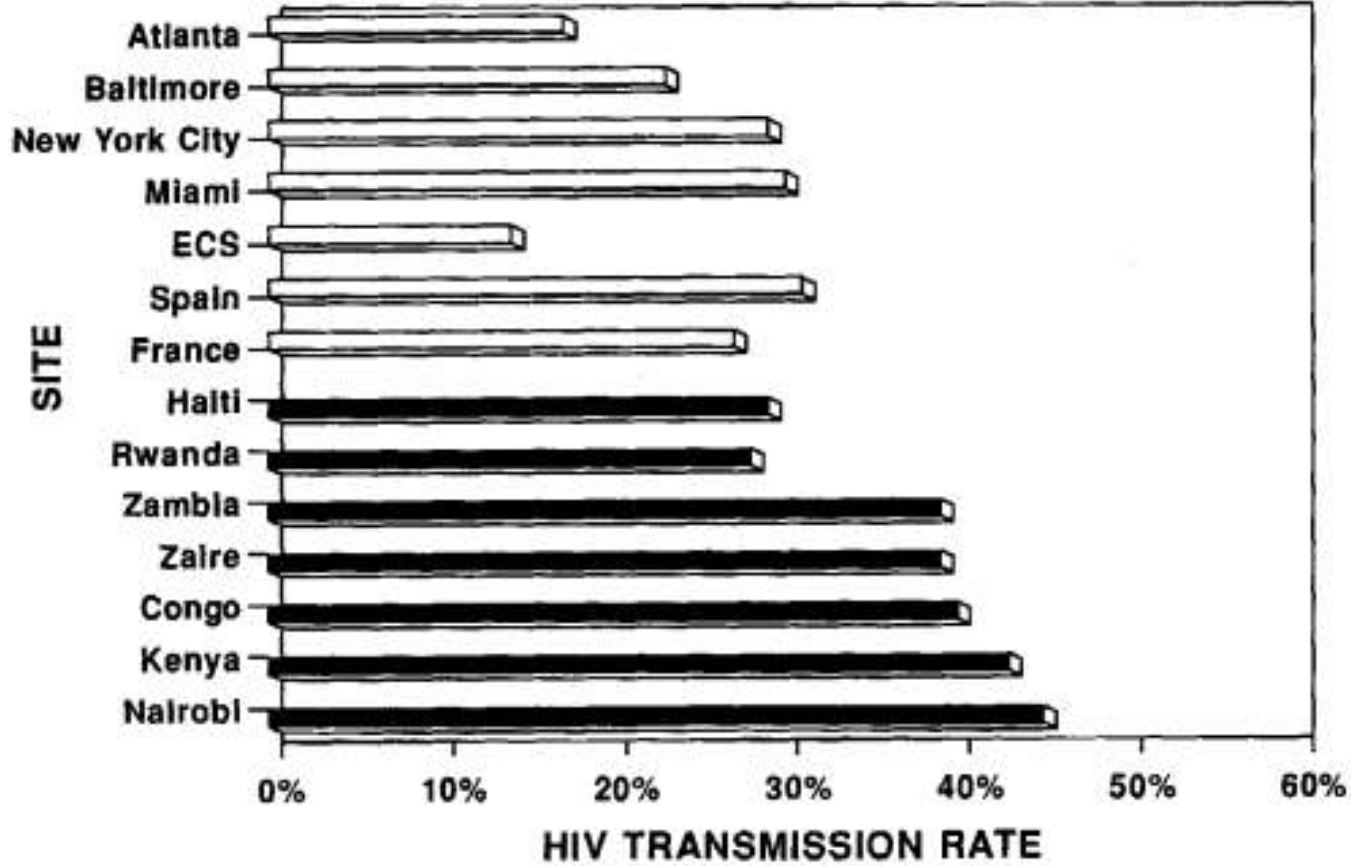


Chrystelle O O Wedi, Shona Kirtley, Sally Hopewell, Ruth Corrigan, Stephen H Kennedy, Joris Hemelaar



- 53 623 gebe kadının dahil edildiği 35 çalışmanın meta-analizi
- Erken doğum (37 gebelik haftasından önce)
- Düşük doğum ağırlıklı bebek (<2500 g)
- Beklenen gestasyon yaşına göre küçük bebek
- Ölü doğum

# HIV geçiş oranları



- ❖ Geçiş oranı %14-43
- ❖ % 65'e kadar yükselebilir
- ❖ Annenin klinik durumu
- ❖ Suşun virulansı, sütün emzirilmesi geçiş riskini etkiler

Figure 1. Rates of perinatal HIV-1 transmission in studies from industrialized and nonindustrialized countries. ECS = European Collaborative Study. Open bar = industrialized; solid bar = nonindustrialized.



## Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006

Claire L. Townsend<sup>a</sup>, Mario Cortina-Borja<sup>a</sup>, Catherine S. Peckham<sup>a</sup>, Annemiek de Ruiter<sup>b</sup>, Hermione Lyall<sup>c</sup> and Pat A. Tookey<sup>a</sup>

**Results:** The overall mother-to-child transmission rate was 1.2% (61/5151, 95% confidence interval: 0.9–1.5%), and 0.8% (40/4864) for women who received at least 14 days of antiretroviral therapy. Transmission rates following combinations recommended in British guidelines were 0.7% (17/2286) for highly active antiretroviral

Doğumdan önceki 14 gün, ART alanlarda HIV geçiş oranı %0.8

with planned Caesarean section ( $P=0.150$ ). Longer duration of highly active antiretroviral therapy was associated with reduced transmission after adjusting for viral load, mode of delivery and sex (adjusted odds ratio = 0.90 per week of highly active antiretroviral therapy,  $P=0.007$ ). Among 2117 infants born to women on highly active antiretroviral therapy with viral load less than 50 copies/ml, only three (0.1%) were infected, two with evidence of in-utero transmission.



# HIV geçiş riskini etkileyen faktörler

## Anneye ait faktörler

- Etkili antiretroviral tedavi eksikliği
- İleri HIV hastalığı
- ❖ Klinik evreleme
- ❖ Düşük CD4+ T lenfosit sayısı
- ❖ Yüksek viral yük
- ❖ p24 antijenemi
- Primer HIV enfeksiyonu
- Obstetrik olaylar
- ❖ Vajinal doğum
- ❖ Erken membran yırtılması (>4 saat)
- ❖ Doğum sırasında fetal monitorizasyon veya invaziv prosedürler

- Anne yaşının büyük olması
- Hamilelikte sigara ve uyuşturucu kullanımı
- Emzirme
- Birden fazla partnerle korunmasız cinsel ilişki
- Cinsel yolla bulaşan diğer hastalıklar
- Viral fenotip
- Viral genotip

## Fetal veya Plasental faktörler

- Koryoamniyonit
- Prematürelilik
- Düşük doğum ağırlığı

## Doğum veya Doğum Kanalı Faktörleri

- Servikovajinal viral yük
- Lokal HIV'e özgü bağışık yanıt
- Maternal-fetal kan transfüzyonu

## İmmunolojik faktörler

- ❖ Hümorale
- ❖ Hücresele

# HIV enfekte gebe kadın

- Daha önceki ve yeni CD4 sayısı
- HIV viral yükü
- Gebelik öncesi kullandığı ART
- Daha önceki ve yeni ARV direnç testi sonuçları
- HLA B\*5701 sonucu
- İlaça uyum problemleri
- Depresyon ve anksiyete yönelik değerlendirme
- Sigara, alkol alışkanlığı
- Parterin değerlendirilmesi



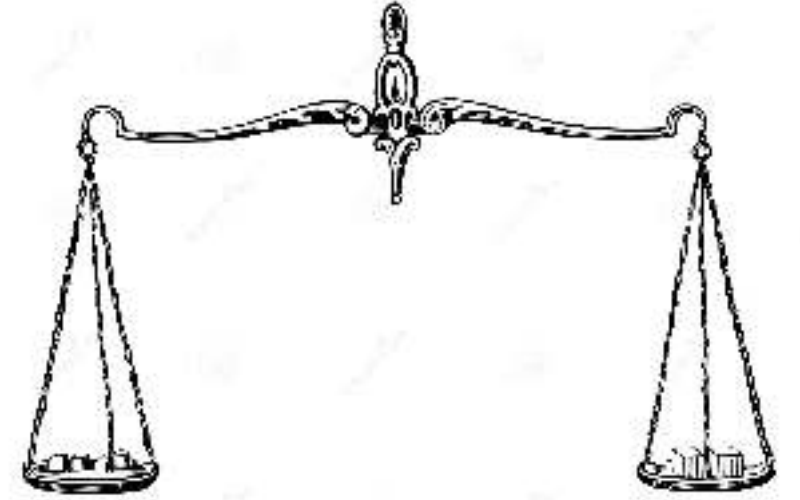
# HIV enfekte gebe kadın

- HBV
- HCV
- Tüberküloz yönünden tarama
- Cinsel yol ile geçen hastalıklar yönünden tarama (*Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* ve *Neisseria gonorrhoea*)
- Kan sayımı, karaciğer ve böbrek testlerinin değerlendirilmesi
- *P. jirovecii* gibi fırsatçı enfeksiyonlara yönelik profilaksi ihtiyacı



## ART başlanırken.....

- Gebelik yaşı
- ART'nin riskleri ve yararları
- Mevcut ART rejimine tolerans ve memnuniyet
- Tedavi değişiklikleriyle potansiyel virolojik kontrolde kayıp



❖ Hastalara ART ilaçları hakkında bilgi verilmeli

## Antiretroviral tedavi

Abacavir (ABC)  
Didanosine (ddl)  
Emtricitabine (FTC)  
Lamivudine (3TC)  
Stavudine (d4T)  
Tenofovir alafenamide (TAF)  
Tenofovir DF (TDF)  
Zidovudine (ZDV)

2NRTI

En az 3 ilaç

+

+

+

INSTI

Bictegravir (BIC)  
Dolutegravir (DTG)  
Elvitegravir (EVG)  
Raltegravir (RAL)

PI/r

Atazanavir (ATV)  
Darunavir (D)  
Fosamprenavir (FPV)  
Indinavir (IDV)  
Lopinavir/r (LPV/r)  
Nelfinavir (NFV)  
Ritonavir (RTV)  
Saquinavir (SQV)  
Tipranavir (TPV)

NNRTI

Delavirdine (DLV)  
Doravirine (DOR)  
Efavirenz (EFV)  
Etravirine (ETR)  
Nevirapine (NVP)  
Rilpivirine (RPV)





**Daha önce tedavi almayan gebelerde tedavi**

Gebelik saptandığında  
hiç ART almamış kadında

- ❖ Klinik, virolojik ve immünolojik faktörler değerlendirilmeli
- ❖ En kısa sürede ART başlanmalı
- ❖ HIV RNA düzeyleri  $>500$  kopya/mL fakat  $<1,000$  kopya/mL ise virolojik yetersizlik varsa ARV direnç testi yapılmalı. Gerekğinde ARV değişikliği yapılmalı
- ❖ Gebelik sırasında kullanılması önerilen ARV başlanmalı
- ❖ Tedavi seçenekleri gebe ile tartışılmalı, **en az 3 ilaç** içeren tedavi başlanmalı

# Daha önce tedavi almayan gebede tedavi

## ÖNERİLEN TEDAVİ

2 NRTI + INSTI  
2 NRTI + rPI

### 2 NRTI+INSTI (Önerilen)

ABC/3TC +DTG veya  
ABC/3TC/DTG

DTG gebeliğin ilk 8 haftasında önerilmez  
HLA-B\*5701 negatif  
HBs Ag negatif

TDF/FTC veya TDF/3TC veya TAF/FTC  
+DTG

TAF/FTC+ DTG gebeliğin ilk 14 haftasında önerilmez

TDF/FTC veya TDF/3TC + RAL

RAL 400 mg 2x1

### 2NRTI +PI

TDF/FTC veya TDF/3TC  
+ DRV/r 600 mg/100 mg 2x1

Yemekle birlikte

## Preferred Dual-NRTI Backbones

**ABC/3TC**

- ❖ Abacavir HLA-B\*5701 pozitif ise uygulanmaz
- ❖ ABC/3TC ile ATV/r veya EFV, HIV RNA >100.000 kopya/mL ise önerilmez

**TDF/FTC**

*or*

**TDF/3TC**

- ❖ Tenofovirin renal toksisitesi olması nedeniyle, renal yetersizlikli hastalarda dikkatli kullanılmalı

combinations should be used with caution in patients with renal insufficiency.



<p><b>DTG/ABC/3TC (FDC)</b> <i>or</i> <b>DTG plus a Preferred Dual-NRTI Backbone<sup>a</sup></b></p>	<p>Administered once daily. The use of DTG/ABC/3TC requires HLA-B*5701 testing, because this FDC contains ABC. INSTI-based regimens may be particularly useful when drug interactions or the potential for... ant adults, DTG is associated with a lower risk of... down to rapidly decrease viral load... nancy. DTG is preferred for... men who... endations if DTG is taken with calcium or iron (e.g., in prenatal vitamins; see <a href="#">Table 10</a>). The use of DTG at conception and in very early pregnancy has been associated with a small, but statistically significant, increase in the risk of NTDs; this information should be discussed with patients to ensure informed decision-</p>
--	---

**İntegraz temelli tedavi**

- ❖ Erken doğum riski bulunan kadınlarda
- ❖ Viral yükte hızlı düşüş sağlar



<p><b>RAL plus a Preferred Dual-NRTI Backbone</b></p>	<p>PK data are available for RAL in pregnancy when using the twice-daily formulation (400 mg twice daily), but data are not available for the once-daily 1,200 mg (2 x 600 mg) extended-release formulation "raltegravir HD". Twice-daily dosing is required in pregnancy. RAL has been shown to be safe and effective when used in combination with other antiretroviral drugs. However, the potential for preterm delivery with PI-based regimens are a concern. There are specific timing considerations for the use of RAL in pregnancy. RAL should be used in combination with other antiretroviral drugs. RAL should be used in combination with other antiretroviral drugs. RAL should be used in combination with other antiretroviral drugs.</p> <p>Özellikle PI temelli tedavide ilaç etkileşimi endişesi olduğunda kullanılabilir</p>
---	--

**Preferred PI Regimens**

<p><b>ATV/r plus a Preferred Dual-NRTI Backbone</b></p>	<p>Once-daily administration. Extensive experience with use in pregnancy. Maternal hyperbilirubinemia; no clinically significant neonatal hyperbilirubinemia or kernicterus reported, but neonatal bilirubin monitoring is recommended. Cannot be administered with PPIs. Specific timing recommended for dosing with H2 blockers (see <a href="#">Table 10</a>).</p>
<p><b>DRV/r plus a Preferred Dual-NRTI Backbone</b></p>	<p>DRV/r tedavisi LPV/r daha iyi tolere edilir          Gebelikte kullanımı ile ilgili tecrübe artıyor</p> <p>as increasing. Must be used twice daily</p>

# Daha önce tedavi almayan gebede alternatif tedavi

## 2NRTI +INSTI

ABC/3TC + RAL

HLA-B\*5701 negatif  
HBs Ag negatif

## 2 NRTI + NNRTI

ABC/3TC + EFV

HLA-B\*57:01 negatif  
HBsAg negatif  
HIV-VL < 100,000 kopya/mL

TDF/FTC veya TDF/3TC + EFV veya TDF/FTC/EFV

Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce

TDF/FTC veya TDF/3TC + RPV veya TDF/FTC/RPV

CD4 sayısı > 200 hücre / $\mu$ L  
HIV-viral yük <100 000 kopya/mL

## 2 NRTIs + PI/r

ABC/3TC + ATV/r

HLA-B\*5701 negatif  
HBs Ag negatif  
Yemekle birlikte

TDF/FTC or TDF/3TC + ATV/r

H2 reseptör blokör zamanlaması yapılmalı  
Yemekle birlikte

ABC/3TC + DRV/r

HLA-B\*5701 negatif  
HBs Ag negatif  
Yemekle birlikte

## Alternative Dual-NRTI Backbones

<b>TAF/FTC</b>	<p>Available as an FDC. Data about the use of TAF at conception and during pregnancy are limited. For TAF tedavisinin gebelikte ve konsepsiyon sırasında kullanımını ile ilgili veriler sınırlı.</p> <p>those seen in nonpregnant adults; a change in dosing is not required.</p>
<b>ZDV/3TC</b>	<p>Gebelikte kullanımını ile ilgili tecrübe fazla Ancak günde 2 kez kullanılması ve hematolojik toksisitesi dezavantaj</p> <p>requiring twice-daily administration, which increases the potential for hematologic toxicities and other toxicities.</p>

## Alternative NNRTI Regimens

**EFV/TDF/FTC**

**(FDC)**

*or*

**EFV/TDF/3TC**

**(FDC)**

*or*

**EFV plus a**

**Preferred Dual-**

**NRTI Backbone**

Birth defects have been reported in primate studies of EFV, no evidence has been found of an

EFV ile ilgili primat çalışmalarında doğum defektleri bildirilmiş

İnsan çalışmalarında doğum defektleri riskinde artış yok

Higher rate of adverse events than some *Preferred* drugs.



<b>Insufficient Data In Pregnancy to Recommend Routine Use In ART-Naïve Women</b>	
	BIC, COBI, EVG/COBI/TDF/FTC fixed-drug combination, EVG/COBI/TAF/FTC fixed-drug combination, FPV, MVC
<b>Not Recommended for Use In ART-Naïve Pregnant Women</b>	
	d4T, ddi, FPV/r, IDV/r, NFV, RTV, SQV/r, ETR, NVP, T20, TPV/r, ABC/3TC/ZDV regimen by itself



## **Daha önce ART kullanan gebe kadında tedavi**



Gebelik saptandığında  
ART kullanan kadın

- ❖ Kullanılan tedavi güvenli ise ve viral baskılama yaptıysa ART aynı şekilde sürdürülmeli
- ❖ Toksisite nedeniyle güvenli olmayan ilaçlar değiştirilmeli **(sitavudin, didanozin gibi)**
- ❖ 2 ilaç tedavisi alan hastaların tedavisi ya değiştirilmeli ya da yeni ilaç eklenmeli **(DTG+3TC )**

Gebelik saptandığında  
ART kullanan kadın

- ❖ Atazanavir/cobistat, darunavir/cobistat, elvitağravir/cobistat kullanan gebelerde plazma konsantrasyonu düşük olması nedeniyle virolojik yetersizlik riski olabilir (1-2 ayda bir takip)
- ❖ RNA düzeyleri >500 kopya/mL fakat <1,000 kopya/mL ise ve virolojik yetersizlik varsa ARV direnç testlerine göre ARV değişikliği yapılmalı
- ❖ ARV tedavisinin hamilelik üzerine risklerini, gebeliği önleme yöntemleri konusunda hastalar bilgilendirilmeli

- EK, 32 Y, 5 haftalık gebe (+)
- 2014 yılından beri HIV enfekte
- Tenofovir alafenamid + emtricitabin+ cobistat+ elvitağravir kullanıyor.
- 2020 Ağustos ayında HIV RNA negatif, daha sonra kontrole gitmemiş.
- Eşi tedaviye yeni başlamış, HIV RNA düzeyi 4 000 IU/mL
- Cildiye zona zoster tanısını koymuş



# A Multicenter Analysis of Elvitegravir Use During Pregnancy on HIV Viral Suppression and Perinatal Outcomes

Martina L. Badell,<sup>1</sup> Anandi N. Sheth,<sup>2</sup> Florence Momplaisir,<sup>3</sup> Lisa Rahangdale,<sup>4</sup> JoNell Potter,<sup>5</sup> Padmashree C. Woodham,<sup>6</sup> Gweneth B. Lazenby,<sup>7</sup> William R. Short,<sup>8</sup> Scott E. Gillespie,<sup>9</sup> Nevert Baldreldin,<sup>10</sup> Emily S. Miller,<sup>10</sup> Gregg Alleyne,<sup>11</sup> Lunthita M. Duthely,<sup>5</sup> Stephanie M. Allen,<sup>12</sup> Judy Levison,<sup>12</sup> and Rana Chakraborty<sup>13</sup> on behalf of the HOPES (HIV and OB Pregnancy Education Study) Group

- Çok merkezli, retrospektif çalışma
- 134 gebe kadın
- Gebeliğin herhangi bir döneminde EVG içeren ART kullanımı  
%81.3 doğum anında viral süpresyon sağlanmış
- 68 kadında gebelikten önce EVG başlamış, doğum sonrası devam etmiş ve viral süpresyon %88.2
- Perinatal HIV geçişi %0.8

# ART alırken gebelik durumunda öneri

ART Regimen Component	ART for Pregnant People Who Have Never Received ARV Drugs and Who Are Initiating ART for the First Time	Continuing ART for People Who Become Pregnant on a Fully Suppressive, Well-Tolerated Regimen	ART for Pregnant People Who Have Received ARV Drugs in the Past and Who Are Restarting ART <sup>a</sup>	New ART Regimen for Pregnant People Whose Current Regimen Is Not Well Tolerated and/ or Is Not Fully Suppressive <sup>a</sup>	ART for Nonpregnant People Who Are Trying to Conceive <sup>a,b</sup>
<b>Integrase Strand Transfer Inhibitor (INSTI) Drugs</b> Used in combination with a dual-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbone <sup>c</sup>					
<b>DTG</b>	Preferred	Continue	Preferred	Preferred	Preferred
<b>RAL</b>	Preferred	Continue	Preferred	Preferred	Preferred
<b>BIC</b>	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data
<b>EVG/c<sup>d</sup></b>	Not recommended	Continue with frequent viral load monitoring or consider switching	Not recommended	Not recommended	Not recommended
<b>Protease Inhibitor (PI) Drugs</b> Used in combination with a dual-NRTI backbone <sup>c</sup>					
<b>ATV/r</b>	Preferred	Continue	Preferred	Preferred	Preferred
<b>DRV/r</b>	Preferred	Continue	Preferred	Preferred	Preferred
<b>LPV/r</b>	Not recommended, except in special circumstances	Continue	Not recommended, except in special circumstances	Not recommended, except in special circumstances	Not recommended, except in special circumstances
<b>ATV/c<sup>d</sup></b>	Not recommended	Continue with frequent viral load monitoring or consider switching	Not recommended	Not recommended	Not recommended
<b>DRV/c<sup>d</sup></b>	Not recommended	Continue with frequent viral load monitoring or consider switching	Not recommended	Not recommended	Not recommended



# ART alırken gebelik durumunda öneri

ART Regimen Component	ART for Pregnant People Who Have Never Received ARV Drugs and Who Are Initiating ART for the First Time	Continuing ART for People Who Become Pregnant on a Fully Suppressible, Well-Tolerated Regimen	ART for Pregnant People Who Have Received ARV Drugs in the Past and Who Are Restarting ART <sup>a</sup>	New ART Regimen for Pregnant People Whose Current Regimen Is Not Well Tolerated and/ or Is Not Fully Suppressible	ART for Nonpregnant People Who Are Trying to Conceive <sup>a,b</sup>
<b>DOR/3TC/TDF</b>	Insufficient data (DOR)	Insufficient data (DOR)	Insufficient data (DOR)	Insufficient data (DOR)	Insufficient data (DOR)
<b>FTC/RPV/TAF</b>	Alternative	Continue	Alternative	Alternative	Alternative
<b>EVG/c/FTC/TDF<sup>d</sup></b>	Not recommended (EVG/c)	Continue with frequent viral load monitoring or consider switching (EVG/c)	Not recommended (EVG/c)	Not recommended (EVG/c)	Not recommended (EVG/c)
<b>EVG/c/FTC/TAF<sup>d</sup></b>	Not recommended (EVG/c)	Continue with frequent viral load monitoring or consider switching (EVG/c)	Not recommended (EVG/c)	Not recommended (EVG/c)	Not recommended (EVG/c)
<b>DRV/c/FTC/TAF<sup>d</sup></b>	Not recommended (DRV/c)	Continue with frequent viral load monitoring or consider switching (DRV/c)	Not recommended (DRV/c)	Not recommended (DRV/c)	Not recommended (DRV/c)
<b>DTG/3TC</b> As a complete regimen <sup>j</sup>	Not recommended	Not recommended; switch, or add additional agents	Not recommended	Not recommended	Not recommended
<b>DTG/RPV</b> As a complete regimen <sup>j</sup>	Not recommended	Not recommended; switch, or add additional agents <sup>e</sup>	Not recommended	Not recommended	Not recommended



**Gebelik saptandığında ART kullanan gebe kadında viral süpresyon**

Gebelik saptandığında  
viral süpresyon sağlanamamış

- ❖ HIV perinatal geçiş riski, antenatal viral yük ile ilişkili.  
Mümkün olan en kısa sürede viral yük baskılanmalı
- ❖ Yeterli tedavi periyodundan sonra viral süpresyon sağlanamayan gebe hastalar için ilaç uyumu, ilaç dozu, absorpsiyon ile ilgili sorunlar, yiyecek ve ilaç etkileşimleri değerlendirilmeli
- ❖ Viral yük  $>500$  kopya /mL ise direnç testi yapılmalı
- ❖ Antiretroviral tedavi modifikasyonu için uzman görüşü alınmalı

- ARV ilaç kullananlarda tedavi etkinliğini değerlendirmek için tedaviden 2-4 hafta sonra HIV RNA düzeyi ölçülmeli
- Tedavinin 24. haftasında yeterli viral yanıtı olan hastaların çoğunda tedaviden 1- 4 hafta sonra viral yükün 1 log<sub>10</sub> azalır

## **Viral baskılanma yok!**

- **En önemli sebep ilaç uyumsuzluğu**
- İlaçları tolere edememek
- Yanlış dozda ilaç kullanılmak
- Absorbsiyon sorunları (bulantı, kusma, gastroözefageal reflü....)



# Gebelikte ART uyumsuzluğunun nedenleri

- Planlanmamış gebelik
- Depresyon
- HIV pozitifliğinin açıklanmasındaki eksiklik
- Partnerden şiddet görme
- Daha önce ART kullanımında tecrübenin olmaması
- Perinatal geçişi engellemek için ART öneminin bilinmemesi



**Gebelikten önce ART almış ama gebelik saptandığında tedavi  
almayan gebeler**



**Gebelikten önce ART almış ama  
gebelik saptandığında tedavi  
almayan gebeler**

- ❖ Daha önce kullanmış olduğu ARV ilaçlar, direnç testi sonuçları, ilaca uyum ve ilacın tolere edilip edilemediği sorgulanmalı
- ❖ Önceki kullandığı ARV ilaçlar, direnç testi sonuçları ve kullandığı diğer ilaçlar değerlendirilerek ART belirlenmeli
- ❖ HIV RNA eşik değerinin üzerinde ise (500-1000 kopya/mL) direnç testi istenmeli
- ❖ Direnç testi sonucu görülmeden ART başlanmalı, direnç testi sonucuyla gerekirse yeniden tedavi düzenlenmeli
- ❖ Yetersiz viral baskılanma durumunda direnç testi tekrarı yapılmalı, uyum ve etkileşim sorunları irdelenmeli
- ❖ Gerektiğinde uzman desteği alınmalı



# **Gebelikte akut HIV enfeksiyonu**

## Gebelikte akut HIV enfeksiyonu

- ❖ Akut HIV enfeksiyonundan şüphelenildiğinde, antijen/antikor testi ile birlikte HIV RNA testi yapılmalı
- ❖ Akut HIV enfeksiyonu tanısı alındığında, mümkün olan en kısa zamanda tedavi başlanmalı
- ❖ Genotipik direnç testi yapılmalı
- ❖ Gebelerde ve emzirelerde trimesterden bağımsız olarak DTG + TDF/ FTC tercih edilen ilaç kombinasyonu
- ❖ Alternatif tedavi RAL+ TDF/ FTC

ATV/r veya DRV/r + TDF/FTC

# Gebelikte antiretroviral tedaviyi kesmek ??

- Tedaviye bağlı ciddi toksisite
- Hamileliğe bağlı hiperemezis
- Akut hastalıklar
- Oral alımı engelleyen planlı ameliyatlarda
- İlacı ulaşamama
- Hastanın talebi?



# Gebelikte antiretroviral tedaviyi kesmek ??

- ART'nin kesilmesi hastalığın ilerlemesine, viral yükte artışa neden olmaktadır
- ART kesilecekse tüm ilaçlar aynı anda kesilir
- Mümkün olan en kısa sürede, tüm ARV ilaçlara aynı anda başlanması önerilir



Efavirenz kesilmesine rağmen 21 gün veya daha uzun süre kanda tespit edilebilir



# Gebelik sırasında HIV RNA takibi

- Gebe kadında HIV RNA düzeyi başlangıçta
- ART başlanmasından veya değişiminden 2-4 hafta sonra
- HIV RNA saptanamaz düzeye gelene kadar ayda bir
- Gebelik sırasında her 3 ayda bir bakılmalı



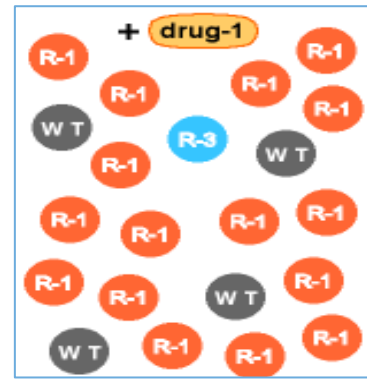
HIV RNA seviyesi 34 ila 36. gebelik haftalarında da değerlendirilmeli

# Gebelik sırasında CD4 sayısının izlemi

- CD4 T lenfosit sayısı, doğum öncesi ilk vizitte ölçülmeli
- <2 yıl ART alan, CD4 sayısı <300 hücre/mm<sup>3</sup> olan, ilaca uyumsuz ve/veya viral yük saptanabilen düzeyde olanlarda özellikle CD4 sayısına 3 ayda bir takibi gerekir



# HIV ilaç direnç testi



HIV ilaç direnç testi HIV RNA eşik değerin (500-1000 kopya/ml) üzerinde ise yapılmalı

- Daha önce HIV ilaç direnç testi yapılmayan tedavi almamış gebelerde tedavi başlangıcında
- Daha önce tedavi almış gebelerde ART başlangıcında
- İlaçlara suboptimal virolojik yanıt veren veya ART kullanırken gebe olanlarda ilaç modifikasyonu yapıldığında

# Amniyosentez?

- Amniyosentez endikasyonu varsa, amniyosentez etkin ART başlandıktan sonra
- İdeal olarak HIV-RNA saptanamaz düzeye geldiğinde yapılmalı



## Glukoz tarama testi



- Gebeliği sırasında ART alan kadınlar standart glukoz tarama testi 24-28. gebelik yaptırmalı
- Gebelikten önce PI içeren ART başlanan gebelerde glikoz taramasının daha erken yapılması önerilir

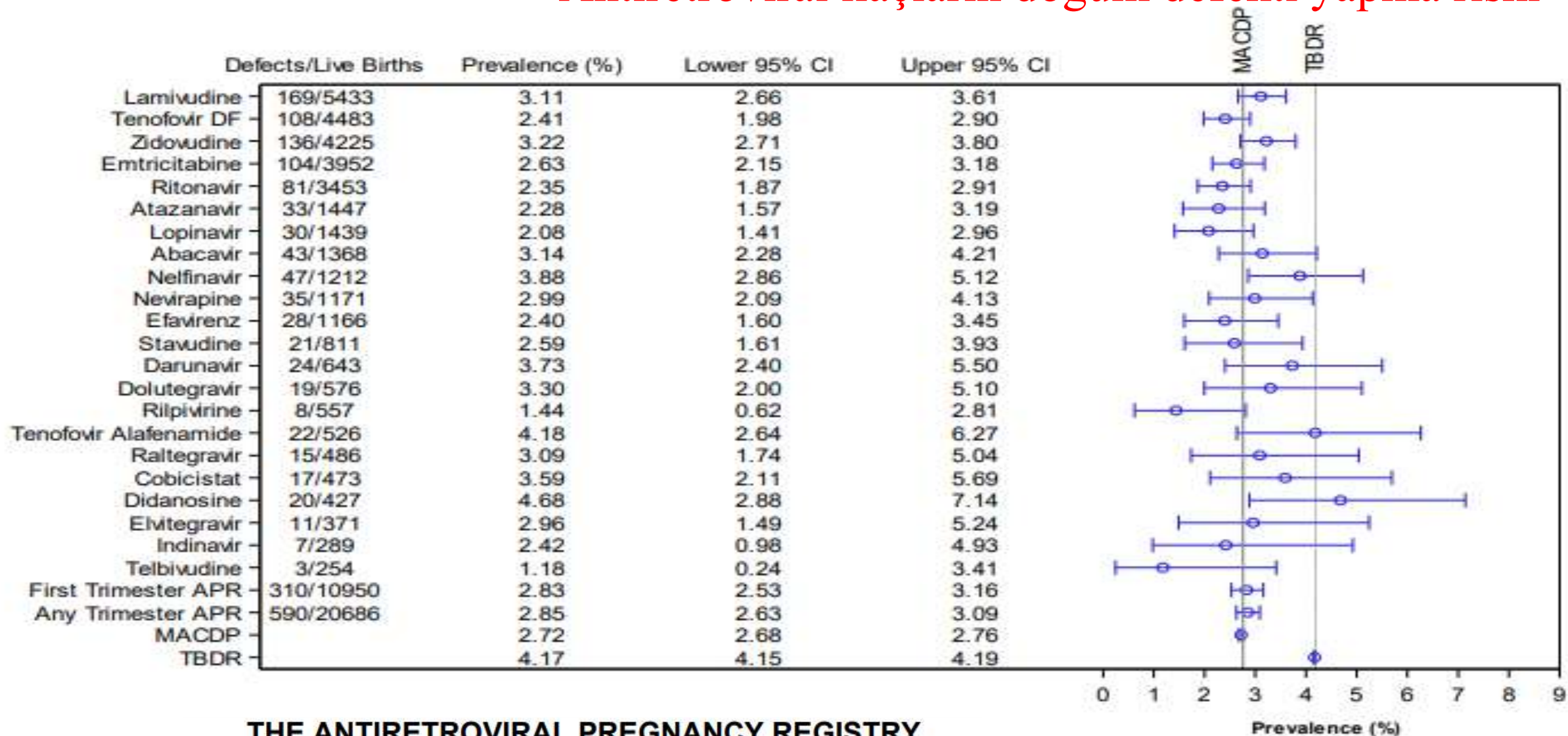
# Gebelik ve antiretroviral ilaçlar





**Figure 1: Summary of Birth Defects among First Trimester Exposures, Prospective Registry Cases Closed with Outcome through 31 January 2021**

Antiretroviral ilaçların doğum defekti yapma riski



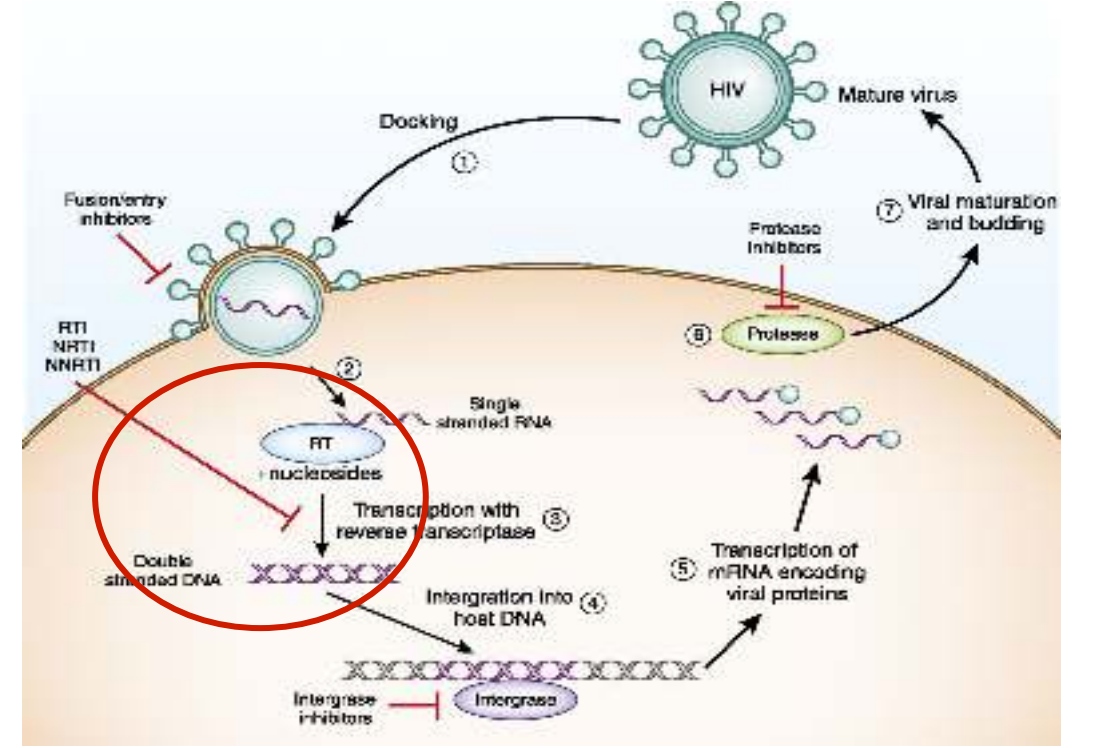
**THE ANTIRETROVIRAL PREGNANCY REGISTRY  
INTERIM REPORT**

1 JANUARY 1989 THROUGH 31 JANUARY 2021

(Issued: June 2021 / Expiration: 6 months after issue)



# Nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri



Mitokondriyal toksisite NRTI tedavisinin major yan etkisi

Didanozin > stavudin > zidovudin.

Tenofovir, emtrisitabin, lamivudin, abacavir daha az mitokondrial toksisiteye sahip

# Tenofovir Disoproksil Fumarat

- Fetuse yüksek oranda geçer
- Lopinavir/ritonavir ile TDF'nin birlikte kullanıldığında, TDF düzeyi artabilir, birlikte kullanımı önerilmez
- İnfantın kemik yoğunluğu üzerine olan etkisi tartışmalı. İleri çalışmalar gerekli
- Renal fonksiyon testleri kontrol edilmeli
- İlaç doz ayarı önerilmez

# Tenofovir Alafenamide

- TAF: Yemekler ile birlikte günde bir tablet
- TAF/EVG/c/FTC: Yemekle birlikte günde bir tablet
- TAF/BIC/FTC: Yemekten bağımsız günde bir tablet



- ❖ İnsanlarda teratojenite ile ilgili veriler yetersiz. Hayvanlarda teratojen değil
- ❖ Plasentaya düşük oranda geçer
- ❖ Doz değişikliği gerekli değil
- ❖ Renal fonksiyon kontrolü önerilir

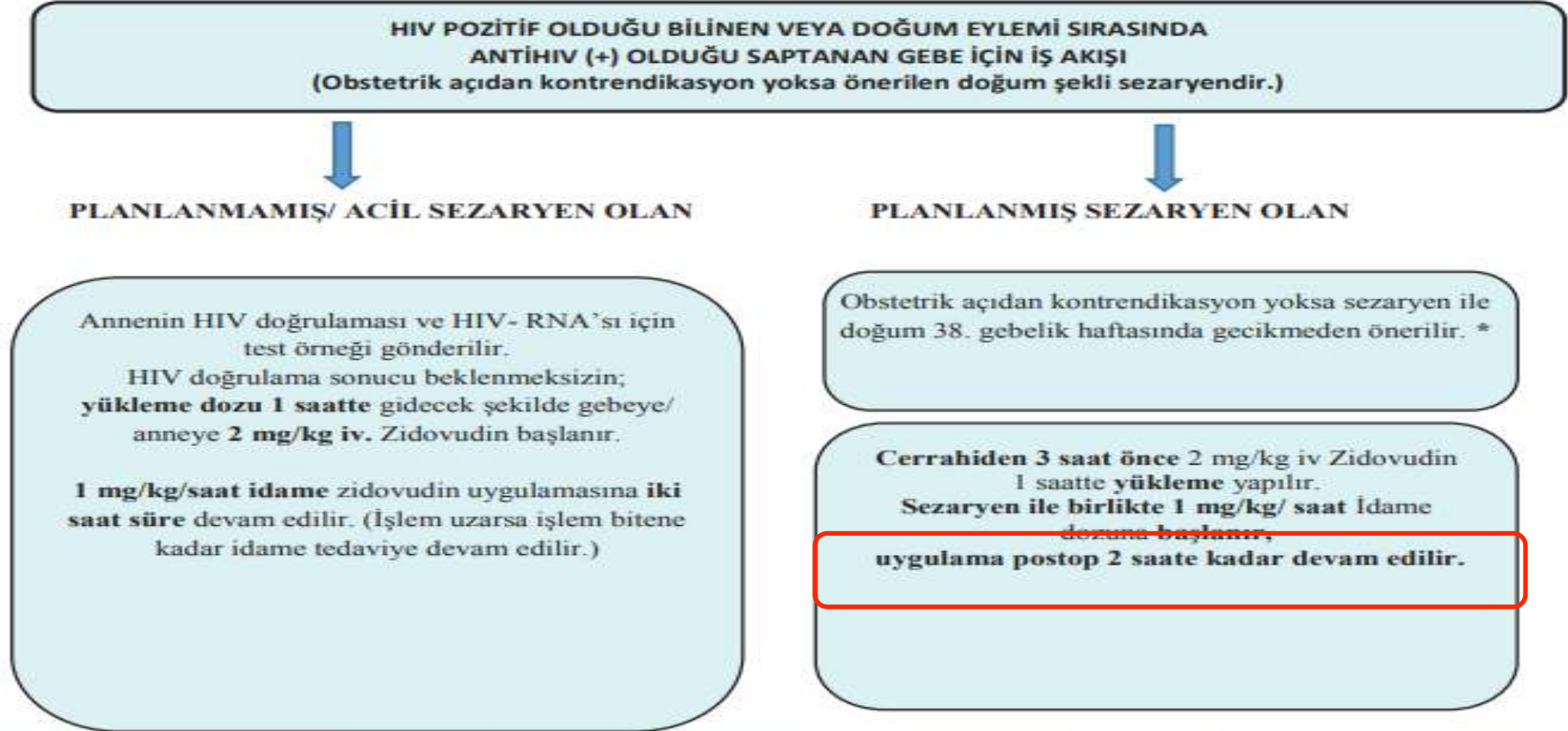
# Abacavir

- Fetuse yüksek oranda geçer
- İnsanda teratojenite kanıtı yok
- Hipersensitivite reaksiyonu gebe olmayan kadınlarda %5-8
- Gebelikte doz değişikliği önerilmez

# Zidovudin

- Placentaya yüksek oranda geçer, insanda teratojen olduğu gösterilmemiş
- İV zidovudin tedavisi 2 mg/kg yükleme dozu (1 saatlik infüzyon) ve doğuma kadar 1 mg/kg /saat olacak şekilde devamı
- ❖ Planlanmış sezeryan operasyonu için cerrahiden 3 saat önce zidovudin başlanması önerilir
- ❖ Planlanmamış operasyondan önce yükleme dozu verilir, doğuma kadar 1mg/kg saat şeklinde devam edilir

**Şekil 12. HIV Pozitif Olduğu Bilinen veya Doğum Eylemi Sırasında AntiHIV (+) Olduğu Saptanan Gebe İçin İş Akışı**



# Zidovudin

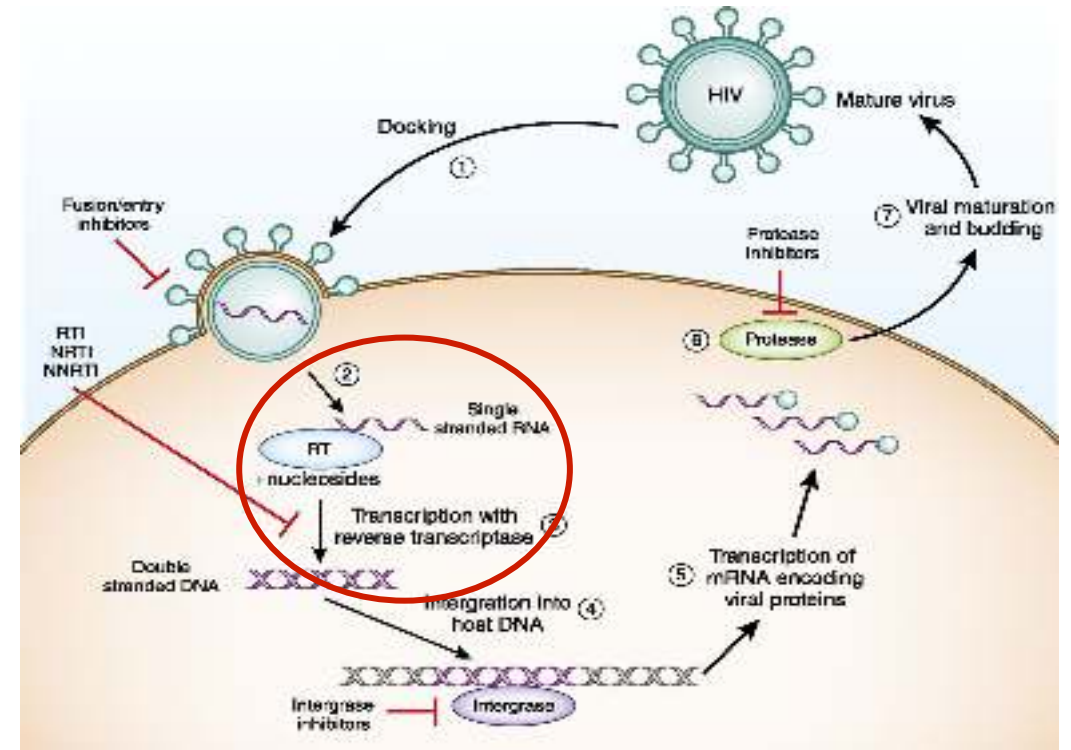
- Hematolojik toksisite (nötropeni ve şiddetli anemi)
- Hemoglobin  $<7.5$  g/dL veya  $> \%25$  azalma
- Nötrofil  $<750$  hücre/mm<sup>3</sup> veya  $> \%50$  azalma varsa kesilir
  - Uzun süreli kullanımda semptomatik myopati
  - Laktik asidoz ve hepatomegali



# Zidovudin

- Zidovudin IV vermek mümkün değil ise oral zidovudin 600 mg yükleme dozunu takiben her 3 saatte bir 400 mg devamı şeklinde verilebilir, **ancak yararı gösterilmemiştir.**

# Non nükleozid revers transkriptaz inhibitörleri



# Efavirenz

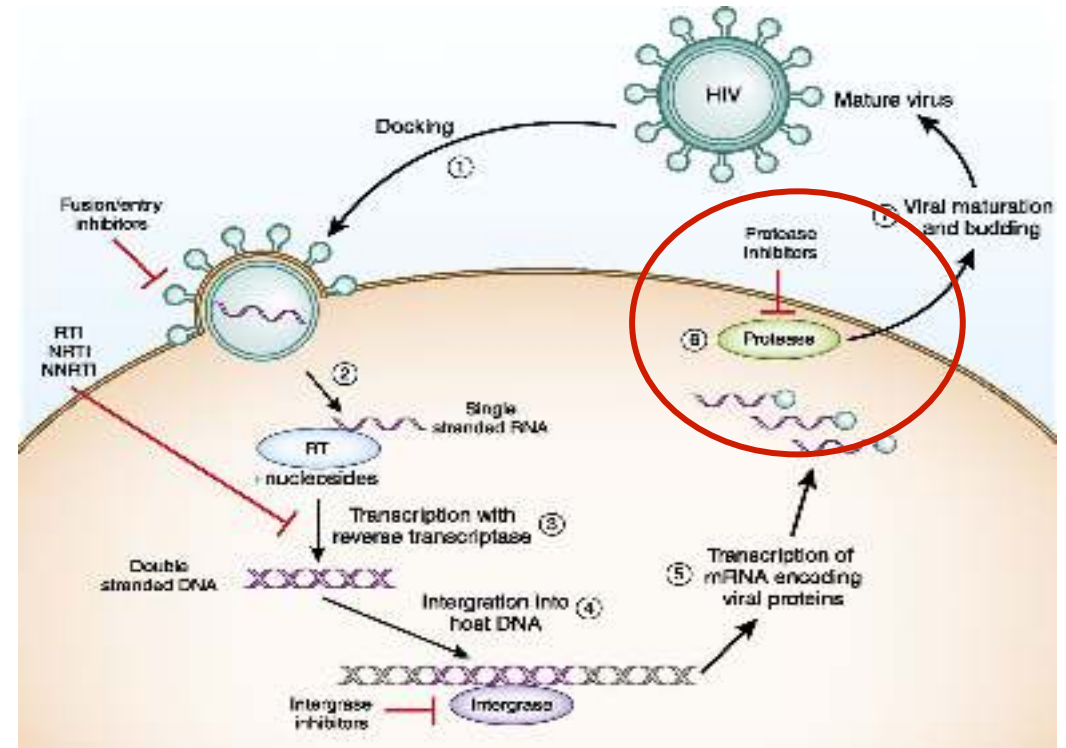
- Fetuse orta derecede geçiş sağlar
- FDA gebelikte kullanılmasını önermemekle birlikte, DSÖ gebelik planlayan kadında ve gebede kullanılabileceğini belirtir
- Viral süpresyon sağlanan gebe kadında, viral yük artışı ve perinatal geiş riski nedeniyle tedavinin devamı önerilir

# Efavirenz

ART Regimen Component	ART for Pregnant People Who Have Never Received ARV Drugs and Who Are Initiating ART for the First Time	Continuing ART for People Who Become Pregnant on a Fully Suppressive, Well-Tolerated Regimen	ART for Pregnant People Who Have Received ARV Drugs in the Past and Who Are Restarting ART <sup>a</sup>	New ART Regimen for Pregnant People Whose Current Regimen Is Not Well Tolerated and/or Is Not Fully Suppressive <sup>a</sup>	ART for Nonpregnant People Who Are Trying to Conceive <sup>a,b</sup>
EFV	Alternative	Continue	Alternative	Alternative	Alternative
RPV <sup>e</sup>	Alternative	Continue	Alternative	Alternative	Alternative
DOR	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data	Insufficient data
ETR <sup>f</sup>	Not recommended	Continue	Not recommended, except in special circumstances	Not recommended, except in special circumstances	Not recommended, except in special circumstances
NVP <sup>f</sup>	Not recommended	Continue	Not recommended, except in special circumstances	Not recommended, except in special circumstances	Not recommended, except in special circumstances

Gebelikte alternatif tedavi olarak yer alır

# Proteaz inhibitörleri



# Lopinavir/ritonavir

- Gebelikte başlangıç tedavisinde önerilmez (özel durumlar hariç)
- LPV/r ile ilgili gebelikte tecrübe fazla
- Günde 2 kez kullanılması, bulantı-kusma, ishal yapması dezavantaj
- Erken doğum ve gestasyon yaşına göre küçük bebeğe neden olabilir

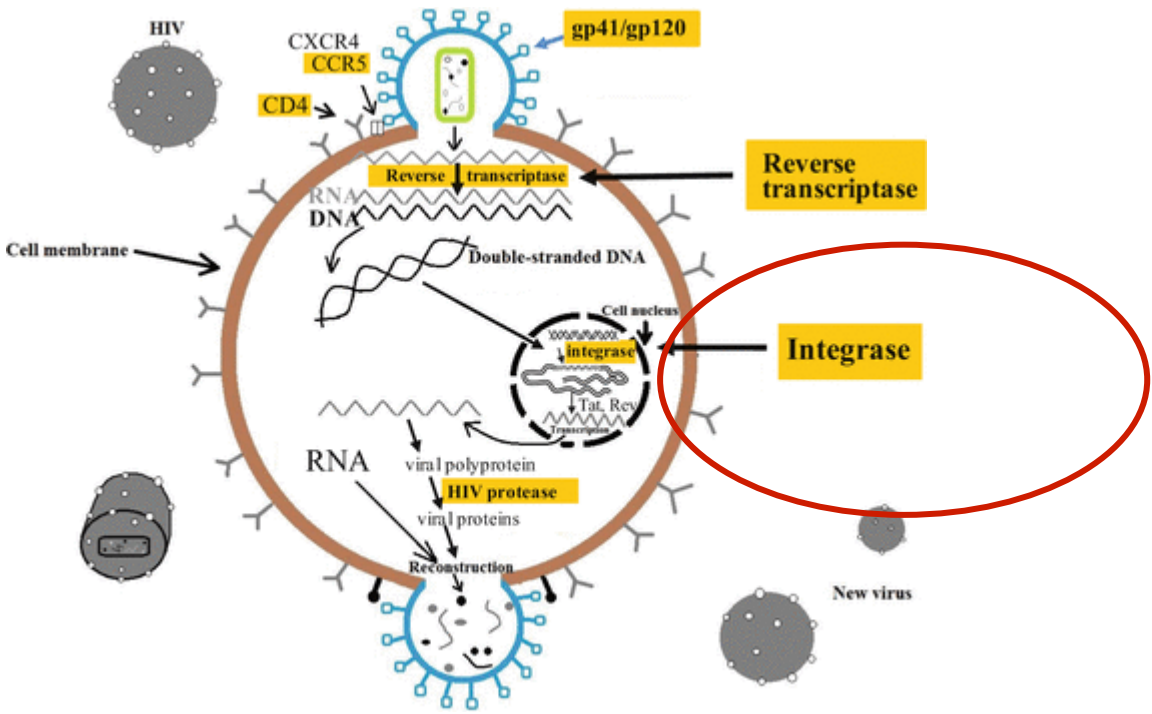
# Lopinavir/ritonavir

ART Regimen Component	ART for Pregnant People Who Have Never Received ARV Drugs and Who Are Initiating ART for the First Time	Continuing ART for People Who Become Pregnant on a Fully Suppressive, Well-Tolerated Regimen	ART for Pregnant People Who Have Received ARV Drugs in the Past and Who Are Restarting ART <sup>a</sup>	New ART Regimen for Pregnant People Whose Current Regimen Is Not Well Tolerated and/or Is Not Fully Suppressive <sup>a</sup>	ART for Nonpregnant People Who Are Trying to Conceive <sup>a,b</sup>
ATV/r	Preferred	Continue	Preferred	Preferred	Preferred
DRV/r	Preferred	Continue	Preferred	Preferred	Preferred
LPV/r	Not recommended, except in special circumstances	Continue	Not recommended, except in special circumstances	Not recommended, except in special circumstances	Not recommended, except in special circumstances
ATV/c <sup>d</sup>	Not recommended	Continue with frequent viral load monitoring or consider switching	Not recommended	Not recommended	Not recommended
DRV/c <sup>d</sup>	Not recommended	Continue with frequent viral load monitoring or consider switching	Not recommended	Not recommended	Not recommended

Viral baskılanma sağlanmış, tolere edebilen gebelerde tedavinin devam edilmesi önerilir



# İntegraz inhibitörleri



# Dolutegravir



- Fetuse **yüksek** oranda geçer
- Dolutegravirde direnç raltegravirden daha düşük oranda
- Hızlı viral baskılama yapar
- Gebeliğin erken döneminde ve gebe kalınan dönemde dolutegravir ile oluşabilecek NTD ilgili olarak hastalar bilgilendirilmeli

ORIGINAL ARTICLE

## 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., Shahin Lockman, M.D.,  
Joseph Makhema, M.B., B.S., and Roger L. Shapiro, M.D., M.P.H.

### CONCLUSIONS

Botsvana'da yapılan çalışmada gebelikten önce DTG'ye başlayan ve gebelik sırasında DTG alan kadınlardan doğan bebeklerde NTD riskinde hafif bir artış saptanmış

## Dolutegravir Use at Conception — Additional Surveillance Data from Botswana

Prevalence of Neural-Tube Defects According to Maternal ART Exposure at Conception.\*

Finding	Dolutegravir at Conception (N = 152)	Non-Dolutegravir ART at Conception (N = 381)	Efavirenz at Conception (N = 261)	HIV-Negative (N = 2328)
No. of neural-tube defects	1	0	0	2
Percent of deliveries with neural-tube defect (95% CI) <sup>†</sup>	0.66 (0.02 to 3.69)	0 (0 to 0.79)	0 (0 to 1.15)	0.09 (0.1 to 0.31)
Difference in prevalence (95% CI) — percentage points <sup>‡</sup>	Reference	0.66 (−0.48 to 3.63)	0.66 (−0.89 to 3.63)	0.57 (−0.02 to 3.55)

# Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy

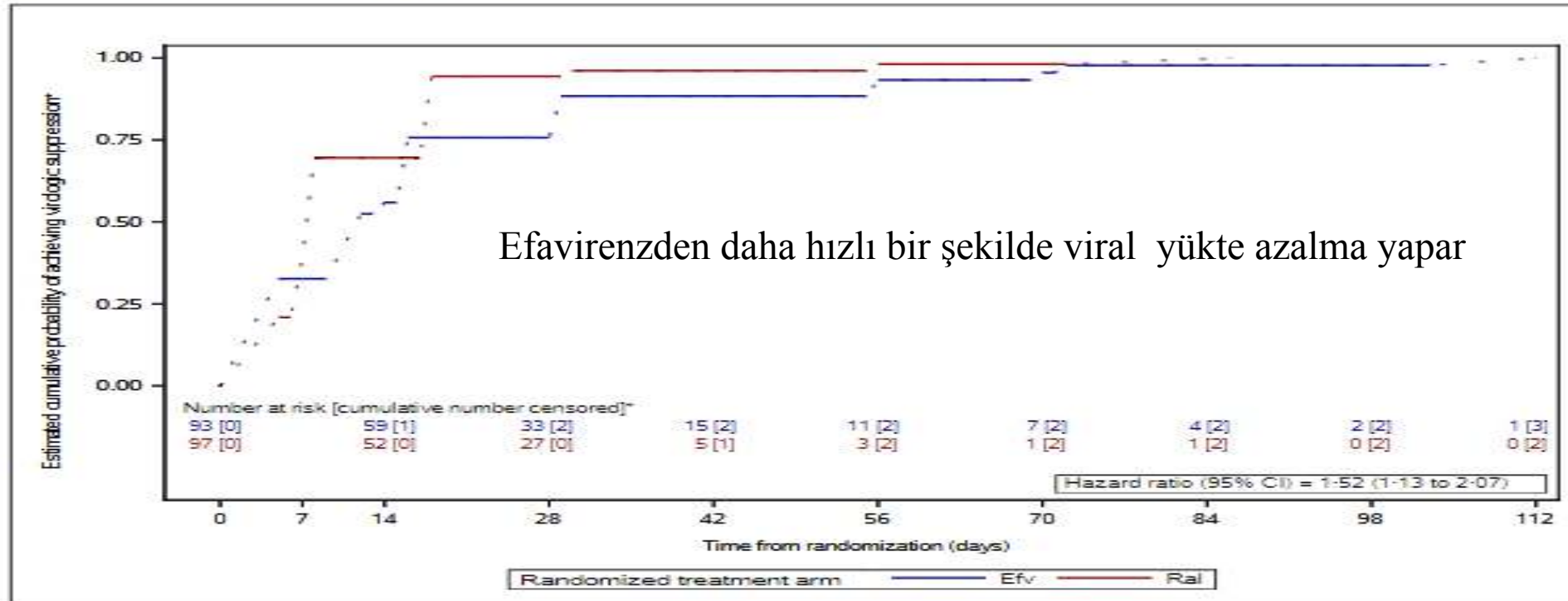
- The Panel on Treatment of Pregnant Women with HIV Infection and Prevention of Perinatal Transmission (the Panel)

recommends dolutegravir (DTG) as a  
DTG as a *Preferred* ARV for women with  
increased risk of neural tube defects  
include once-daily dosing, being generally  
important for maternal health and the

- Dolutegravirin nöral tüp defekti yaptığına dair verilerde risk düşük
- Gebelik planlayan kadınlarda dahil olmak üzere kullanılabilir
  - ❖ Günde tek doz kullanılması
  - ❖ İyi tolere edilmesi
  - ❖ Hızlı viral yük süpresyonu

# Raltegravir

- Gebelikte tercih edilen ARV ilaç





# HIV enfekte anneden doğan bebeklerde enfeksiyon gelişme riski

- Annede HIV nedeniyle azalan antikor yanıtı, plasentadan antikor geçişinin azalması
- T hücre aktivasyonunun bozulması, proinflamatuvar sitokin sekresyonunun artması
- Lenfosit apoptozisinde artış
- ART nin infant mitokondri toksisitesi ile sirkülasyondaki T lenfosit sayısının ve nötrofillerin azalması





# HIV enfekte gebe kadında aşılama

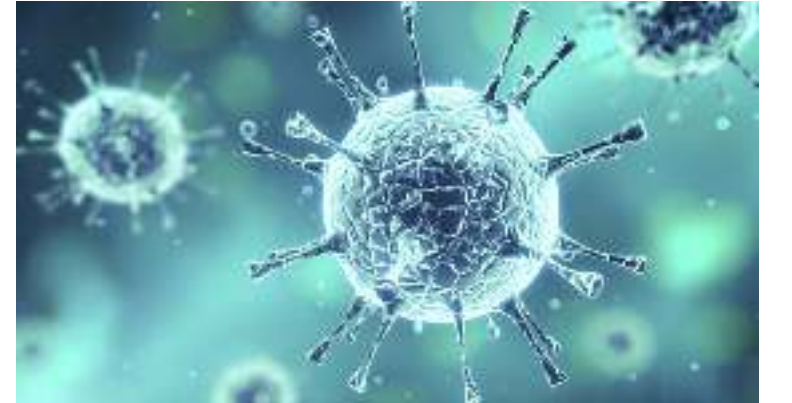
- Tetanoz
- İnfluenza

Gebede risk varlığında önerilen aşılar

- ❖ HAV
- ❖ HBV
- ❖ Pnömonokok

# İnfluenza aşısı

- ❖ Gebe ve postpartum dönemde influenza, komplikasyonlara neden olur, hastaneye yatış gerektiren ciddi seyir gösterir
- ❖ Gebelik dönemine bakılmaksızın, influenza sezonundan önce tek doz influenza aşılması önerilir
- ❖ İnaktif aşı gebelik, doğum sonrası ve emziren kadınlar için güvenilir
- ❖ Canlı influenza aşısı önerilmez



# Tetanoz–difteri-boğmaca aşısı

- Daha önce Td aşıları yapılmış gebe hastaya tek doz Tdap, 27-36. gebelik haftasında
- Üç doz aşı almamış gebelerde, 3 doz aşı  
0-4. hafta 6 ila 12 ay sonra rapel
- Bu dozlardan en az biri Tdap, 27-36 gebelik haftasında



# Hepatit A aşısı

- HIV enfekte bireyler hepatit A için yüksek risk altında
- İlk doz aşından 6-18 ay sonra, 2. doz aşı
- Hepatit B ile kombine aşı (0, 1 ve 6. aylarda veya 0, 7, 21-30 ve 12. ayda)



# Hepatit A aşısı

## Safety and Immunogenicity of an Inactivated Hepatitis A Vaccine among HIV-Infected Subjects

Mark R. Wallace,<sup>1</sup> Carolyn J. Brandt,<sup>1</sup> Kenneth C. Earhart,<sup>1</sup> Barbara J. Kuter,<sup>2</sup> Anthony D. Grosso,<sup>2</sup> Hassan Lakkis,<sup>2</sup> and Sybil A. Tasker<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Naval Medical Center San Diego, San Diego, California, and <sup>2</sup>Merck, West Point, Pennsylvania

- 45 HIV enfekte hasta
- CD4 T lenfosit sayısı 300 hücre/ mm<sup>3</sup> altında ise yanıt %87
- CD4 T lenfosit sayısı 300 hücre/ mm<sup>3</sup> üstünde ise yanıt %100

# Hepatit B için aşılama



- HBV aşısı 20 mcg/mL 0,1 ve 6. aylarda veya
- HBV aşısı 40 mcg/mL 0,1, 2 ve 6. aylarda veya
- Kombine HAV ve HBV aşısı (Twinrix) 0,1, 6. aylarda toplam 3 doz veya  
0, 7, 21, 30. gün (12. ayda toplam 4 doz)

# Pnömonokok aşısı

**Table 2** Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition and Other Indications, United States, 2021

Vaccine	Pregnancy	Immuno-compromised (excluding HIV infection)	HIV infection CD4 count		Asplenia, complement deficiencies	End-stage renal disease; or on hemodialysis	Heart or lung disease, alcoholism <sup>1</sup>	Chronic liver disease	Diabetes	Health care personnel <sup>2</sup>	Men who have sex with men
			<200 mm <sup>3</sup>	≥200 mm <sup>3</sup>							
IIV or RIV4 or LAIV4					1 dose annually						
		Not Recommended				Precaution				1 dose annually	
Tdap or Td	1 dose Tdap each pregnancy	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years									
MMR	Not Recommended*	Not Recommended	1 or 2 doses depending on indication								
VAR	Not Recommended*	Not Recommended		2 doses							
RZV				2 doses at age ≥50 years							
HPV	Not Recommended*	3 doses through age 26 years		2 or 3 doses through age 26 years depending on age at initial vaccination or condition							
PCV13		1 dose									
PPSV23		1, 2, or 3 doses depending on age and indication									
HepA				2 or 3 doses depending on vaccine							
HepB				2, 3, or 4 doses depending on vaccine or condition						<60 years	≥60 years
MenACWY		1 or 2 doses depending on indication, see notes for booster recommendations									
MenB	Precaution	2 or 3 doses depending on vaccine and indication, see notes for booster recommendations									
Hib		3 doses HSCT <sup>3</sup> recipients only		1 dose							

  Recommended vaccination for adults who meet age requirement, lack documentation of vaccination, or both  
  Recommended vaccination for adults with an additional risk factor or another indication  
  Precaution—vaccination might be indicated if benefit of protection outweighs risk of adverse reaction  
  Recommended vaccination based on shared clinical decision-making  
  Not recommended/contraindicated—vaccine should not be administered.  
  No recommendation/Not applicable  
<sup>1</sup>Vaccinate after pregnancy.

İnvaziv pnömokok enfeksiyonu riski artan durumlarda PPV23 önerilir  
PCV13 gebelikte önerilmez



# **HIV enfekte gebe kadında doğum**



## Doğum anında maternal HIV RNA düzeyi

	<50 kopya/mL, tedavi uyumlu	≥50 - ≤1000 kopya/ mL	>1000 kopya/mL	HIV RNA durumu bilinmiyor ART uyumsuz ART almıyor Doğum anında HIV tanısı almış
İntrapartum IV ZDV	Gerekmez	Gerekli değil Fakat düşünülebilir Çoğu uzman önerir	Önerilir	
Doğum şekli	Normal vajinal doğum	Normal vajinal doğum	38. gebelik haftasında sezeryan	Bireyselleştirilmeli
Yapay membran rüptürü	Standart obstetrik endikasyon	Mümkünse sakınılmalı	Uygulanamaz, sezaryen ile doğum önerilir	Sezeryan ile doğum yapmayan, viral yükü bilinmeyen, tespit edilemeyen kadınlarda sakınılmalı

# Perinatal HIV maruziyeti ve bebekte tedavi?

- Perinatal HIV maruziyeti olan tüm yenidoğana HIV geçişini azaltmak için antiretroviral tedavi başlanmalı
- Tercihen doğumdan sonraki ilk **6 saat içerisinde** infant değerlendirilmeli ve uygun tedavi verilmeli



<b>Perinatal HIV geçiş riski</b>	<b>Tanımlama</b>	<b>Yenidoğanda Tedavi</b>
<b>Perinatal HIV geçiş riski düşük</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>HIV RNA &lt;50 kopya/mL olup, gebelik sırasında ARV alan ve tedavi uyumu olan anneler</li> </ul>	ZDV dört hafta
<b>Perinatal HIV geçiş riski yüksek</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Antepartum veya intrapartum ARV almayan</li> <li>Sadece intrapartum tedavi alan</li> <li>Antepartum veya intrapartum ARV alan, ancak viral süpresyonu olmayanlar (HIV RNA &lt;50 kopya/mL olmayan)</li> <li>Gebelikte veya süt emzirme döneminde, akut HIV enfeksiyonu olanlar (anne süt vermeyi kesmeli)</li> </ul>	Doğumdan 6 haftaya kadar ZDV, 3TC ve NVP ya da ZDV, 3TC ve RAL
<b>Yenidoğanın olası HIV maruziyeti</b>	Doğumda veya doğum sonrasında en az bir pozitif HIV testi olan, HIV durumu doğrulanmamış anneler Yenidoğanda HIV antikoru pozitif olan anneler	Perinatal HIV bulaşma riski yüksek olan yenidoğanlar için ARV tedavisi Ek testler annede HIV olmadığını doğrularsa, bebekte ARV ilaçlar derhal kesilmeli
<b>HIV enfekte yenidoğan</b>	Yenidoğanda HIV virolojik test sonucu/NAT pozitif	Tedavi dozunda üçlü ilaç rejimi

- Prematüre yenidoğanlarda (<37 hafta)
- ZDV, lamivudin ve nevirapin dışındaki ARV ilaçlarının doz ve güvenlik verileri olmadığından önerilmez



# Emzirme



- Amerika Pediatri Akademisi, HIV enfekte annenin viral yükü ve ART kullanım durumu ne olursa olsun bebeğin emzirilmesini önermez
- DSÖ, Afrika'nın bazı bölgelerinde güvenli su ve mama temini sorunları olması nedeniyle bebeğin anne sütü alabileceğini, ancak geçişi azaltmak için annenin ART almasını önerir

## Sonuç olarak.....

HIV enfeksiyonunun vertikal bulaş riski %1'den düşük

- Erken tanı
- Uygun ART kullanımı
- Uygun doğum şekli
- Emzirmeme
- Gerektiğinde proflaksi





*İlginiz için teşekkürler*

