

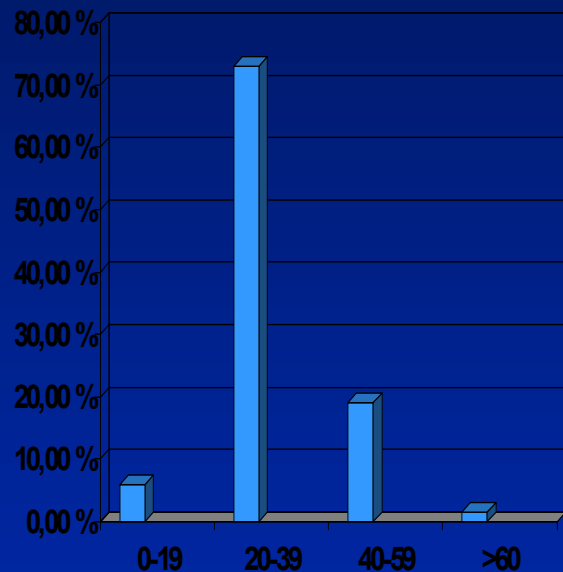
HIV-POSITIIVINEN NAINEN JA RASKAUS

Infektiolääkärin näkökulma



Inka Aho
Infektiolääkäri
3.2.2011

HIV+ naiset Suomessa



- Suomessa todettu 755 HIV+ naista
- 48% suomalaissyntyisiä
- 12 % IDU
- Valtaosa fertiili-ikäisiä

Johdanto

- HUS:n seurannassa oleville tiedetyille HIV-positiivisille naisille syntynyt n 140 HIV-negatiivista lasta.
- Kahden naisen HIV tuli tietoon vasta synnytyksen jälkeen, toinen lapsi sai tartunnan.
- Muita äiti-lapsitartuntoja rekisteröity Suomessa 18, lapset syntyneet ulkomailla



Johdanto

- Äiti-lapsi-tartuntojen ehkäisemisestä on hyvin vähän satunnaistettuja tutkimuksia nykyaikaisen HIV-lääkityksen ajalta länsimaista
- Suurin osa ohjeista ja käytännöistä perustuu seurantatutkimuksiin ja teoreettisiin päätelmiin

Cochrane katsaus

- Tartuntoja vähentävä teho osoitettu randomoiduissa tutkimuksissa:
- Tsidovudiini monoterapia
- Nevirapiini monoterapia
- Elektiivinen sektio

Johdanto

- Suomessa n 99 %:lle äitiysneuvolassa kävijöistä HIV-testi
- Jos naisella tai puolisoalla riskikäyttäytymistä raskauden aikana, suositellaan testin uusimista loppuraskaudessa
- Jos äiti ei ole käynyt neuvolassa, testi päivystyksenä synnyttämään tullessa

Virusmäärä

- Ampliprep Taqmanin mittauskynnys on 20 kopiota / ml
- Jos puolen vuoden kuluttua lääkityksen aloituksesta virusmäärä >200 kopiota / ml, potilas ei syö lääkkeitä adekvaatisti!

Virusmäärä

- Pääsääntöisesti genitaalieritteiden virusmäärä on verrannollinen veren virusmäärään (Hart et al JID 1999;179)
- Voi kuitenkin olla korkeampikin, etenkin muiden sukupuolitautilien yhteydessä (Kovacs et al Lancet 2001;358)
- Todettu myös resistenttejä kantoja genitaalieritteissä (lääkkeiden vaihteleva penetraatio) (Si-Mohammed et al JID 2000;182)

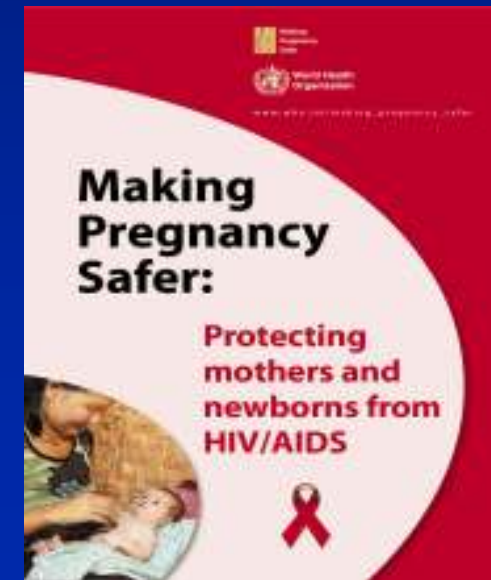
Tartunnan ajankohta

- Imettävä äiti 25-48%
 - 20% loppuraskauden aikana
 - 40% synnytyksen yhteydessä
 - 40% imetyksen aikana

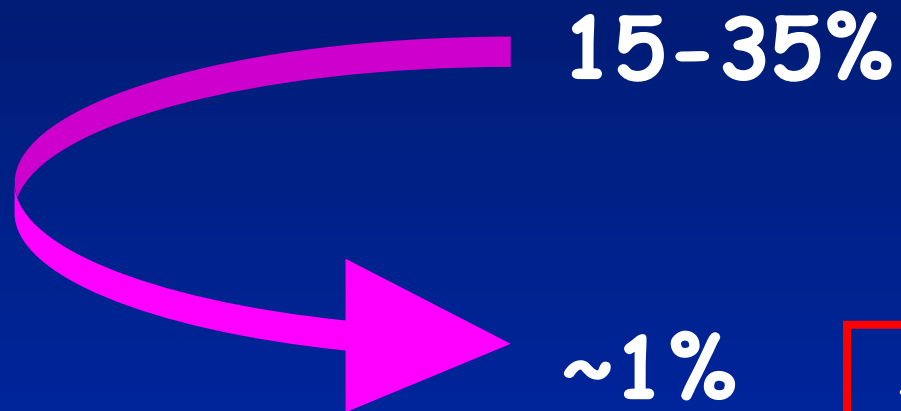
Ei-imettävä äiti 14-32%

- 30% loppuraskauden aikana
- 70% synnytyksen yhteydessä

(Nduati et al Jama 2000;
283:1167)



TARTUNTA ÄIDISTÄ LAPSEEN



tartuntojen etsintä
äidin ART
lapsen ART
synnytystapa
ei imetystä

Tartunnan riskitekijät

- Virusmäärä
- CD4-solujen määrä (riski 3x, jos $CD4 < 0.40$
(Stratton et al JAIDS 1999;20, Newell et al AIDS 1996;10)
- Gynekologiset infektiot
- Synnytys ennen 34 raskausviikkoa
(Newell et al AIDS 1996;10, Mandelprot et al Am J Obstet Gynaecol 1996;175)

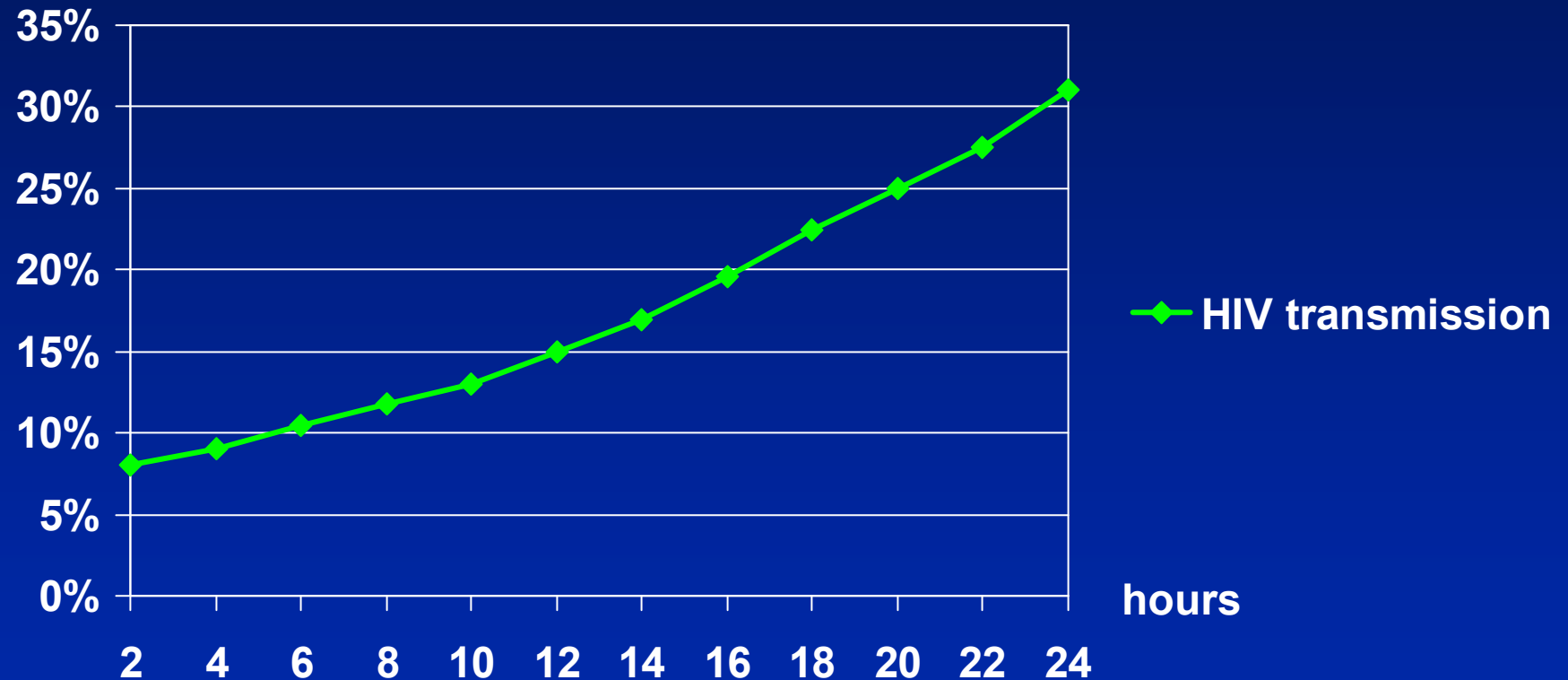
Synnytykseen liittyvät tekijät

- Pyritään välttämään äidin ja lapsen verikontaktia
- Ei puhkaista kalvoja
- Synnytyksen viivyttelämätön induktio, jos synnytys käynnistyy kalvojen puhkeamisella (Beckerman NEJM 1999;341)
- Ei kohdunsisäistä KTG-rekisteröintiä
- Ei mikroverinäytteitä
- Pyritään välttämään episiotomiaa

Mofenson NEJM 1999;341, Mandelbrot Am J Obstet Gynecol 1996;175, Shapiro Obstet Gynecol 1999;94

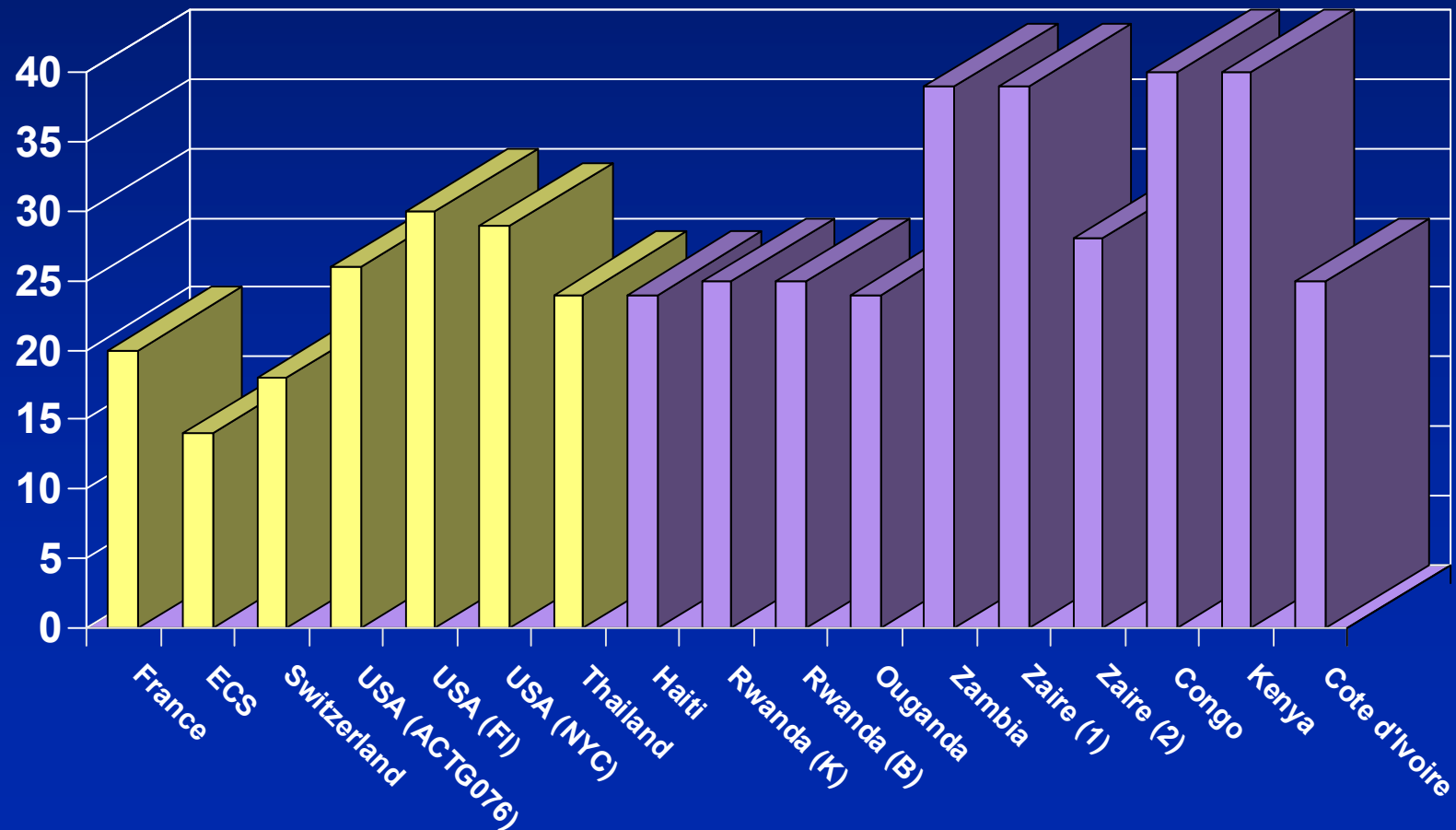
Labor/Obstetrical Factors: Duration of Ruptured Membranes a meta-analysis from 15 studies

% Transmission

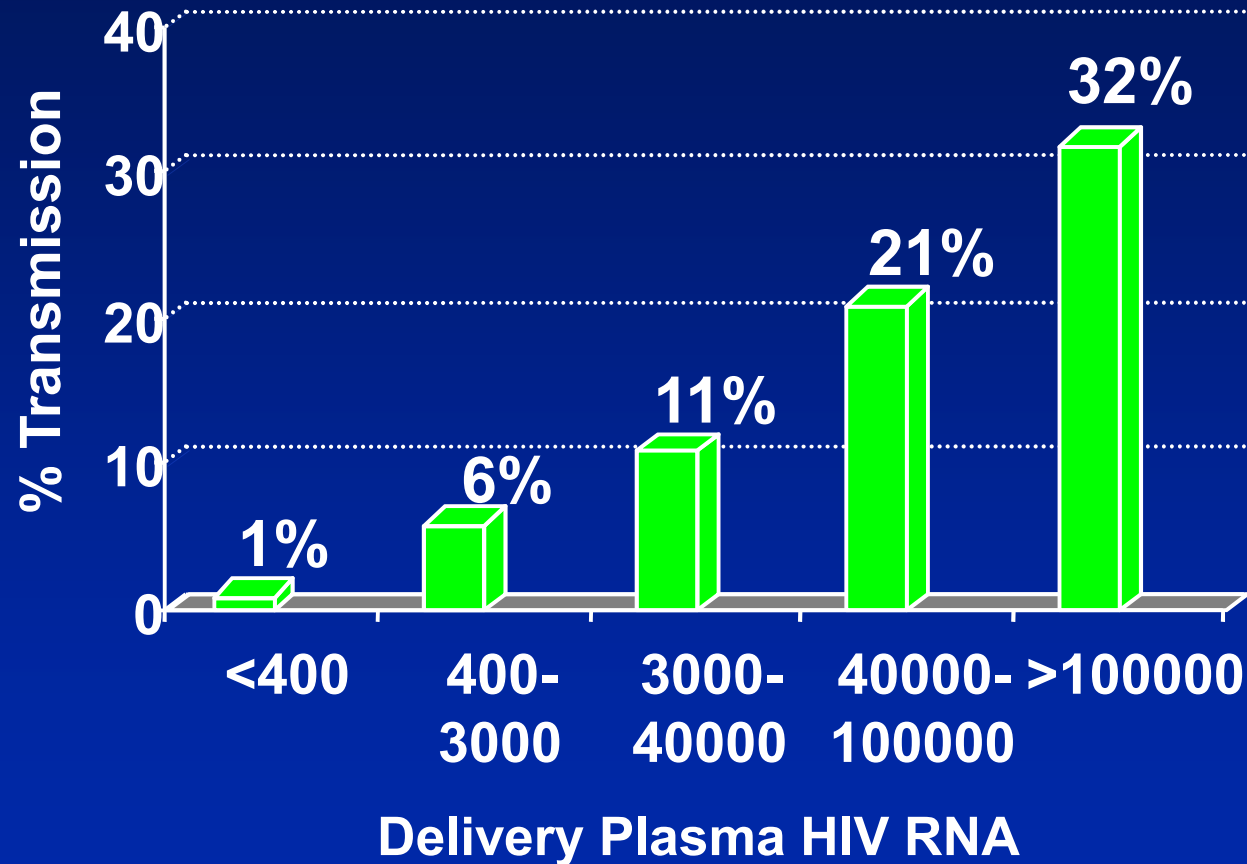


The International perinatal HIV Group. AIDS 2001;15:357-368

Äiti-lapsi tartunnat: Ei interventiota



Virusmäärän vaikutus ilman lääkkeitä



*Blattner W. XIII AIDS Conf, July 2000, Durban S Africa (LBO4)
WITS study, 1990-1999*

ARV vähentää vertikaalista tartuntaa, vaikka virusmäärä olisi matala

- **Meta-analyysi 7 eurooppalaisesta kohortista :**
 - 1202 äitiä, joilla VL <1000 synnytyksessä
 - 44 vertikaalista tartuntaa
 - ARV : **1%** (8/134; 95%CI 0.4-1.9%)
 - Ei ARV : **9.8%** (36/368; 95%CI 7-13.4%) p<0.001

Ioannidis et al JID 2001;183

ARV ja vertikaalisen tartunnan riski

- PACTG 076 (Connor et al NEJM 1994;331)
 - AZT 8,3% vs placebo 25,5%
- WITS (Cooper et al JAIDS 2002;29)
 - AZT monoterapia 10,4%
 - 2 NRTI+PI 1,2%

PACTG 367 (Shapiro et al CROI 2004)

- ei ARV 18,5%
- AZT monoterapia 5,1%
- 2 NRTI+PI 1,3%
- HIVNh <1000 0,7%

Tartunnat, kun äidin HIVN_h <50 kopiota / ml

- UK: 3/2117 (0,1%) (Townsend et al AIDS 2008;22)
- ANRS : 5 /1338 (0,4%) (Warszawski et al AIDS 2008;22)
- ANRS tapaus-verrokki 19-60
- Tapauksilla harvemmin ARV hedelmöityshetkellä 16 vs 45%)
- kontrolleilla merkittävästi matalampi virusmäärä raskausviikoilla 14, 28 ja 32

Tubiana et al CID 2010;50

Äidin lääkitys raskauden aikana



1. Äidin lääkitys ennen raskautta

- Fertiili-ikäisen naisen lääkitys kannattaa aina suunnitella ottaen huomioon mahdollinen raskaus
- EFV vain erityistapauksissa



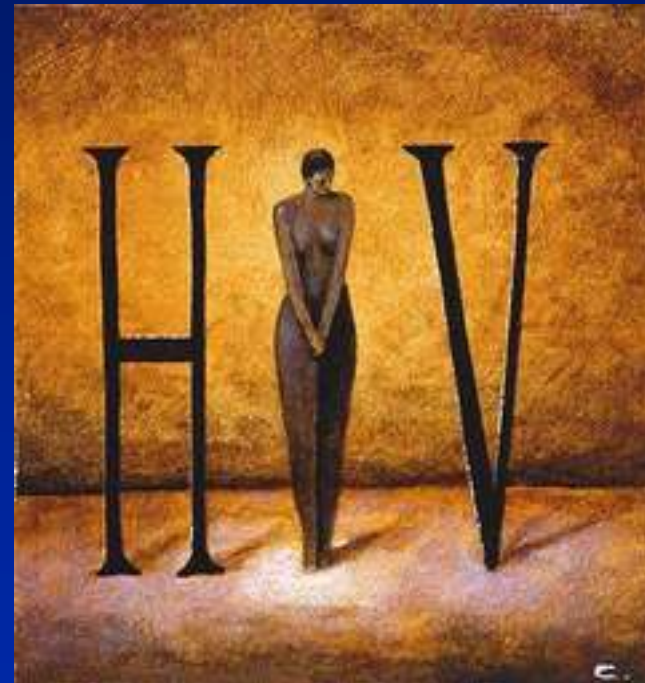
1. Äidillä ARV-hoito raskauden alkaessa

- Raskaus todetaan 1. trimesterissä:
 - Täyttä varmuutta ARV-hoidon vaarattomuudesta sikiölle ei ole
 - Ei suositella lääkityksen tauottamista 1. trimesterin ajaksi
 - Lääkityksen tauotus 1. trimesterissä lisäsi tartuntoja 1,3%-4,9%

Galli et al CID 2009;48

2. Äiti lääkkeettömässä seurannassa raskauden alkaessa

- ARV-hoito lapsen indikaatiolla 2. trimesterin alussa
- Lääkityksen jatko synnytyksen jälkeen?



3. HIV-positiivisuus todetaan raskauden aikana

- Kriisitilanne
- Äidin primaaritaudin yhteydessä tartunnan riski on huomattava (VL hyvin korkea)
- HIV-infektioituneen äidin peruskartoitus ja – tiedotus
- Lääkkeenaloitus nopeassa tahdissa
- Mahdollisten opportunistitautien hoito ja ehkäisy

OPPORTUNISTI-INFEKTIOIDEN EHKÄISY

- PCP:n profylaksi sulfa-trimetopriimilla
- Toissijaisena dapsoni
- 1. trimesterissä vaihtoehtona inhaloitava pentamidiini
- Toxoplasman profylaksina sulfa-trimetopriimi, pyrimetamiinia ei pääsääntöisesti suositella
- MAC: etambutoli ja atsitromysiini suositeltavimmat

4. Ei lääkitystä raskauden aikana

- Äiti tulee synnytyksen käynnistyttyä:
- AZT-infuusio
- Kerta-annos nevirapiini
- PI-pohjainen lääkitys kahden viikon ajan synnytyksen jälkeen nevirapiiniresistenssin ehkäisemiseksi

HIV-lääkkeet

- **Käänteiskopioijan estäjät**

- Nukleosidianalogit:

- tsidovudiini /AZT
- lamivudiini /3TC
- didanosini /ddI
- stavudiini /d4T
- abakaviiri /ABC
- emtrisitabiini /FTC
- tenofoviiri /TDF

- Non-nukleosidit:

- nevirapiini /NVP
- efavirentsi /EFV
- etraviriini /ETV

- **Proteaasin estäjät (PI)**

- sakinaviiri /SQV
- ritonaviiri /RTV
- indinaviiri /IDV
- lopinaviiri /LPV
- fosamprenaviiri /fAPV
- atazanaviiri /ATV
- tipranaviiri /TPV
- darunaviiri /DRV

- **Fuusion estäjät**

- enfuvirtidi, T20

- **Integraasin estäjät**

- raltegraviiri

- **CCR5 –agonistit**

- maraviroki

APRegistry

- Tarkoituksena seurata ARV:n teratogeenisyyttä
- Vain prospektiivisesti ilmoitetut raskaudet mukana rekisterissä
- Kerää myös tapausselostuksia todetuista synnynnäisistä epämuodostumista rekisterin lisäksi

Tsidovudiini ja lamivudiini= Combivir

- AZT:stä eniten kokemusta ja näyttöä vertikaalisen tartunnan estossa
- Läpäisee istukan erittäin hyvin
- Yleensä hyvin siedetty
- Ei näyttöä teratogeenisyydestä
- Ei muutosta farmakokinetiikassa, annoksia ei tarvitse muuttaa

Vaihtoehtoiset NRTI:t

- Jos tsidovudiini ei sovi / resistenssi:
- Abakaviiri+lamivudiini (Kivexa)
vaihtoehtoinen HLAB5701-negatiiviselle
- Tenofoviiri+lamivudiini ensisijainen
HBV-kantajalle
- Eläinkokeissa tenofoviiriin liitetty sikiön
kasvun hidastumista ja luuston
haurautta

Nevirapiini

- Nopea virusmäärän lasku
- Menee hyvin istukan läpi
- Aiemmin aloitettuna voi hyvin jatkaa
- Maksasivuvaikutusten suuren riskin takia aloitus vain jos $CD4 < 0.250$
- Matala resistenssikynnys
- Ei lisätehoa PI-pohjaisen lääkityksen lisänä
- Hätätilassa, jos HIV-positiivisuus paljastuu juuri ennen synnytystä (kerta-annos NVP)

Lopinaviiri

- DHHS: ensisijainen lääkitys
- Varsin paljon kokemusta raskauden aikaisesta käytöstä
- Menee istukan läpi välttävästi
- Raskaana oleville aina kaksi kertaa vrk:ssa
- 2.-3. trimesterissä plasma-pitoisuudet laskevat (Manavi et al AIDS 2007;21, Stek et al AIDS 2006;20, Best et al JAIDS 2010;54)
- Raskauden lopussa annoksen nosto ad 3x2?

Atazanaviiri

- Kerran vrk:ssa
- Menee istukan läpi huonosti
- AUC laskee loppuraskaudessa, tavallinen annos kuitenkin riittävä
- Vastasyntyneillä ei lisääntyvästi hyperbilirubinemiaa

Ripamonti et al Lancet 2007;21, Marx et al ICAAC 2010 , Hardy et al 1st HIV&Women 2011

Sakinaviiri

- Menee istukan läpi huonosti
- Kahdesti vrk:ssa
- Yleensä hyvin siedetty
- Ei merkittävää muutosta pitoisuuksissa raskauden aikana (Burger et al CROI 2007, Acosta et al Antimicrob Agents chemother 2004)
- QT-ajan piteneminen ?

Äidin lääkityksen valinta 1

- Äiti jatkaa käytössä olevaa lääkitystään
- Jos se ei sisällä tsidovudiinia, se lisätään / vaihdetaan ainakin viimeisen kuukauden ajaksi



Äidin lääkityksen valinta 2

- Jos lääkitys aloitetaan raskauden aikana, valitaan Combivir+ Kaletra / Invirase+Norvir / Reyataz+Norvir
- B-hepatiitin kantajalle Combivirin tilalle Truvada

Seuranta raskauden aikana

- Virusmäärä kuukausittain, kunnes <20
- Tämän jälkeen 2 kk:n välein
- Virusmäärä 34-36 viikolla synnytystavan arvioimiseksi



Lääkkeisiin liittyvät merkittävät haittavaikutukset 1

- Tsidovudiini aiheuttaa aina makrosytoosin (ei siis viittaa alkoholin käyttöön)
- Tsidovudiini aiheuttaa usein anemiasia
- Kaikki NRTI:t voivat aiheuttaa laktaattiasidoosia

Lääkkeisiin liittyvät merkittävät haittavaikutukset 2

- Lopinaviiri, sakinaviiri ja atatsanaviiri voivat aiheuttaa maksa-arvojen nousua
- Atatsanaviiri nostaa bilirubiinia
- Lopinaviiri voi nostaa triglyseridejä jopa pankreatiittia aiheuttavalle tasolle

Lääkkeisiin liittyviä haittoja 3

- Mahdollisesti lisääntynyt gestatiiodiabeteksen riski (Justman et al AIDS 2003;32, Gonzalez-Tome et al CROI 2005)
- Suositellaan sokerirasitusta
- Epäilty PI:n lisäävän ennenaikaisen synnytyksen riskiä 2-4-kertaiseksi (ECS & Swiss Cohort AIDS 2000;14, Townsend et al AIDS 2007;21, Martin et al JID 2007;196, Cotter et al JID 2006;193)

Ennenaikainen synnytys

- Pitkälle edennyt HIV-infektio lisää ennenaikaisen synnytyksen riskiä
(Newell et al AIDS 1999;10, Stratton et al JAIDS 1999;20)
- Meta-analyysissä ei lisääntynyt ennenaikaisuutta
(Tuomala et al JAIDS 2005;38)
- 777 raskauden aineistossa raskauden aikaiseen PI:n käyttöön ei liittynyt ennenaikaisuutta
(Patel et al JID 2010;201)

Lapsivesipunktio yms

- pre-HAART ajalla lapsivesipunktioon liittyi n 2-4ertainen transmissioriski
- HAART-aikakaudella riski ei vaikuta lisääntyneeltä (159 raportoitua tmp)
- Istukkabiopsiaan saattaa liittyä suurempi tartuntariski
- Lääkityksen aloitus ennen tmp:tä

Mandelprot et al Am J Obstet Gynecol 2009;200, Coll et al Am J Obstet Gynecol 2006;194, Somigliana et al Am J Obstet Gynecol 2005;193

Synnytystapa

- Jos äidillä ARV ja matala virusmäärä (<200 kopiota / ml), synnytystapa määräytyy obstetrisin perustein
- HIV / HCV kuten vain HIV
- Ranskassa sektioraja 500 kopiota / ml
- UK:ssa sektioraja 50 kopiota / ml
- USA:ssa sektioraja 1000 kopiota / ml
- Sektiota suositellaan raskausviikolle 38 (ACOG Obstet Gynecol 2003;10)

Effect of C-section on MTCT transmission n=2895

Shapiro D, et al. #99 CROI 2004

No difference between delivery modes in women receiving HAART

	ECS	Vaginal delivery or emergency C-section
HIV-1 RNA > 1000 copies/mL		
Single drug	1.8%	7.4% p=0.03
Multi-drug HAART	2.3%	1.8%
HIV-1 RNA < 1000 copies/mL		
Single drug	1.8%	4.3% p=0.04
Multi-drug HAART	0.8%	0.5%

Lääkitys synnytyksen aikana

- Peroraaliset lääkkeet normaalin aikataulun mukaan
- Synnytyksen käynnistyttyä AZT-infuusio 2mg/kg tunnin ajan, sitten 1 mg/kg/h koko synnytyksen ajan napanuoran katkaisuun asti
- Elektiivisen sektion yhteydessä AZT-infuusio aloitetaan 4 h ennen sektiota ja jatketaan napanuoran katkaisuun asti

Synnytyksen jälkeinen verenvuoto

- Metyyliergometriiniä ei tulisi käyttää synnytyksen jälkeisen kohdun atonian / verenvuodon hoitoon PI:tä käyttävillä naisilla
- ritonaviiri suurentaa vaikutuksen moninkertaiseksi (CYP3A4)
- Suositeltavia prostaglandiini-johdokset, misoprostoli tai oksitosiini

HYÖDYLLISIÄ OSOITTEITA

- www.aidsinfo.nih.gov
- www.bhiva.org
- www.rav.nu
- www.apregistry.com
- www.arvosta.fi





