



Рекомендации для ВИЧ и беременности: дилеммы с точки зрения акушера-гинеколога

Керолайн Аеби-Попп, MD MSc

Консультант, акушер-гинеколог

Отделение инфекционных заболеваний

Университетской больницы, Берн

Швейцария

mail@aebi-popp.com



Конфликта интересов нет

Где находится Швейцария?

Швейцария – маленькая страна, известна своим сыром и шоколадом



Структура презентации

Дилемма 1: Когда начинать

Дилемма 2: Что начинать

Дилемма 3: Инвазивные манипуляции, амниоцентез

Дилемма 4: Разрыв плодных оболочек (РПО)

Дилемма 5: Манипуляции в ходе вагинальных родов

Дилемма 6: Грудное вскармливание, приверженность

Упомянутые Рекомендации:

Европа: Рекомендации BHIVA (Британская Ассоциация ВИЧ) за 2018 и EACS (Европейское клиническое общество СПИДа) за 2017

США: Рекомендации по применению антиретровирусных препаратов у беременных с ВИЧ-инфекцией и мероприятия по снижению перинатальной передачи ВИЧ в США, ноябрь 2017

Канада: Клинические практические рекомендации SOGC за 2014



Клинический случай: Анна

Характеристика

- Женщина, 33 года, обратилась в клинику дородовой помощи в Берне

Анамнез

- Мигрантка из Кении
- В анамнезе - сексуальное насилие
- Три года назад в стране ее проживания проведено кесарево сечение на 28 неделе гестации, ребенок не выжил
- На данный момент: беременность 9 недель, жалуется на тошноту и рвоту
- Ее партнер из страны уехал

ВИЧ+

• **CD4 380/мм³**

• **ВН 36 000 копий/мл**

• **ВГС+**

• **HbsAg негативна**

Количество родов среди женщин, живущих с ВИЧ, в Европейском регионе в год



Приблизительно 7 500 родов среди ВИЧ+ женщин в ЕС в год

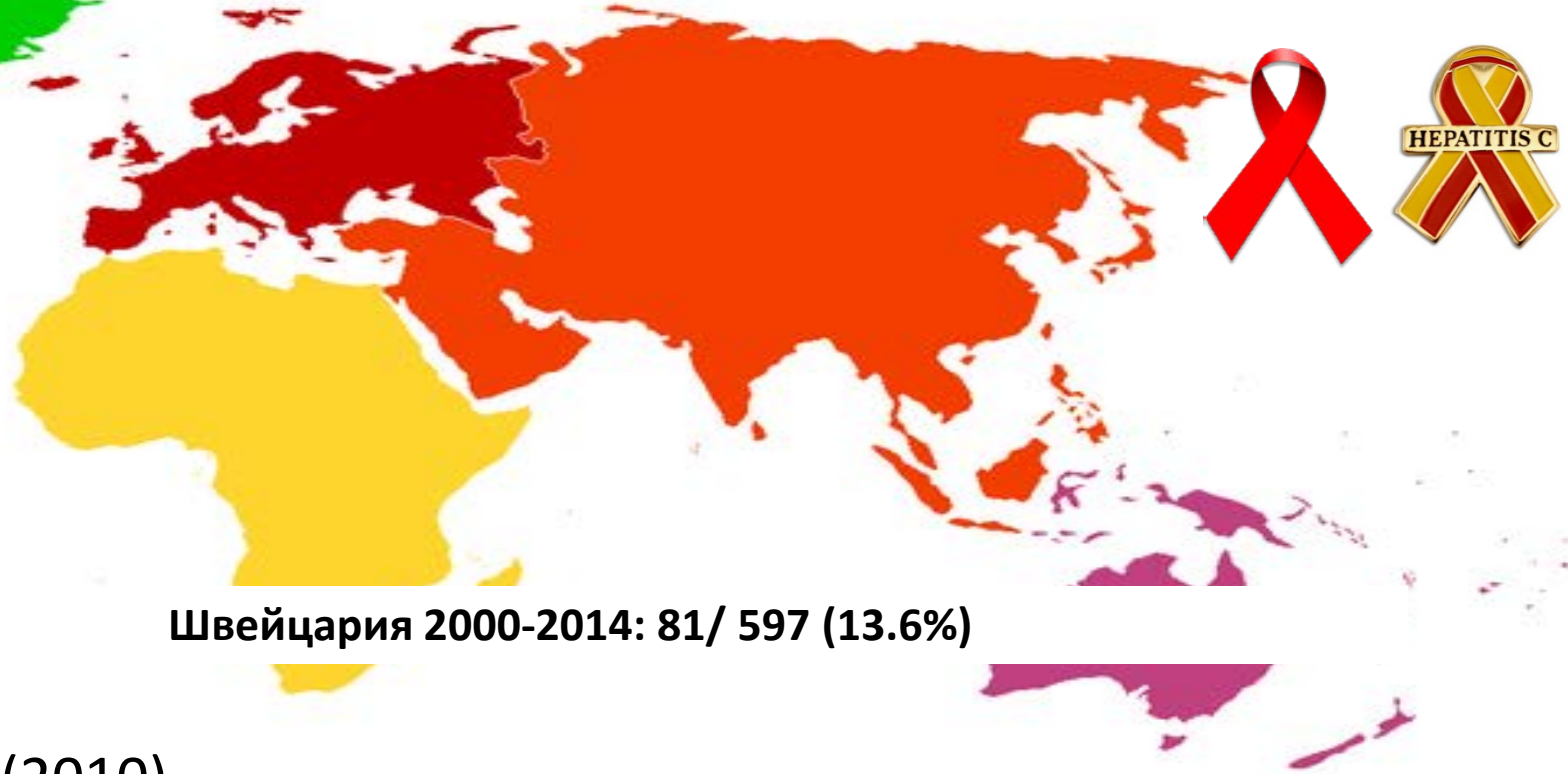


**>27 000 родов в год
В данном регионе**

<100	Армения, Албания, Болгария, Грузия, Литва, Латвия, Сербия, Словакия
<200	Эстония, Кыргызстан
<200 to <500	Азербайджан, Молдова
<500	Беларусь, Таджикистан
<500 to <1000	Узбекистан
≈3 500	Украина
≈16 000	Российская Федерация

Серопревалентность ВГС среди беременных с ВИЧ

- 1,5% Нигерия (2006-2011)
- 1% Кот-д'Ивуар (1998)
- 2,1% Уганда/Руанда (2007)
- 2% Великобритания (2013)
- 2,9% Таиланд (1997-1999)
- 4,8% Буркина-Фасо (2006)
- 32% Украина (2008-2012)
- 50% Санкт-Петербург, Россия (2010)



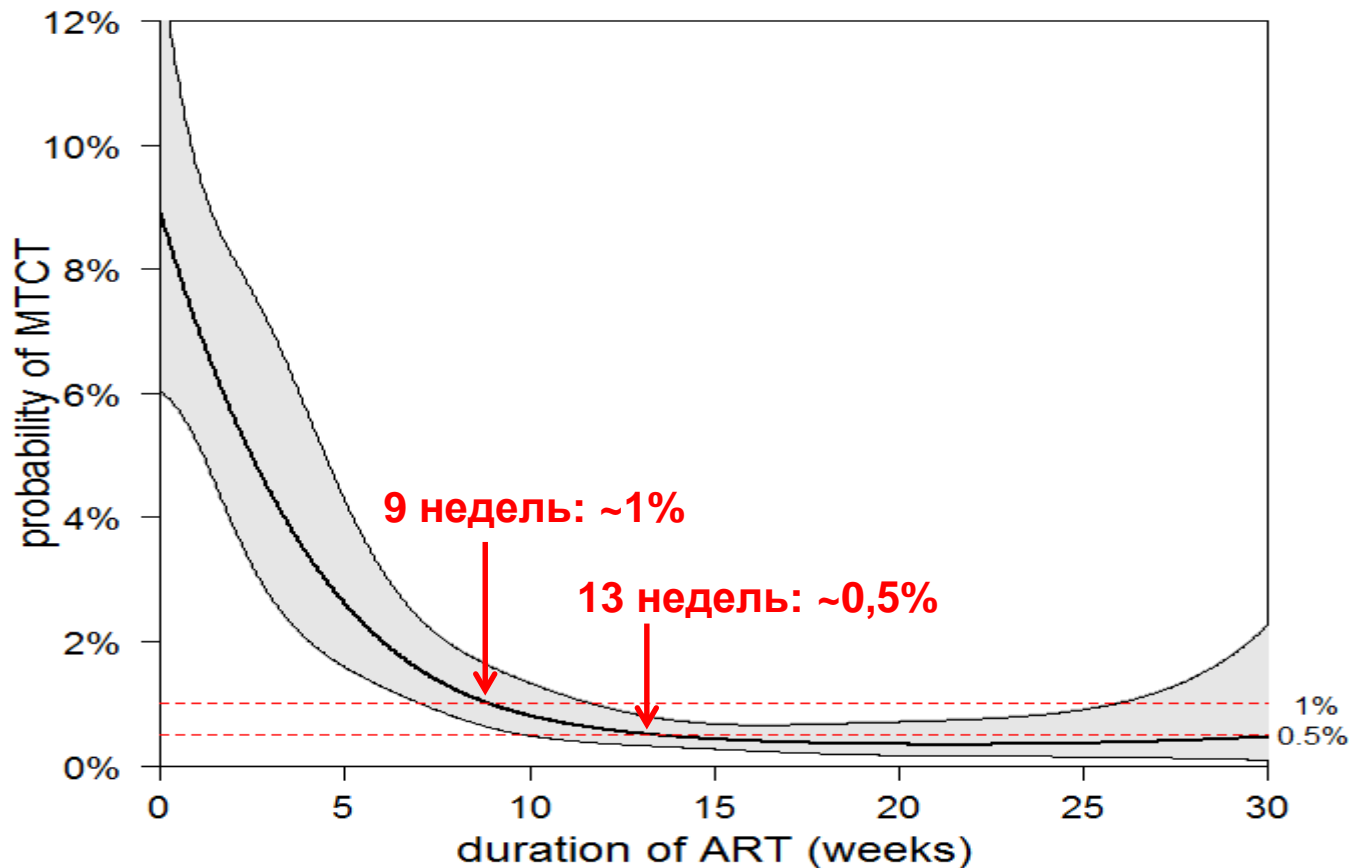
Назначили бы вы ей лечение ВИЧ уже сейчас (беременность 9 недель) ?

1. Да

2. Нет

Данные Великобритании и Ирландии: вероятность ПМР по длительности приема кАРТ

Нескорректированная модель включает в себя 6507 женщин, начавших кАРТ во время беременности, 2000-2011



Вероятность ПМР резко снижается в первые 9 недель на кАРТ

Затем снижение не такое стремительное, выравнивание идет на уровне приблизительно 0,5% после 13 недель

Дилемма 1: Когда начинать кАРТ

- Немедленно (EACS), после 1-го триместра, не позже 24 недель (BHIVA)

Начинать, как только появляется возможность. Обсудить возможность отложить начало терапии до второго триместра в случае тошноты/рвоты. Начинать немедленно, если ВН >100 000 копий/мл (BHIVA)

- АРТ следует начинать сразу после постановки диагноза ВИЧ-инфекции, не дожидаясь результатов теста резистентности (США)

Детерминанты вероятной супрессии ВН ВИЧ:

исходная вирусная нагрузка, время до достижения этой цели (напр., преждевременные роды в анамнезе)

Клинический случай: Анна



Какую антиретровирусную терапию вы бы
начали?

С чего начать: США

Рабочая группа службы общественного здравоохранения: АРВ-препараты для ВИЧ+ беременных; редакция 2017 г.

Предпочтительные	Альтернатива	Не рекомендованы или недостаточно данных
НИОТы		
Абакавир/ламивудин TDF/ FTC или 3TC	Зидовудин/ Ламивудин	Диданозин Ставудин TAF/FTC
ННИОТы		
	Эфавиренц Рилпивирин	Этравирин Невирапин
Ингибиторы протеазы		
Атазанавир/р Дарунавир/р	Лопинавир/р	Нельфинавир Типранавир/р Фосампренавир/р
Другие		
Ралтегравир	Долутегравир	Энфувиртид Маравирок Элвитегравир/с/TDF/FTC или TAF/FTC

С чего начать: Европа

Рекомендации Европейского клинического общества СПИДа (EACS) за 2017 г.

SCENARIO

- Так же как и для не беременных, EFV – подходящая альтернатива
- Если принимает RAL, DTG, RPV или DRV/r, можно продолжить, если EVG/c, подумать о мониторинге ВН и терапевтическом лекарственном мониторинге
- Из ИП/r предпочтение отдавать ATZ/r, TAF/cobі не рекомендован
- Выявлена на поздних сроках: добавить INSTI
- Если ВН>50 к/мл, добавить зидовудин в/в

1. Maintain ART, unless taking some contraindicated regimen during pregnancy (ddl + d4T, triple NRTI combinations)	
2. Maintain ART, unless taking some contraindicated regimen during pregnancy (ddl + d4T, triple NRTI combinations)	
3. Starting ART as soon as possible is highly recommended	НОВОЕ!
4. Start ART immediately and consider INSTI as the preferred choice to obtain rapid HIV-VL decline and to ensure the HIV-VL is undetectable by the time of delivery	
5. Perform resistance testing and consider changing to or adding INSTI if not on this class to obtain rapid HIV-VL decline	
Same as non-pregnant	НОВОЕ!
If on RAL, DTG, RPV or DRV/r: could be continued. Women on EVG/c need to be informed that more monitoring of HIV-VL and drug levels may be necessary during pregnancy	НОВОЕ!
Among PI/r, prefer ATV/r	
EFV is a suitable alternative for pregnant persons needing to start treatment. It can be continued if already started before pregnancy	
NVP not to be initiated, but continuation is possible if started before pregnancy	НОВОЕ!
Limited experience with TAF and COBI in pregnancy: not recommended in initial regimen	
ddl + d4T, triple NRTI combinations	
Only if HIV-VL > 50 copies/mL at week 34-36	
Not recommended	
Only if HIV-VL > 50 copies/mL at week 34-36	НОВОЕ!
We advise against breastfeeding. In case a woman insists on breastfeeding, we recommend follow-up with increased clinical and virological monitoring of both the mother and the infant	

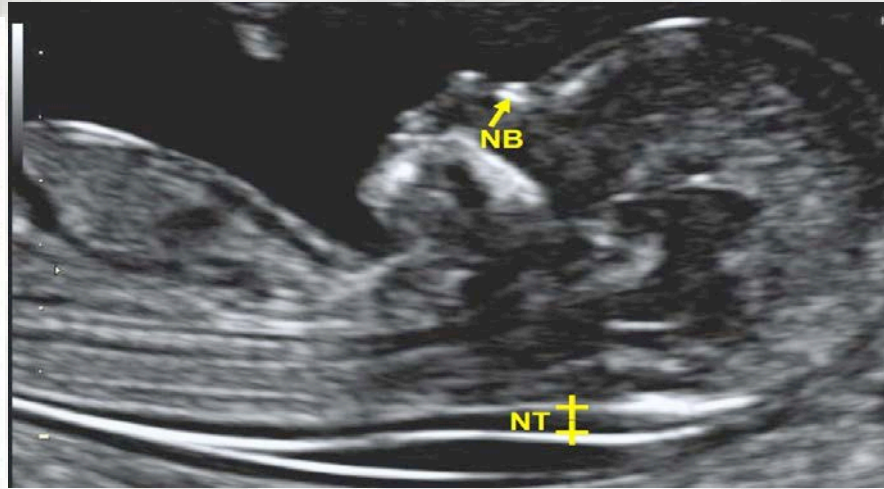
Дилемма 2: С чего начать

- Комбинация двух нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы (абакавир/ламивудин или тенофовира дизопроксил фумарат/эмтрицитабин или ламивудин)
- ПЛЮС ингибитор протеазы, бустерированный ритонавиром (атазанавир/ритонавир или дарунавир/ритонавир), или ингибитор переноса интегразы (ралтегравир)

Недостаточно данных о влиянии в 1-ом триместре: кобицистат, долутегравир, элвитегравир, тенофовира алафенамид, маравирок, этравирин

http://www.apregistry.com/forms/interim_report.pdf

Анна



Риск: 1:10

- Анна начала прием АРТ в 10 недель: тенофовира дизопроксил фумарат с эмтрицитабином и дарунавиром/ритонавиром
- Комбинированный скрининговый тест показывает повышенный риск по трисомии 21 в 12+4 недели гестации (1:10)

Разрешите ли проводить амниоцентез?

Амниоцентез в эру кАРТ

Итальянское исследование



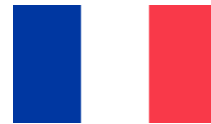
- 2065 беременных, у 113 (5,5%) - инвазивные антенатальные тесты, 2001-2015: отсутствие передачи ВИЧ у тех, кто на кАРТ

Великобритания/ Ирландия HSHPC



- 27 (1%) родов после инвазивных пренатальных манипуляций, 2012-2016: ПМР нет

Французское исследование



- 166 инвазивных тестов, 25% случаев передачи у нелеченных и 6% при монотерапии AZT, у 81 женщины на кАРТ МПР нет, 1985-2006

Дилемма 3: Скрининг на анеуплоидии, и инвазивные манипуляции

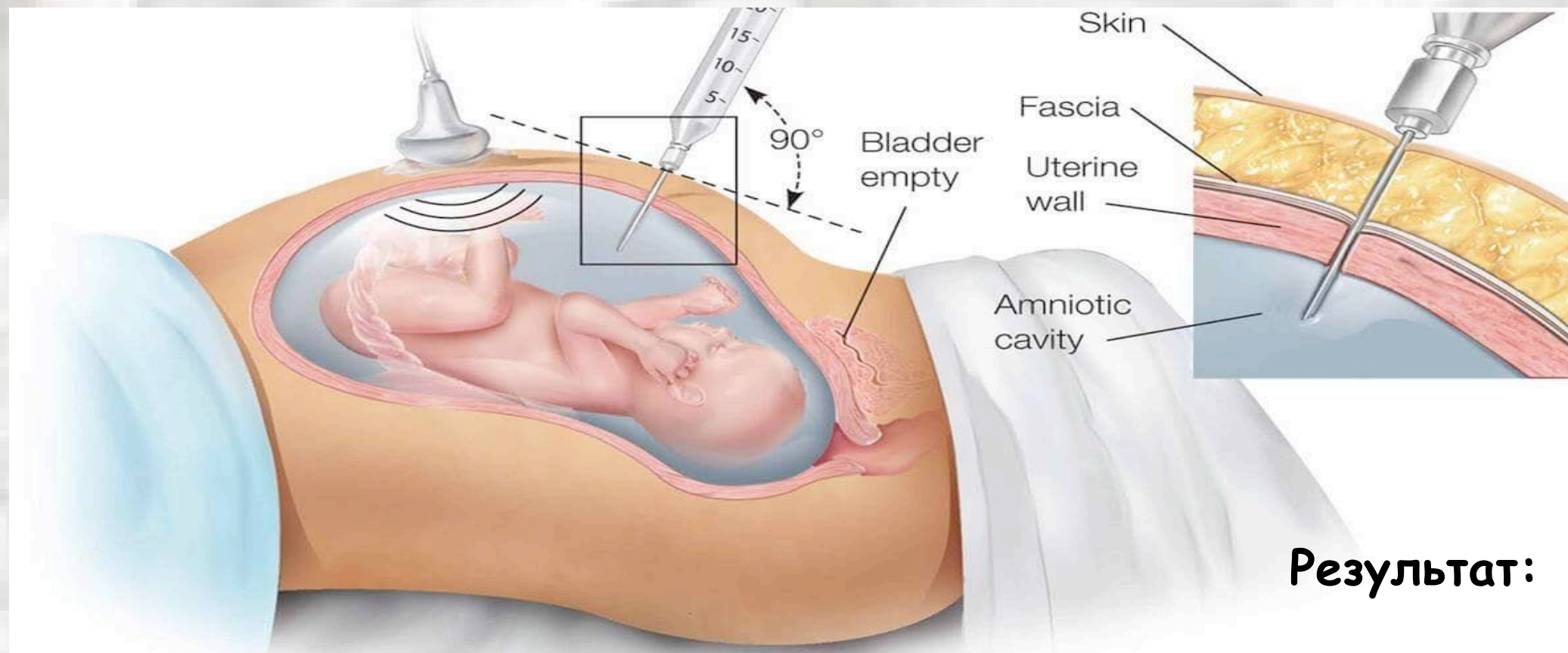
- Скрининг (11-13+6 недель гестации):
толщина воротникового пространства, бета ХГч и РАРР-А (кровь)
- Амниоцентез: ВН должна быть < 50 копий/мл (ВНІVA, США)
- Если $ВН > 50$ копий/мл: - включить в схему ралтегравир и давать невирапин за 2-4 часа до манипуляции (ВНІVA)
- консультация у эксперта (США)

Неинвазивный пренатальный тест (НИПТ): тест материнской крови на хромосомные аномалии плода (нет риска ПМР)

Анна

Амниоцентез в 16 недель

ВН < 50 копий/мл (6 недель на АРТ)



Результат:

46 XY

Клинический случай: Анна утверждает, что не планирует кормить грудью из-за страха передачи ВИЧ.

Но спрашивает вас, может ли она рожать через естественные родовые пути:

1. Да, если ребенок доношен, ВН полностью супрессирована
2. Нет, так как ранее ей делали кесарево сечение
3. Нет, так как она ВГС+
4. Не знаю.

Коинфекция с ВГС не означает обязательное кесарево сечение (BHIVA, EACS, США, Канада)

Новые Рекомендации: вагинальные роды как опция у женщин с ВИЧ

Национальные Рекомендации за 1999 - 2010 с рекомендацией вагинальных родов у женщин с неопределяемой или очень низкой вирусной нагрузкой

Год публикации национальных рекомендаций по вагинальному родоразрешению

1999	2001	2002	2004	2007	2008	2009	2010
Нидерланды	Ирландия	Франция	Молдова	Дания Литва Испания Украина	Германия/ Австрия Польша Великобритания	Норвегия Португалия Швейцария	Италия Швеция



Пороговые значения вирусной нагрузки для рекомендации вагинального родоразрешения

Германия/Австрия

Италия

Норвегия

Польша

Португалия

Испания

Швеция

Швейцария

Нидерланды

Великобритания

Франция

Ирландия

Дания

Литва

Молдова

Украина

Россия

<50

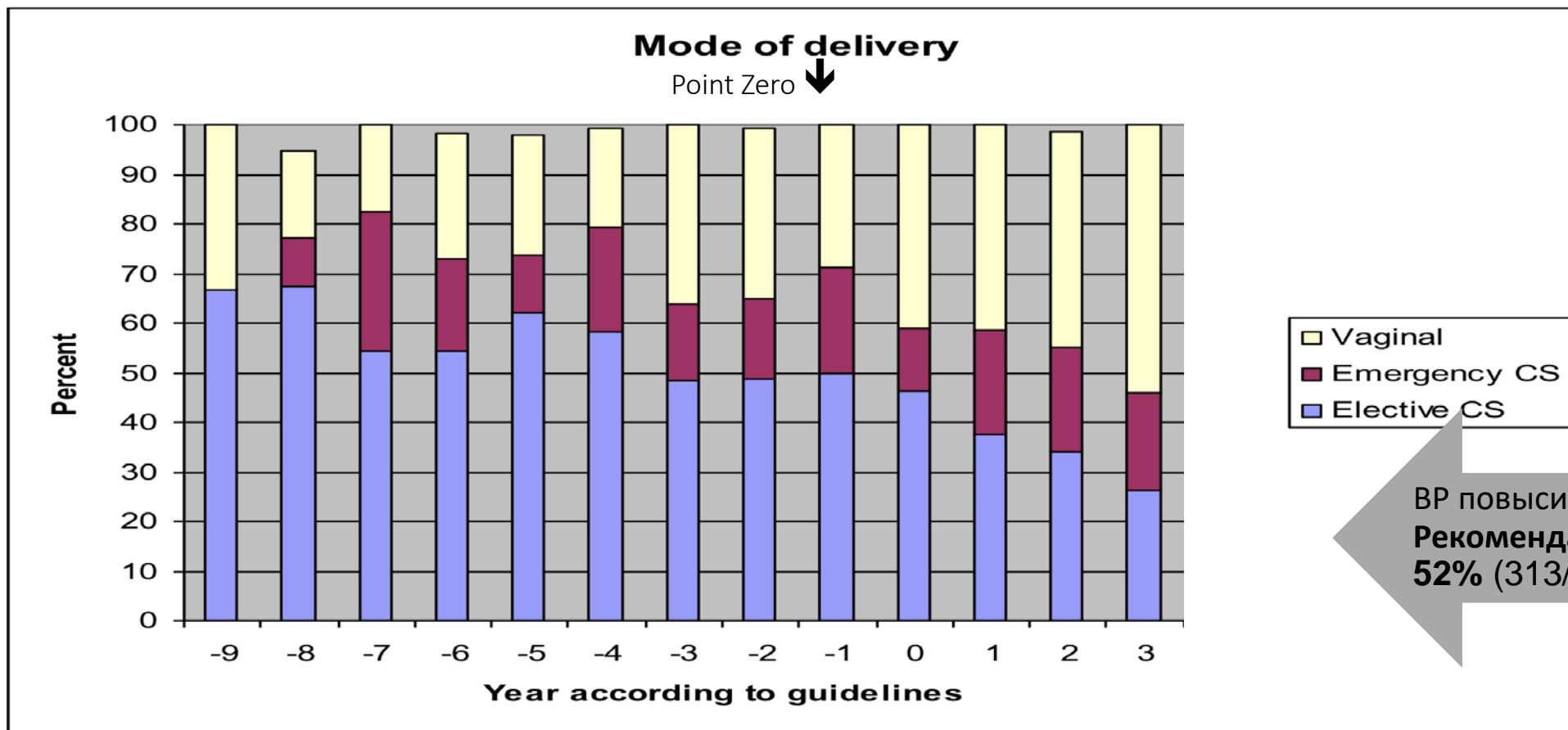
<400

<1000

РНК ВИЧ копий/мл

Aebi-Popp K. et al. EJPH 2013

Способ родоразрешения по времени до/после публикации Рекомендаций (данные по Европе)



ВР повысились с **17% до Рекомендаций**(414/2402) до **52% (313/611) после**

- **Точка ноль:** год публикации Рекомендаций, в которых рекомендуются вагинальные роды у женщин с неопределяемой вирусной нагрузкой
- n= 3013 родов из 10 стран



Звонок от Анны:
Она считает, что у нее отошли воды (РПО),
беременность 32 недели

Сказала, что последние 2 недели были вопросы с
приверженностью и был гастроэнтерит

- **ВН РНК ВИЧ = 360 копий/мл**
- **Лабораторных признаков других инфекций нет**
- **Признаков преэклампсии нет (АД в норме, протеинурии нет, печеночные пробы в норме)**

Какой план родоразрешения вы рекомендуете, если подтвердится РПО?

KEEP CALM



MY WATER JUST BROKE

Дилемма 4: Разрыв плодных оболочек (РОМ) перед родами >37 недель



- ВН > 1000 копий/мл:
добавить в/в зидовудин (ZDV) до родоразрешения (**ВНІВА, США**), добавить ZDV, если ВН>50 к/мл (**ЕАСS**), всегда добавлять ZDV в родах (**Канада**) + ургентное кесарево сечение
- ВН 50-999: рассмотреть вопрос немедленного кесарева сечения, учесть ВН, приверженность и акушерские факторы (**ВНІВА**)
- < 50 копий/мл (**ВНІВА**) или < 1000 копий (**США**)
длительность РПО не связана с ПМР, рекомендуется вагинальное родоразрешение

Дилемма 4: Преждевременный РПО < 37 недель

- Если < 34 недели: кортикостероиды в/м (созревание легких, 24 часа задержки перед индуцированием)
- Вирусологический контроль следует оптимизировать (напр., добавить ралтегравир) (EACS; BHIVA)
- Индивидуальное решение по поводу времени и способа родоразрешения: другие инфекции (пирексия)? преэклампсия?

Антибиотикопрофилактика от инфекций, вызываемых стрептококками группы В, если < 37 недель

Особые вопросы касательно преждевременных родов (< 37 недель)



- Недоношенный ребенок хуже может переносить пероральную терапию.
- Загрузка ребенка трансплацентарно материнской терапией:

Однократная доза невирапина? (WHIVA - да, EACS ,США + Канада - нет)

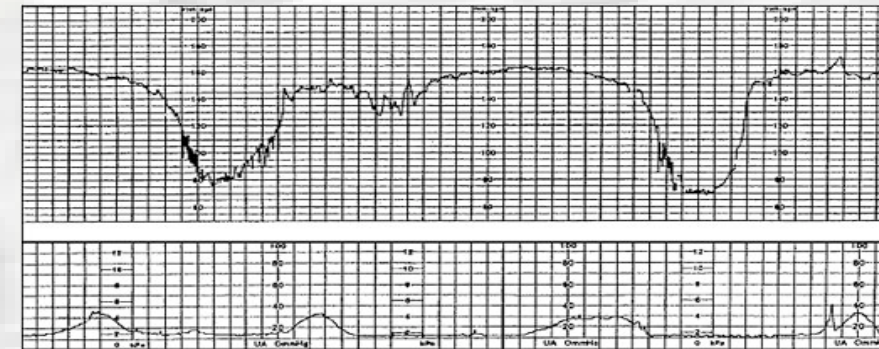
Зидовудин в/в? (EACS, WHIVA, США, Канада)

Анна



- РПО НЕ ПОДТВЕРДИЛСЯ в 32 недели, но пациентка госпитализирована
- ВН < 50 копий/мл (34 недели)
- 35+2 недели: быстрое нарастание родовой деятельности

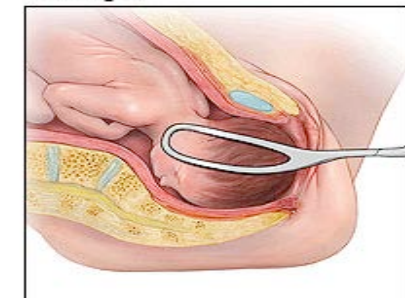
- Полное раскрытие шейки матки, головка плода + 2
- **Патология КТГ** с поздними децелерациями, что свидетельствует о дистрессе плода



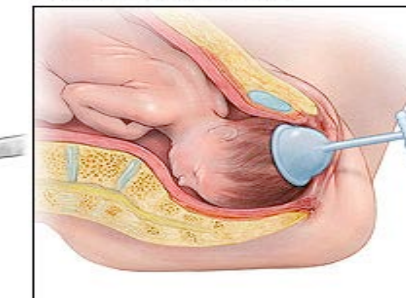
Эпизиотомия?

Щипцы или вакуум-экстракция?

Forceps

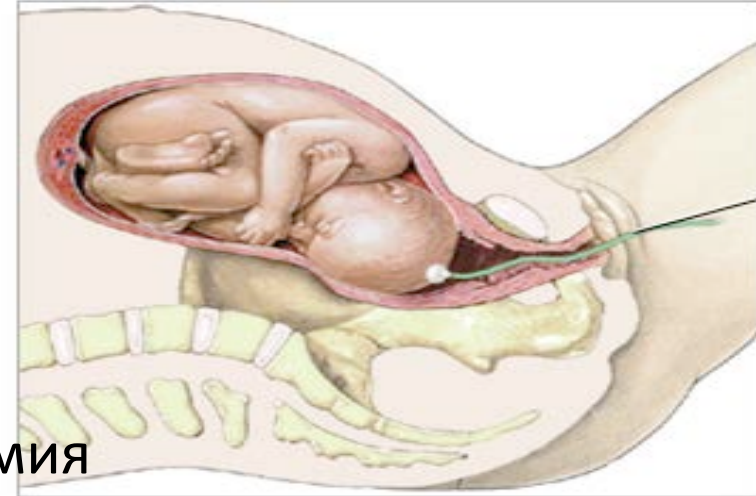


Vacuum extraction



Дилемма 5: Вагинальное родоразрешение Риск передачи ВИЧ от матери к ребенку?

Манипуляции: амниотомия, электроды на головку плода
забор крови, инструментальное родоразрешение, эпизиотомия



Internal fetal monitoring

Если ВН полностью супрессирована, все эти манипуляции обычно не ассоциируются с повышением ПМР (ВНІВА)

Если ВН определяется, по возможности, избегать РПО, установки электродов на головку плода для фетального мониторинга и хирургического родоразрешения (США)

Если рекомендовано вагинальное родоразрешение, следуйте тем же рекомендациям, что и для ВИЧ-отрицательных женщин

Анна



После наложения щипцов родился мальчик
2600 г, Апгар 8-8-9 рН пуповинной крови 7,18

- Анна хочет кормить грудью, она отказывается принимать каберголин в таблетках (ее мать может узнать о ее ВИЧ-статусе, она считает, что это лучший способ вскармливания...)

Что бы вы сделали, если бы Анна настаивала на грудном вскармливании?

1. Информировать начальство о ее решении
2. Объяснить ей, что даже в случае неопределяемой ВН существует риск передачи ВИЧ через грудное молоко
3. Если она настаивает, порекомендовать, что это должно быть эксклюзивное вскармливание и не более 6 месяцев
4. Порекомендовать длительную профилактику для ребенка
5. Посоветовать варианты, как можно объяснить окружению факт кормления из бутылочки

Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect

Lancet 2016; 387: 475–90

Cesar G Victora, Rajiv Bahl, Aluísio J D Barros, Giovanny V A França, Susan Horton, Julia Krusevec, Simon Murch, Mari Jeeva Sankar, Neff Walker, Nigel C Rollins, for The Lancet Breastfeeding Series Group*

	Страны с низкими и средними доходами	Страны с высокими доходами
Смертность Эксклюзивное ГрВс в сравнении с не-ГрВс Произвольное ГрВс Отсутствии ГрВс	Сильное действие ↓88% ↓50% ↑x3-4 раза	↓СВДС 36% (CI 19-49) ↓НЭК 58% (CI 4-82)
Острая заболеваемость	Диарея ↓ 50%, ИДП ↓ 33%	↓Отит <2лет
Хронические болезни	Предполож. влияние на ожирение и сахарный диабет	
IQ	'Стабильный положительный эффект'	
Нет защиты от аллергии, экземы, астмы		

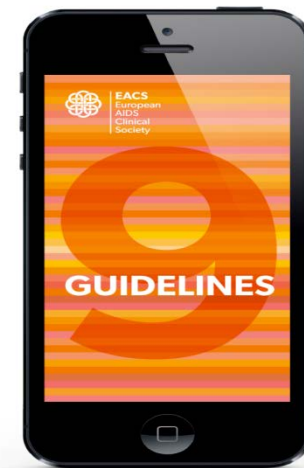
Анна прочитала Рекомендации EACS за 2017 г.:

Мы не рекомендуем грудное вскармливание.

В случае когда женщина настаивает на грудном вскармливании, мы рекомендуем наблюдать ее и проводить более тщательный клинический и вирусологический мониторинг как ее самой, так и ребенка.

Что это значит?

Как часто проводить мониторинг? Каждый месяц, каждую неделю....?



Приверженность после родов: “Все, что им нужно - ребенок”

- Плохой сон или отсутствие
- Нарушения настроения
- Депрессия

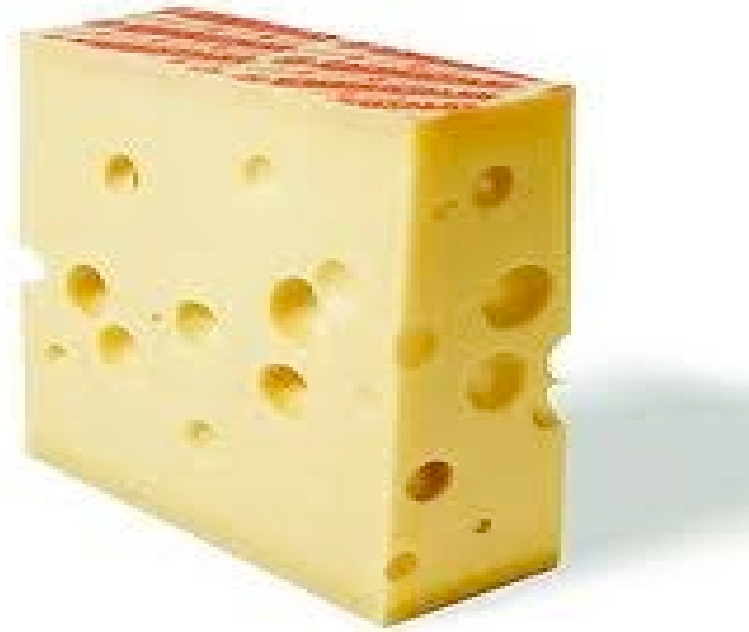


- **Великобритания:** у 6% женщин, беременеющих на АРТ и у 27% тех, кто начинает АРТ во время беременности, был скачок вирусной нагрузки в период 3 месяца после родов (супрессия во время родов)
Huntington et al AIDS 2015
- **Швейцария:** 22% женщин выпадают из наблюдения через 6 мес. после родов, 12% - через 1 год
Aebi-Popp HIV Med 2016
- **Франция:** 14% - менее 2 визитов за 2 года, 11% - реже чем один раз в год

Lemly et al AIDS Care. 2007

**Плохая приверженность = скачок ВН =
повышенный риск ПМР в случае грудного
вскармливания**

Как дырки в швейцарском сыре могут помочь понять проблему выпадения из наблюдения женщин после родов?

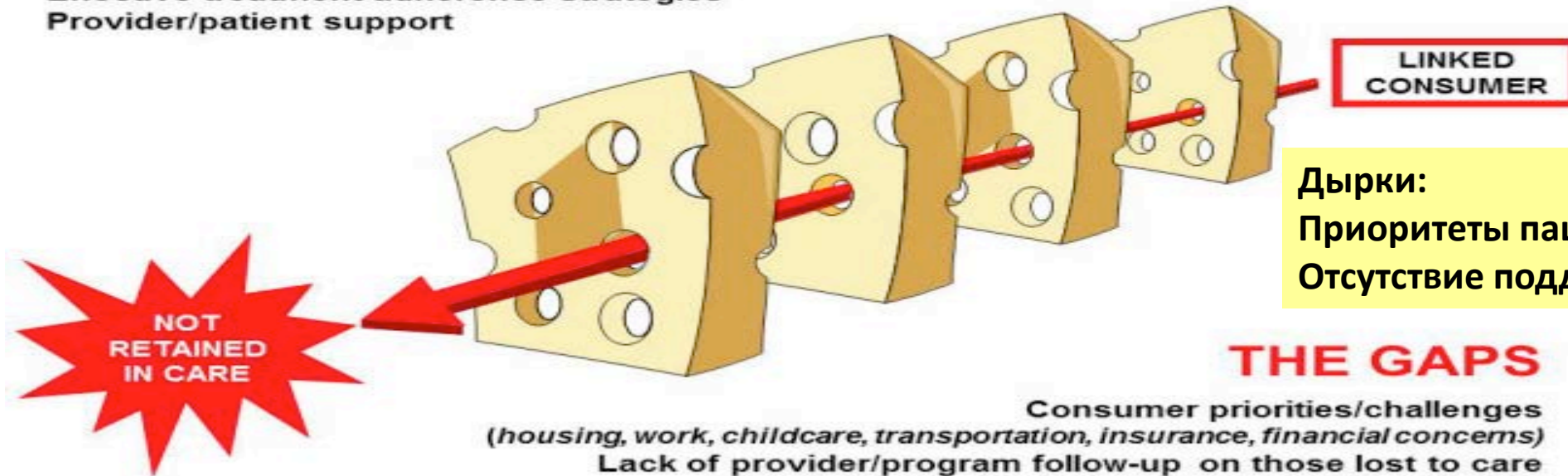


„Эффект швейцарского сыра“ и выпадение из наблюдения

DEFENSES

Effective connection to ongoing supportive services
Flexible appointment/reminder systems
Friendly and supportive clinical environment
Peer navigation/support
Effective treatment adherence strategies
Provider/patient support

Сыр: услуги поддержки и клиническая среда



Дырки:
Приоритеты пациентки
Отсутствие поддержки

THE GAPS

Consumer priorities/challenges
(housing, work, childcare, transportation, insurance, financial concerns)
Lack of provider/program follow-up on those lost to care
Appointment scheduling and provider availability
Unfriendly clinic environment or “just a bad day today”
Lack of supportive services for mental health, substance abuse

Пример комбинированной клиники в Дублине (Ирландия)



A Combined Obstetric/ HIV Clinic: a model for engagement in antenatal and HIV care for women with HIV during and after pregnancy

K. Aebi-Popp¹, S. Murphy¹, R. Moore¹, F. Lyons¹, M. O'Connell², O. Cunningham², F. Mulcahy¹

1. St. James's Hospital, GUIDE Clinic, Dublin, Ireland, 2. Coombe Women & Infants University Hospital

75/98 (77%) женщин приходили на все дородовые визиты, 9 пропустили один визит, 7 пропустили 2 или 3, а 7 пропустили >3 назначенных визитов

53 (54%) женщин пришли на послеродовой визит через 6 недель
87% женщин удержали в системе помощи при ВИЧ-инфекции после 6 месяцев.

Ирландский чеддер лучше...



Без дырок!

Дилемма 6: Относится ли U=U также и к грудному вскармливанию?

- Женщины принимают решение о грудном вскармливании по личным, социальным или культуральным причинам или из-за стигмы
- Риск ПМР через грудное вскармливание очень низкий, если женщина на кАРТ (Flynn et al JAIDS 2017)
- Соотношение риск-польза в странах с низкими доходами (смертность) **очень отличается** от такового в странах с высокими доходами
- Чтобы сбалансировать риск ПМР и преимущества грудного вскармливания, нужен подход, ориентированный на пациента

Частота клинического и вирусологического мониторинга?

Что делать в случае резкого скачка вирусной нагрузки?

Нам нужно накопить больше данных, чтобы ответить на эти вопросы.



Клинический случай: Анна

- Анна кормит ребенка грудью
- У мальчика результат ПЦР ВИЧ отрицательный, тест выполнялся каждый месяц в течение вскармливания и через 8 недель после прекращения кормления грудью
- Рекомендации по контрацепции
- Обследование по поводу лечения ВГС

Конец

Фармакокинетика АРТ в грудном молоке: *Мы знаем, что мы не знаем...*

THE LANCET HIV

www.thelancet.com/hiv Published online June 27, 2018 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(18\)30098-5](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(18)30098-5)

Does U=U for breastfeeding mothers and infants? Breastfeeding by mothers on effective treatment for HIV infection in high-income settings

Catriona Waitt, Nicola Low, Philippe Van de Perre, Fiona Lyons, Mona Loutfy, Karoline Aebi-Popp

Факторы, влияющие на попадание препаратов в грудное молоко и контакт с новорожденным

1. Материнские факторы

Доза и частота приема, выведение препаратов

2. Факторы со стороны ребенка

Возраст, объемы грудного вскармливания (количество, частота, твердая пища), время кормления в зависимости от времени приема препаратов

3. Факторы со стороны препаратов

Жирорастворимость, связывание с белками, молекулярная масса



ИССЛЕДОВАНИЯ ФК: АРТ и попадание в грудное молоко



- Концентрация ННИОТов в грудном молоке ниже, чем в плазме этом говорят все исследования
- ИП находятся в грудном молоке в очень низкой концентрации (в сравнении с высокой степенью связывания с белками)
- Концентрация НИОТ в грудном молоке может быть **намного выше**
- Ребенок на грудном вскармливании принимает **менее 10% скорректированной по весу детской дозы АРВ** (кроме NVP и ЗТС): какие могут быть последствия в плане токсичности, ПМР и резистентности?

Waitt *et al.* JAC 2015



Вопросы без ответов: грудное вскармливание на КАРТ

Вопросы о риске передачи:

- Равняется ли $U=U$ для грудного вскармливания?
- Какой риск передачи в реальной практике?
- Какое значение имеет клеточно-ассоциированная ДНК?
- Какая оптимальная частота мониторинга ВН?

Оптимизация схем

- Есть какие-то схемы, которые более безопасны для кормящей матери и ребенка?

Основные вопросы без ответов и планы дальнейших исследований

Более новые препараты

- Фармакокинетика DTG, RAL, EVG, TAF и других?
- Временной дизайн исследований по лактации

Системы фармаконадзора

- Существуют ли скрытые риски/ р. для развития?
- Сотрудничество для разработки инструментов сбора данных

Что мы узнали?

Рекомендации – это хорошо, но они не могут заменить обсуждение разными специалистами в реальных практических условиях



Спасибо за внимание!

mail@aebi-ropp.com

Выражаю благодарность:

Andri Rauch, Anna Hachfeld Университетская больница, Берн, Швейцария

Claire Thorne, UCL Институт здоровья детей, Лондон, Великобритания

Fiona Mulcahy, больница Св. Джеймса, Дублин, Ирландия

Catriona Waitt, Университет Ливерпуля, Великобритания