Κεφάλαιο 10

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΘΕΤΗΣ ΜΕΤΑΔΟΣΗΣ ΤΗΣ HIV ΛΟΙΜΩΞΗΣ

Βασιλική Σπούλου

1. Εισαγωγή

Το είδος του τοκετού, η εργαστηριακή διερεύνηση και η προφυλακτική αγωγή σε νεογνά οροθετικών μητέρων, καθορίζονται από τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης (**πολύ χαμηλό, χαμηλό, αυξημένο**) της HIV λοίμωξης και εξαρτάται από παράγοντες που αφορούν τη μητέρα αλλά και το νεογνό. Τα νεογνά οροθετικών μητέρων, με βάση τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης της HIV λοίμωξης, κατηγοριοποιειούνται ως εξής:
Ως **πολύ χαμηλού κινδύνου** ορίζονται τα νεογνά με ηλικία κύησης ≥37 εβδομάδων που πληρούν **όλα** τα παρακάτω κριτήρια:

- Η μητέρα δεν πρέπει να έχει οξεία HIV λοίμωξη κατά τη διάρκεια της κύησης.
- Μητέρα υπό αντιρετροϊκή αγωγή (ART) τουλάχιστον 10 συνεχόμενες εβδομάδες κατά την κύηση.
- Τεκμηριωμένα καλή συμμόρφωση με την ART.
- Κατά τη διάρκεια της κύησης η μητέρα πρέπει να έχει 2 μετρήσεις **ιϊκού** φορτίου με <50 c/ml, με μεσοδιάστημα τουλάχιστον 4 εβδομάδων.
- **Ιϊκό** φορτίο της μητέρας <50 c/ml κατά τη διάρκεια ή μετά την 36η εβδομάδα κύησης.
- **Ιϊκό** φορτίο μητέρας κατά τον τοκετό <50 c/ml.

Ως νεογνά **χαμηλού κινδύνου** ορίζονται τα νεογνά οροθετικών μητέρων με **ιϊκό** φορτίο <50 c/ml κατά την 36η εβδομάδα κύησης και αργότερα, αλλά που δεν πληρούν **όλα** τα παραπάνω κριτήρια.
Ως νεογνά **αυξημένου κινδύνου** ορίζονται τα νεογνά οροθετικών μητέρων με **ιϊκό** φορτίο >50 c/ml κατά τον τοκετό ανεξάρτητα, από τα εάν πληρούν τουλάχιστον ένα (ή περισσότερα) από τα παρακάτω κριτήρια:

- Βρέφη μητέρων με οξεία λοίμωξη κατά την κύηση.
- Μητέρα που δεν έλαβε ART κατά την κύηση.
- Βρέφη μητέρων που έλαβαν ART μόνο περιγεννητικά.
- Μητέρα υπό ART με **ιϊκό** φορτίο >50 c/ml τις 4 τελευταίες εβδομάδες πριν τον τοκετό.

2. Μέθοδος τοκετού

2.1. Νεογνά πολύ χαμηλού και χαμηλού κινδύνου

Σε εγκύους υπό ART, που έχουν επιτύχει καταστολή του **ιϊκού** φορτίου (HIV-RNA πλάσματος <50 c/ml) κατά την 36η εβδομάδα της κύησης, ενθαρρύνεται ο προγραμματισμός φυσιολογικού τοκετού.

2.2. **Νεογνά αυξημένου κινδύνου**

Σε εγκύους υπό ART με επίπεδα του ιικού φορτίου πλάσματος 50-399 c/ml κατά την 36η εβδομάδα της κύησης, συζητείται η διενέργεια καισαρικής τομής αφού ληφθούν υπόψιν, το χρονικό διάστημα λήψης ART (>10 εβδομάδες), η συμμόρφωση στη χορηγούμενη θεραπεία και το γυναικολογικό ιστορικό της οροθετικής εγκύου.

Σε εγκύους που δεν έλαβαν ART κατά τη διάρκεια της κύησης ή δεν έχουν πετύχει πλήρη καταστολή κατά την 36η εβδομάδα της κύησης, (ιικό φορτίο πλάσματος >400 c/ml) θα πρέπει να γίνεται καισαρική τομή.

Η μαιευτική διαχείριση της οροθετικής εγκύου γίνεται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες του ΕΟΔΥ.

3. Εργαστηριακή διερεύνηση

3.1. Νεογνά πολύ χαμηλού και χαμηλού κινδύνου

Στα βρέφη αυτά θα πρέπει να γίνονται **3** μετρήσεις ιικού φορτίου στις ηλικίες 14-21 ημερών, 1-2 μηνών και 4-6 μηνών.

3.2. Νεογνά αυξημένου κινδύνου

Στα βρέφη αυτά θα πρέπει να γίνονται **4** μετρήσεις ιικού φορτίου κατά την γέννηση και στις ηλικίες 14-21 ημερών, 1-2 μηνών και 4-6 μηνών.

- Κάθε θετικός ιολογικός έλεγχος πρέπει να επιβεβαιώνεται με δεύτερη μέτρηση ιϊκού φορτίου το συντομότερο δυνατόν.
- Η HIV λοίμωξη μπορεί μερικώς να αποκλεισθεί σε βρέφη που δε θηλάζουν, με δύο αρνητικούς ελέγχους, ενώ οριστικός αποκλεισμός γίνεται με 3 αρνητικά ιικά φορτία.
- Το αρνητικό HIV status του βρέφους που δε θηλάζει επιβεβαιώνεται με έλεγχο αντισωμάτων σε ηλικία 18 μηνών.
- Τα μητρικά αντισώματα μέσω της εμβρυοπλακουντιακής επικοινωνίας εισέρχονται στη κυκλοφορία του εμβρύου και μπορεί να είναι ανιχνεύσιμα στο βρέφος για 18 μήνες. Για αυτό το λόγο, οι μετρήσεις του τίτλου τους δεν αντικατοπτρίζουν το HIV ορολογικό προφίλ του νεογνού.
- Για τη διάγνωση της HIV λοίμωξης σε ηλικίες <18 μηνών απαιτείται η χρήση μοριακών μεθόδων για τον προσδιορισμό του ιϊκού φορτίου.

4. Προφυλακτική ART για πρόληψη κάθετης μετάδοσης

Σε όλα τα νεογνά HIV θετικών μητέρων θα πρέπει να χορηγείται ART ανάλογα με την ηλικία κύησης και τον κίνδυνο κάθετης μετάδοσης της HIV λοίμωξης. Η έναρξη της ART θα πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατό μετά τον τοκετό, ιδανικά τις πρώτες 6 ώρες.

- Βρέφη μητέρων που διαγνιγνώσκονται με πρωτολοίμωξη κατά τη διάρκεια του **θηλασμού,** αντιμετωπίζονται με προφυλακτική ART όπως τα βρέφη υψηλού κινδύνου.
- Νεογνά μητέρων με άγνωστο HIV status και θετικό ταχύ τεστ αντισωμάτων περιγεννητικά αντιμετωπίζονται όπως τα νεογνά υψηλού κινδύνου μέχρι την ολοκλήρωση του περαιτέρω επιβεβαιωτικού ελέγχου της μητέρας.
- Τα νεογνά μητέρων που έχουν αναπτύξει αντοχή στη ζιδοβουδίνη (ZDV), θα πρέπει να λαμβάνουν την ίδια προφυλακτική αγωγή γιατί σύμφωνα με μελέτες, οι ιοί που μεταδίδονται στο νεογνό είναι συνήθως ευαίσθητοι στο ZDV.
- Τα βρέφη με τεκμηριωμένη HIV λοίμωξη, ξεκινούν άμεσα ART με τα αντίστοιχα για την κάθε ηλικία, προτεινόμενα σχήματα.

Νεογνά πολύ χαμηλού κινδύνου	
Zidovudine (ZDV) **Έναρξη εντός 6-12 ωρών από τη γέννηση έως <72 ώρες.** **Διάρκεια: 2 εβδομάδες*, 6 εβδομάδες****	
Κύηση ≥35 εβδομάδων*	4 mg/kg ΒΣ ανά δόση από το στόμα, κάθε 12 ώρες **ή** 3 mg/kg ανά δόση IV, κάθε 12 ώρες
Κύηση <35 εβδομάδων **	2 mg/kg Β.Σ. από το στόμα, κάθε 12 ώρες **ή** 1,5 mg/kg IV, κάθε 12 ώρες
Νεογνά χαμηλού κινδύνου	
Zidovudine (ZDV) **Έναρξη εντός 6-12 ωρών από τη γέννηση έως <72 ώρες.** **Διάρκεια: 4-6 εβδομάδες**	
Κύηση ≥35 εβδομάδων	4 mg/kg ΒΣ ανά δόση από το στόμα, κάθε 12 ώρες **ή** 3 mg/kg ανά δόση IV, κάθε 12 ώρες
Κύηση <35 έως ≥30 εβδομάδων	2 mg/kg ΒΣ από το στόμα, κάθε 12 ώρες **ή** 1,5 mg/kg IV **ΚΑΙ στη συνέχεια**, 3 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 2,3 mg/kg IV, στις 2 εβδομάδες ζωής.
Κύηση <30 εβδομάδων	2 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 1,5 mg/kg IV **ΚΑΙ στη συνέχεια**, 3 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 2,3 mg/kg IV, στις 4 εβδομάδες ζωής.
Νεογνά αυξημένου κινδύνου	
1. Zidovudine (ZDV)	**Έναρξη εντός 6-12 ωρών από τη γέννηση, έως <72 ώρες.** **Διάρκεια: 4-6 εβδομάδες**
Κύηση ≥35 εβδομάδων	4 mg/kg ΒΣ ανά δόση από το στόμα, κάθε 12 ώρες **ή** 3 mg/kg ανά δόση IV, κάθε 12 ώρες
Κύηση <35 έως ≥30 εβδομάδων	2 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 1,5 mg/kg IV **ΚΑΙ στη συνέχεια**, 3 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 2,3 mg/kg IV, στις 2 εβδομάδες ζωής.
Κύηση <30 εβδομάδων:	2 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες ή 1,5 mg/kg IV **ΚΑΙ στη συνέχεια**, 3 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 2,3 mg/kg IV, στις 4 εβδομάδες ζωής.
2. Nevirapine (NVP)	**Έναρξη εντός 6-12 ωρών από τη γέννηση έως <72 ώρες.** **Διάρκεια: 2 εβδομάδες**
Κύηση ≥37 εβδομάδων	6 mg/kg ΒΣ ανά δόση από το στόμα, κάθε 12 ώρες
Κύηση <37 έως ≥34 εβδομάδων	4 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 1,5 mg/kg IV **ΚΑΙ στη συνέχεια**, 6 mg/kg ΒΣ από το στόμα κάθε 12 ώρες **ή** 2,3 mg/kg IV, στην 1η εβδομάδα ζωής
Κύηση <34 έως ≥32 εβδομάδων	2 mg/kg ΒΣ από το στόμα, κάθε 12 ώρες
3. Lamivudine (3TC)	**Έναρξη εντός 6-12 ωρών από τη γέννηση έως <72 ώρες.** **Διάρκεια: 4-6 εβδομάδες**
Κύηση ≥32 εβδομάδων	2 mg/kg ΒΣ ανά δόση από το στόμα, κάθε 12 ώρες

5. Μητρικός θηλασμός

Για οροθετικές μητέρες που δεν έλαβαν ART και/ή δεν έχουν επιτύχει παρατεταμένη καταστολή του ιικού φορτίου, υπάρχει ισχυρή σύσταση για αποφυγή του θηλασμού, δεδομένου του υψηλού κινδύνου μεταγεννητικής μετάδοσης του HIV που σχετίζεται με ιαιμία κατά τη διάρκεια του θηλασμού. Εάν, παρά την ισχυρή αυτή σύσταση, η μητέρα με ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο αποφασίσει να θηλάσει, το βρέφος θα πρέπει να λάβει 6 εβδομάδες τριπλής ART και ακολούθως καθημερινή χορήγηση NVP, καθ' όλη τη διάρκεια του θηλασμού και για 1 έως 4 εβδομάδες μετά τον απογαλακτισμό.

Παρόμοιες συστάσεις για αποφυγή θηλασμού ισχύουν και για βρέφη **μητέρων με μη ανιχνεύσιμο ιικό φορτίο κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης**, λόγω του κινδύνου μετάδοσης του HIV, που ανέρχεται στο 1%.

Οι γυναίκες που επιλέγουν να θηλάσουν θα πρέπει να έχουν εξαιρετικά καλή συμμόρφωση με τη λήψη της ART, και να παρακολουθούνται με μηνιαία μέτρηση του ιικού τους φορτίου κατά τη διάρκεια του μητρικού θηλασμού και για 2 μήνες μετά τον απογαλακτισμό. Σε περίπτωση λοίμωξης ή τραυματισμού της θηλής, ή λοίμωξης ή τραυματισμού του στοματικού βλεννογόνου του βρέφους, θα πρέπει να διακόπτεται ο θηλασμός, και να χορηγείται το βρέφος προφύλαξη με ZDV για 2 εβδομάδες.

6. Μακροχρόνια παρακολούθηση βρεφών οροθετικών μητέρων

Η παρακολούθηση των βρεφών οροθετικών μητέρων συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 18 μηνών στα ειδικά κέντρα αναφοράς (**Μονάδα Παιδικού AIDS της Α' Παιδιατρικής Κλινικής ΕΚΠΑ του Γ.Ν.Παίδων «Η Αγία Σοφία» στην Αθήνα και στο ΓΝ «Ιπποκράτειο» στη Θεσσαλονίκη**) Σε όλα τα βρέφη οροθετικών μητέρων θα πρέπει να γίνεται γενική αίματος και βιοχημικός έλεγχος σε ηλικία 14-21 ημερών, για την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με την έκθεση στα αντιρετροϊκά φάρμακα.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*. 1998;339:1409-14. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9811915. https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/perinatal/management-infants-arv-hiv-exposure-infection
2. Gilleece DY, Tariq DS, Bamford DA et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Med* 2019;20:s2-s85.
3. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines. Version 10.0. November 2019. Διαθέσιμο στο: https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf
4. British HIV Association. British HIV association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018 (2020 third interim update). 2020. Διαθέσιμο στο: https://www.bhiva.org/file/5f1aab1ab9aba/BHIVA-Pregnancy-guidelines-2020-3rd-interim-update.pdf.
5. World Health Organization. Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021. Available: https://www.who.int/publications/i/item/9789240031593.
6. Tuthill EL, Tomori C, Van Natta M, Coleman JS. "In the United States, we say, 'No breastfeeding,' but that is no longer realistic": provider perspectives towards infant feeding among women living with HIV in the United States. *J Int AIDS Soc*. 2019;22:e25224.
7. ΕΟΔΥ, *Κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη της κάθετης μετάδοσης της HIV λοίμωξης απο την μητέρα στο νεογνό*. Διαθέσιμο στο: https://eody.gov.gr/wp-content/uploads/2020/10/hiv-aids-kat-odigies-katheti-metadosi_07-09-2020.pdf