

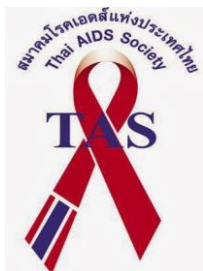


TLD Transition:

แนวทางการปรับเปลี่ยนสูตรยาทางคลินิก ในผู้ป่วยเด็กและหญิงตั้งครรภ์

สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย

2-3 May 2022



รศ.พญ. วันทปรียา พงษ์สามารถ
คณะแพทยศาสตร์ศิริราชพยาบาล





Disclosure

- I have no conflicts of interest in relation to this presentation





Outline

- แนวทางการปรับเปลี่ยนสูตรยา TLD ทางคลินิกในผู้ป่วยเด็กและหญิงตั้งครรภ์
 - ข้อดีของยาสูตร DTG/TLD และผลข้างเคียงที่พบบ่อย
 - ข้อบ่งชี้ DTG/TLD: สูตร 1, 2 หรือมีวัณโรคร่วม
 - การประเมินคนไข้ก่อนเปลี่ยนยา
 - การติดตามคนไข้หลังเปลี่ยนยา
 - ข้อพึงระวังในการใช้ยา TLD



Fixed Dose Combination (FDC) of Tenofovir/Lamivudine/Dolutegravir (TLD)

- WHO: Adolescents (≥ 10 years old with body weight of ≥ 30 kg) and adults
- Thailand: body weight of ≥ 35 kg



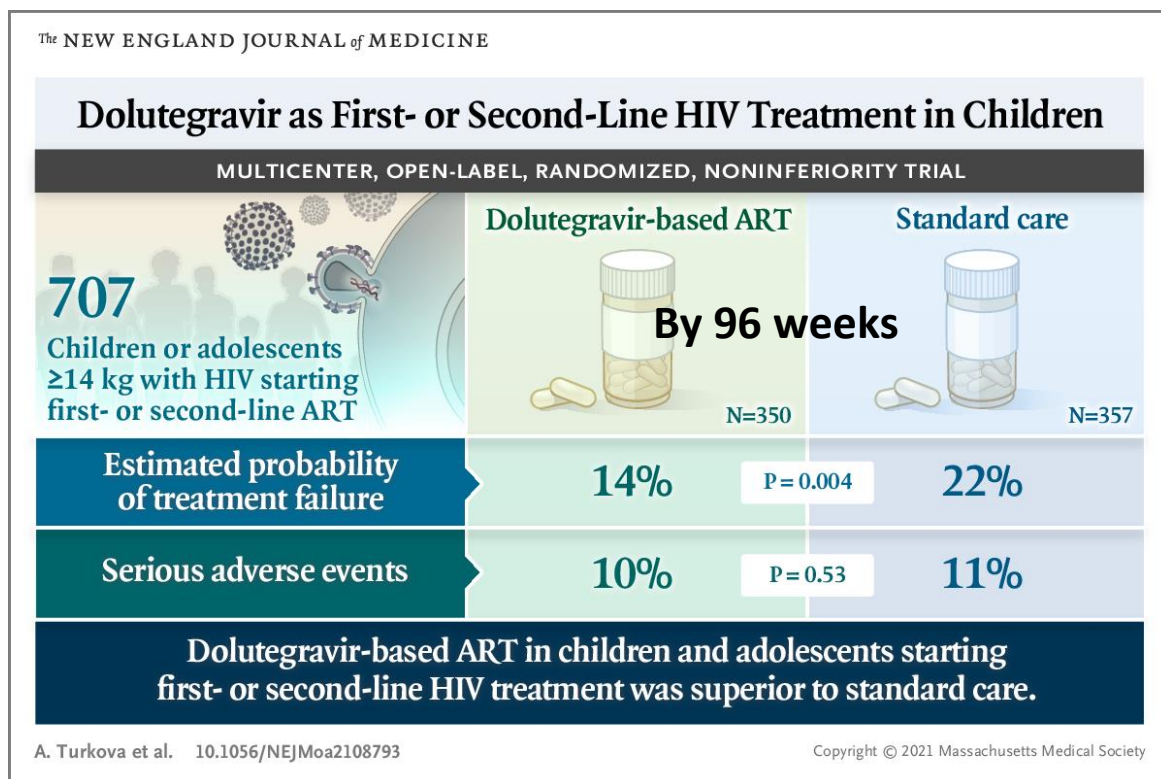
**Tenofovir 300 mg/
lamivudine 300 mg/
dolutegravir 50 mg**



Why Transition From TLE TO TLD?

ประโยชน์: TLD Is Superior To TLE In Several Ways

- **Higher antiretroviral efficacy**, suppressing VL more quickly compared to EFV-based regimens



- **ODYSSEY¹**: an international multi-centre randomized non-inferiority trial evaluating DTG + 2NRTIs VS standard-of-care (SOC) in children starting first- or second-line ART.
- The median age: 12.2 years (range, 2.9 to 18.0)
- 311 participants (44%) started **1st -line ART** (with 92% of SOC receiving **EFV-based ART**), and 396 (56%) started **2nd -line ART** (with 98% of those in SOC receiving **boosted PI-based ART**)
- **Shorter median time to viral suppression than did EFV–TDF–FTC group** (28 vs. 84 days, P<0.001), greater increases in CD4+ T-cell count (267 vs. 208/mm³, P<0.001)²



1. Turkova A, et al. N Engl J Med 2021 Dec 30;385(27):2531-2543.

2. Walmsley SL, et al N Engl J Med 2013; 369:1807-1818 DOI: 10.1056/NEJMoa121554



Why Transition From TLE TO TLD?

ประโยชน์: TLD Is Superior To TLE In Several Ways

- **More durable**, higher genetic barrier to resistance compared to NNRTIs and older integrase inhibitors
- The need for **early switch to the costlier and more complicated 2nd - line** regimens are **much lower** than with TLE
- **Better tolerated** with fewer side effects
- More convenient to take: **smaller tablet, taken once daily, with or without food**
- **Fewer drug interactions** than other ARV drugs



*WalmsleySL, et al N Engl J Med 2013; 369:1807-1818 DOI: 10.1056/NEJMoa121554

<https://www.fhi360.org/sites/default/files/media/documents/linkages-tld-transition-information.pdf>

https://www.who.int/hiv/pub/arv/DTG-TLD-arv_briefing_2018.pdf



สูตรยาต้านเอชไอวีสำหรับเริ่มรักษา ในเด็กและ
วัยรุ่นที่ไม่เคยได้รับยา ต้านเอชไอวีมาก่อน





สูตรยาต้านเอชไอวีสำหรับเริ่มรักษาในเด็กและวัยรุ่นที่ไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน

	อายุ < 3 ปี		อายุ 3 - <12 ปี		อายุ ≥ 12 ปี	
	NRTIs	ยาชนิดที่ 3	NRTIs	ยาชนิดที่ 3	NRTIs	ยาชนิดที่ 3
ยาแนะนำ	AZT ¹ หรือ ABC ² + 3TC	LPV/r ³ หรือ DTG ⁴	(TDF ⁶ หรือ TAF ⁷) + (3TC หรือ FTC)	DTG ⁴	(TDF ⁶ หรือ TAF ⁷) + (3TC หรือ FTC)	DTG ⁴
ยาทางเลือก	-	NVP ⁵	ABC ² หรือ AZT ¹ + 3TC	EFV ⁸	ABC ² + 3TC	EFV ⁸ หรือ RPV ⁹

- น้ำหนัก > 20 กก. สามารถใช้ DTG ขนาด 50 มก.
- น้ำหนัก > 35 กก. สามารถใช้ยาเม็ดรวม (TLD: TDF/3TC/DTG)

¹ ในกรณีที่เด็กมีภาวะซีด (Hb < 8 กรัม/ดล.) ให้ตรวจสอบขนาดยาที่กินว่าถูกต้อง หาสาเหตุของการซีดอื่นๆ ที่เกี่ยวข้อง หากกินยาขนาดถูกต้องแล้วให้พิจารณาลดขนาดยา AZT ลงจากเดิมร้อยละ 20-30 หรือให้ใช้ ABC แทน โดยให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ หากกินยา Co-trimoxazole อยู่ เพื่อป้องกัน PCP ควรหยุดยาก่อน หรือพิจารณาเปลี่ยนเป็น dapsone

HLA-B*5701 testing

² ABC แนะนำใช้เพื่อเป็นสูตรยาวันละครั้ง มียาทั้งรูปแบบเม็ดแยก และเม็ดรวมกับยา 3TC ผลข้างเคียงที่สำคัญคือการเกิดแพ้ยาแบบ hypersensitivity

³ LPV/r ให้ระมัดระวังในการใช้ในทารกคลอดครบกำหนดที่มีอายุน้อยกว่า 14 วันและทารกคลอดก่อนกำหนดที่อายุน้อยกว่า 42 สัปดาห์ post conceptional age เนื่องจากอาจเกิดผลข้างเคียงต่อไต หัวใจ และระบบทางเดินหายใจจนถึงเสียชีวิตได้ หากจำเป็นต้องใช้ให้ปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ



สูตรยาต้านเอชไอวีสำหรับเริ่มรักษาในเด็กและวัยรุ่นที่ไม่เคยได้รับยาต้านเอชไอวีมาก่อน

⁴DTG มี 2 ชนิด คือ

1. ชนิด film coated tab ขนาด 10 และ 50 มก.:

- น้ำหนัก 15 - 20 กก. ขนาด 40 มก. วันละครั้ง (ในกรณีไม่มียาเม็ดขนาด 10 มก. อนุโลมให้ใช้ยาเม็ดขนาด 50 มก. วันละครั้งได้) และ
- น้ำหนัก > 20 กก. ขนาด 50 มก. วันละครั้ง
- น้ำหนัก > 35 กก. สามารถใช้เม็ดรวม (TDF/3TC/DTG)



2. ชนิด dispersible tablet ขนาด 5 มก.: สามารถใช้ในเด็กอายุ ≥ 4 สัปดาห์ และน้ำหนัก ≥ 3 กก. (ยังไม่มีใช้ในขณะนี้) โดยยา 2 ชนิด มีการดูดซึมไม่เท่ากัน จึงไม่สามารถเปลี่ยนโดยเทียบมิลลิกรัมโดยตรงได้ (ขนาดยาเม็ด 50 มก. เทียบเท่ากับ dispersible tablet ขนาด 30 มก.)

นอกจากนี้มีข้อมูลเกี่ยวกับยา DTG ทำให้ทารกในครรภ์มี neural tube defect สูงขึ้น (หากได้ยาสูตร DTG ในช่วงปฏิสนธิ เพิ่มอัตราการเกิด NTD จาก 1:1000 เป็น 2:1000 ราย) แต่ DTG เป็นยาที่มี genetic barrier สูง และลดโอกาสเกิดการดื้อยาในวัยรุ่นที่มีความร่วมมือในการกินยาด้านเอชไอวีไม่ดี ดังนั้นประโยชน์ของ DTG มีมากกว่า จึงไม่เป็นข้อห้ามใช้ DTG ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่อาจจะมีบุตรได้ แต่แนะนำให้กิน folic acid เป็นประจำร่วมด้วย เพื่อลดโอกาสเกิด NTD ในทารก รวมทั้งแนะนำให้ติดตามอัลตราซาวด์ทารกตามมาตรฐานที่อายุครรภ์ 18-20 สัปดาห์

⁶ TDF สามารถให้ได้ตั้งแต่อายุ ≥ 2 ปี ⁷TAF สามารถให้ได้ในเด็กอายุ ≥ 6 ปี และน้ำหนัก ≥ 25 กก.

⁹RPV สามารถให้ได้ในเด็กอายุ ≥ 12 ปี และน้ำหนัก ≥ 35 กก. ต้องกินหลังอาหารเพื่อให้ยาดูดซึมดีขึ้น ใช้ในกรณี $CD4 > 350 \text{ cells/mm}^3$





การประเมินก่อนเริ่มยาและข้อควรระวังในการใช้ TDF/TLD

- TDF has the potential to decrease creatinine clearance and cause renal tubular dysfunction
 - Recommend measuring **serum creatinine (creatinine clearance)** and **U/A (urine dipstick)** to check **protein and glucose** before initiating TDF
 - Monitor creatinine and U/A
 - The dose of TDF should be decreased in patients with creatinine clearance [CrCl] <50 mL/min
- *** Caution use of TDF/TLD in patients with impaired renal function (creatinine clearance [CrCl] <70 mL/min) หรือผู้ป่วยที่มีปัญหาโรคไต**





การให้คำแนะนำคนไข้และผลข้างเคียงเวลาเปลี่ยนยา DTG/TLD

- Hypersensitivity reactions (< 1%)¹
- **Weight gain²**: impact of DTG on adolescent BMI
 - Observational longitudinal cohort of 460 virally suppressed adolescents transitioned to DTG
 - In adolescents, BMI increased at a rate of 0.3 kg/m² per year before DTG transition and increased to a rate of 1.2 kg/m² per year after DTG transition.
 - The increase was similar in normal and thin patients, while no change was detected among those who were obese or overweight prior to DTG transition
 - Sex: **BMI rate of change after DTG transition was increased by 1.1 kg/m² in females and 0.6 kg/m² per year in males.**
 - DTG transition: BMI increase per year are greater, by approximately 2-fold in the entire cohort and 2.8-fold in females, than rates required to maintain a normal BMI rate of increase on the WHO child and adolescent growth charts
 - **Need for counseling for female ALHIV on the risks of obesity and healthy diet and exercise**

1. <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/dolutegravir>

2. Thivalapill N, et al. *Clin Infect Dis* 2021;73(3):e580–e586.

แนวทางการติดตามหลังเริ่มยาต้านเอชไอวี



	ปีแรก	ปีถัดไป	คำแนะนำ
อาการทางคลินิก อาการทั่วไป	q 3 m	q 3-6 m	ควรติดตามหลังเริ่มยาครั้งแรก 1-2 สัปดาห์ และ 1 เดือน พิจารณาผลข้างเคียงจากยา OI, IRIS
การเจริญเติบโต ส่วนสูง น้ำหนัก การเข้าสู่วัยรุ่น	q 3-6 m	q 3-6 m	
พัฒนาการทางระบบประสาท พัฒนาการ	q 3-6 m	q 3-6 m	
STI	เมื่อมีข้อบ่งชี้	เมื่อมีข้อบ่งชี้	
Safety monitoring			
CBC	q 6 m	q 6-12 m	
Chemistry (ALT, Chol, TG, Cr, FBS)	q 6 m	q 6-12 m	
UA	q 6 m	q 6-12 m	
Immunological, virological monitoring			HIV drug resistance: ควรส่งตรวจขณะที่ยังไม่ได้รับยาต้านเอชไอวีสูตรที่สงสัยว่าเกิดเชื้อดื้อยาอยู่ หรือหยุดยาไม่เกิน 4 สัปดาห์ และตรวจพบ HIV viral load > 1,000 copies/mL
CD4	q 6 m	q 6-12 m	
HIV VL	q 6 m	q 6-12 m	
HIV drug resistance	เมื่อมีข้อบ่งชี้	เมื่อมีข้อบ่งชี้	

CD4: เด็กอายุ 6-12 ปี ที่รับยาจนสุขภาพแข็งแรงดีที่ HIV VL undetectable จำนวน CD4 > 500 cells/mm³ ในการตรวจครั้งล่าสุด และกินยาต้านเอชไอวีอย่างสม่ำเสมอ เป็นเวลาอย่างน้อย 2 ปี ให้หยุดเจาะจำนวน CD4 ได้

HIV VL: กรณี HIV VL undetectable สามารถติดตามทุก 1 ปี ในกรณีเปลี่ยนสูตรยาให้ตรวจหลังกินยาเป็นเวลา 3 เดือน เพื่อประเมินประสิทธิภาพของสูตรยา

HIV drug resistance: หากหยุดยาด้านเอชไอวีไประยะเวลาหนึ่ง แนะนำให้กินยาสูตรเดิมไปอย่างน้อย 4 สัปดาห์แล้วจึงค่อยส่งตรวจ





การปรับสูตรยาต้านเอชไอวี ในเด็กและวัยรุ่น Transition to TLD in Pediatric Clinic



แนวทางการปรับเปลี่ยนสูตรยา TLD ทางคลินิก

TLD Transition/Initiation

TLD for 1st -line

- Initiating patients*
- Patients on TLE/legacy regimens and doing well
- Patients experiencing EFV-related AE*

TLD for 2nd -line

- Patients failing 1st line and needing 2nd line*
- Patients already on boosted PI

Management of patients on TLD

- TB-HIV co-infection*

Special populations

- Pregnant women*
- Adolescent





ยาเดิม	ยาสูตรใหม่
AZT + 3TC วันละ 2 ครั้ง	ABC/3TC (นน. 14 กก.ขึ้นไป) วันละครั้ง TDF+3TC (อายุ 2 ปีขึ้นไป) วันละครั้ง TDF/FTC (นน. > 17 กก.) วันละครั้ง TAF/3TC (อายุ > 6 ปี และ นน. > 25 กก.) วันละครั้ง
EFV	• DTG ชนิดเม็ด วันละครั้งเมื่อ นน. $\geq$ 15 กก. และถ้านน. $\geq$ 35 กก. สามารถใช้ยาเม็ดรวม (TDF/3TC/DTG) ได้ • RPV เมื่ออายุ > 12 ปี เพื่อลดผลข้างเคียง ด้านระบบประสาท ขนาดเม็ดยาเล็กลง แต่ต้องรับประทานพร้อมอาหาร
RPV	• DTG ชนิดเม็ด วันละครั้งเมื่อนน. $\geq$ 15 กก. และถ้านน. $\geq$ 35 กก. สามารถใช้ยาเม็ดรวม (TDF/3TC/DTG) ได้
LPV/r วันละ 2 ครั้ง หรือ ATV/r วันละครั้ง	• DTG ชนิดเม็ด วันละครั้ง เมื่อ นน. $\geq$ 15 กก. และถ้านน. $\geq$ 35 กก. สามารถใช้ยาเม็ดรวม (TDF/3TC/DTG) ได้ • EFV เมื่ออายุ $\geq$ 3 ปี วันละครั้ง โดยประวัติความเสี่ยงการดื้อต่อยา NNRTIs ของแม่ และ สูตรยาต้านเอชไอวีที่ทารกได้รับการป้องกันการถ่ายทอดเชื้อเอชไอวีจากแม่สู่ลูกร่วมด้วย
RAL วันละ 2 ครั้ง	DTG, EVG/COBI, BIC วันละครั้ง

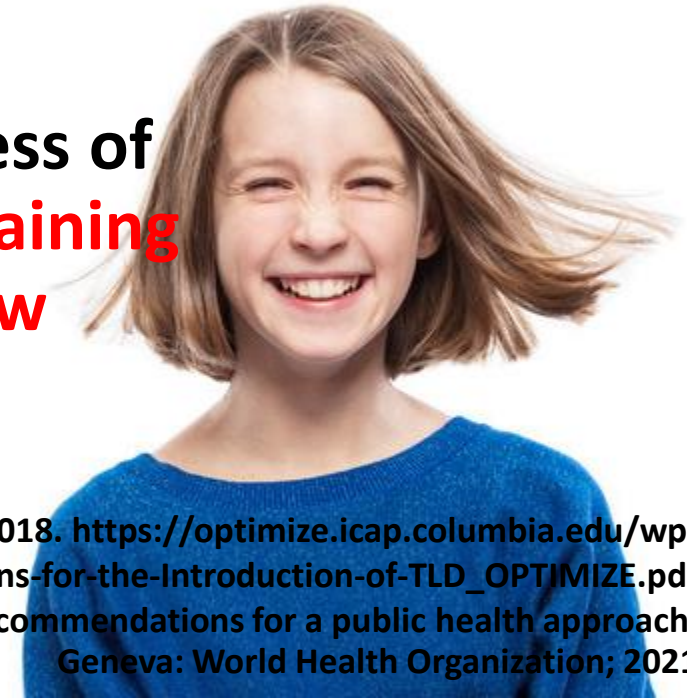
แนวทางการปรับ สูตรยาต้านเอชไอวี ในเด็กและ วัยรุ่นที่มี การตอบสนองต่อ การรักษาดี





Considerations and Clinical Guidance for Starting Patients on TLD for Second-Line

- TLD in second-line would reduce the need for **expensive bPIs**, streamline the supply chain for programs
- Other advantages of DTG vs other second-line options: **lower cost, better tolerability, less potential for drug–drug interactions and lower pill burden**
- Current evidence only demonstrates the effectiveness of TLD as second-line only after **failure on an AZT-containing first-line or with the use of genotyping that can allow for the selection of at least one active NRTI**



Considerations for the Introduction of TLD in National Programs – December 2018. https://optimize.icap.columbia.edu/wp-content/uploads/2018/08/Considerations-for-the-Introduction-of-TLD_OPTIMIZE.pdf

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach. Geneva: World Health Organization; 2021



Using TLD in Second-line ART following Failure of TDF + 3TC/FTC + EFV: Drug Resistance Considerations

- **Using DTG with an optimized NRTI backbone is preferable and recommended (AZT + 3TC should be used in a second-line regimen if failing TDF + 3TC/FTC and vice versa)**
- **Resistance to TDF and 3TC is common among those with NNRTI-based failure; up to 2/3 have viral resistance to TDF, and the vast majority have resistance to 3TC ([HIV drug resistance report 2019 \(who.int\)](https://www.who.int/publications/m/item/hiv-drug-resistance-report-2019))**
- **Insufficient evidence supports using DTG + TDF and 3TC as second-line ART for those with TDF + 3TC (or FTC) + EFV first-line failure**
- **More data are needed on the efficacy of DTG among people with resistance to 3TC and TDF**

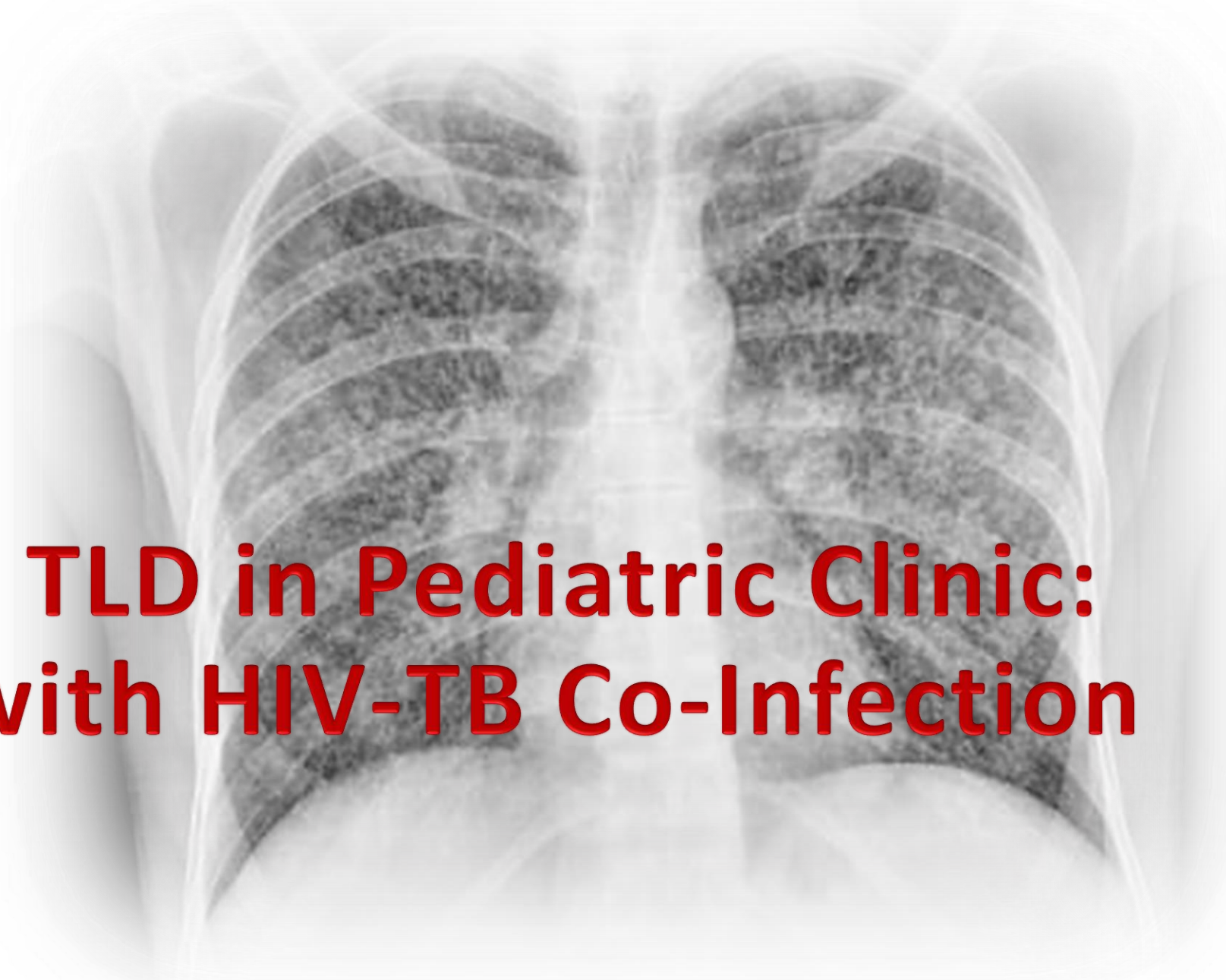




แนวทางการเลือกสูตรยาต้านเอชไอวีสำหรับเด็กที่มีปัญหาการรักษา

ล้มเหลว ยาสูตรเดิมที่ดื้อยาต้านเอชไอวีใหม่ที่แนะนำ

ยาสูตรเดิมที่ดื้อ		ยาต้านเอชไอวีใหม่ที่แนะนำ
NRTIs	TDF/3TC หรือ TDF/FTC	AZT/3TC
	AZT/3TC	[(TDF หรือ TAF) / (3TC หรือ FTC)] หรือ ABC/3TC
	ABC/3TC	AZT/3TC
NNRTIs	NVP, EFV, RPV	INSTI: DTG
		PI: ATV/r หรือ LPV/r หรือ DRV/r
PIs	LPV/r	INSTI: DTG
		PI: DRV/r
		NNRTI: EFV และต้องไม่ดื้อ NRTIs และ NNRTIs ทุกตัวที่ประกอบในสูตร
INSTIs	DTG	PI: ATV/r หรือ LPV/r หรือ DRV/r
ตัวอย่างการเปลี่ยนสูตรยาที่ใช้บ่อย		
AZT + 3TC + EFV (หรือ NVP)		(TDF หรือ TAF หรือ ABC) + (3TC หรือ FTC) + DTG (หรือ bPIs)
TDF (หรือ ABC) + 3TC/FTC + EFV (หรือ NVP)		AZT/3TC + DTG (หรือ bPIs)
AZT + 3TC + LPV/r		(TDF หรือ TAF หรือ ABC) + (3TC หรือ FTC) + DTG (หรือ DRV/r) หากดื้อยา NRTIs มาก แนะนำให้ใช้ DTG + DRV/r หากไม่ดื้อ NRTIs และ NNRTIs ทุกตัว อาจพิจารณาใช้ EFV ได้



Transition to TLD in Pediatric Clinic: Adolescent with HIV-TB Co-Infection



Patients with TB-HIV Co-infection

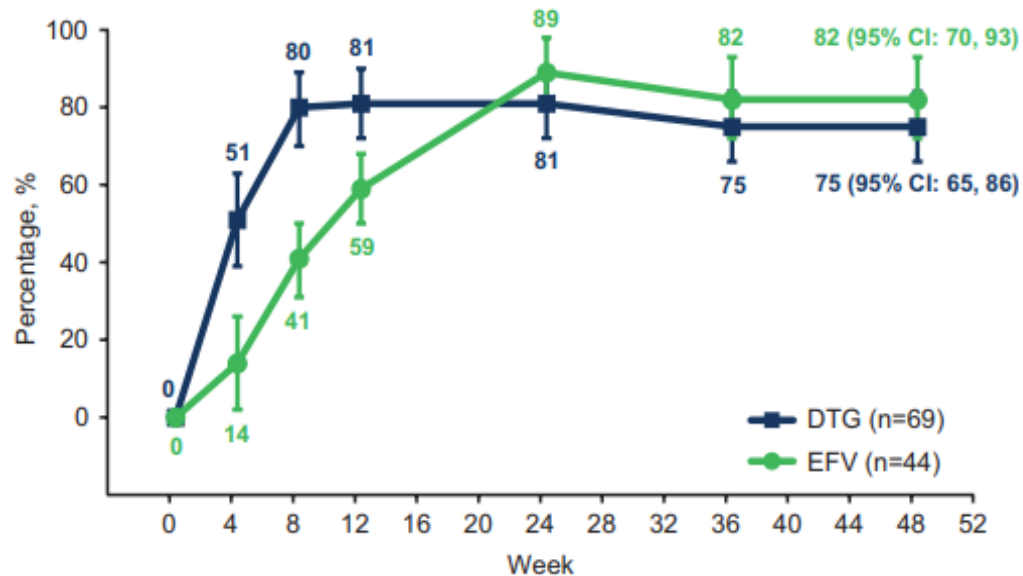
- **Rifampicin** is a potent inducer of cytochrome P450, which significantly decreases **DTG levels**
- An effective strategy: adding an **additional dose of DTG 50 mg 12 hours following a patient's once-daily dose of TLD**
- Reinforce that the additional DTG 50 mg should be taken 12 hours after the dose of TLD
- Emphasize that doubling the dose to **DTG 100 mg once daily is not sufficient to overcome the interaction**
- The induction effect of rifampicin may continue after stopping
➔ When used in children, **twice daily dosing of DTG** or RAL should be provided for an additional **two weeks after use of rifampicin** has ended



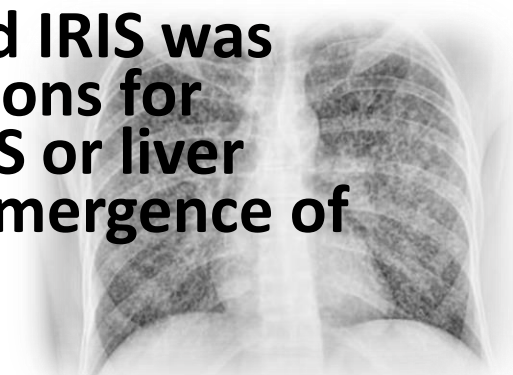


DTG-Based ART for Patients Coinfected With TB and HIV: A Multicenter, Noncomparative, Open-label, Randomized Trial

Proportion of participants in the ITT- population with RNA ≤ 50 copies/mL following initiation of ART with DTG or EFV



- HIV-1-infected ART-naive adults (CD4+ ≥ 50 cells/mm³), on **rifampicin-based TB treatment** ≤ 8 wks were randomized (3:2) to receive **DTG (50 mg twice daily both during and 2 weeks after TB therapy, then 50 mg once daily)** VS **EFV (600 mg daily)** with 2 NRTIs for 52 weeks.
- **DTG at 50 mg twice daily** + 2 NRTIs, produced **rapid virologic** and immunologic responses
- **Well-tolerated**, TB-associated IRIS was uncommon, no discontinuations for adverse events, including IRIS or liver toxicity; no deaths; and no emergence of drug resistance



A pregnant woman is shown from the side, wearing a light blue hospital gown. She is holding her large, rounded belly with both hands. The background is white.

Prevention of Mother to Child **HIV Transmission (PMTCT): DTG in Pregnant Women**



Key Changes: Thai national PMTCT GL 2017 vs. 2020

	2017	2020
Preferred first line	TDF+3TC/FTC +EFV	TDF/TAF+3TC/FTC +DTG
Alternative first line	TDF+3TC/FTC or AZT+3TC + LPV/r	TDF/TAF+3TC/FTC or AZT+3TC + EFV or + LPV/r or ATV/r

เริ่มยาต้านที่โดยเร็วที่สุดในวันเดียวกันกับการวินิจฉัย แนะนำให้ยารวมเม็ด (TLD)

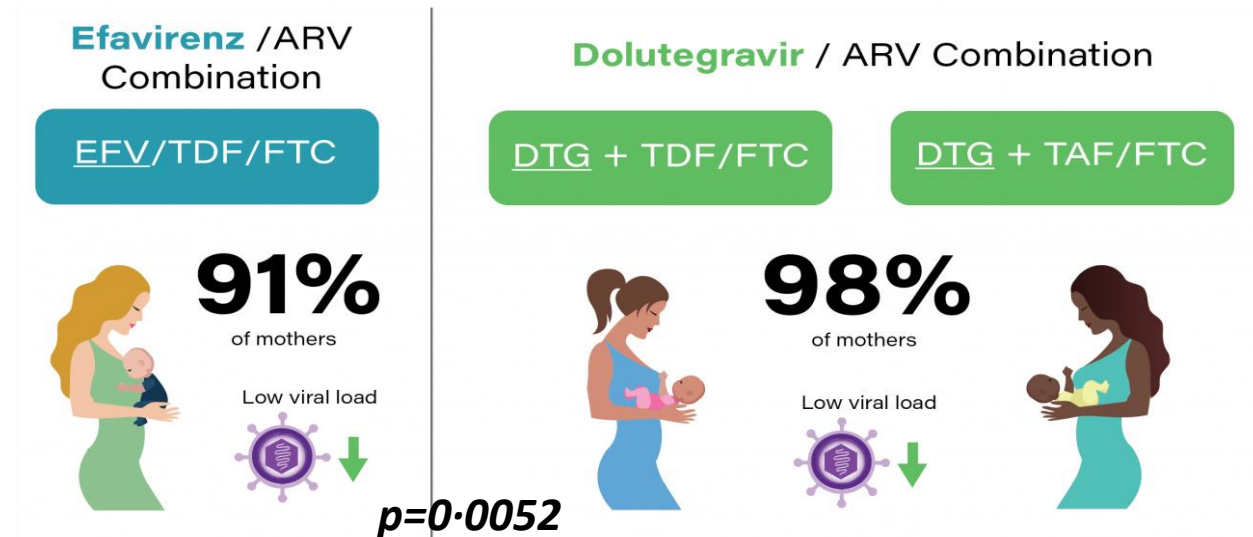
ถ้าไม่มีแยกเม็ดได้ ในช่วงไม่มี TLD/DTG ให้ใช้แนวทาง 2017

Efficacy and Safety of DTG + TDF/FTC vs DTG + TDF/FTC vs EFV/TDF/FTC Regimens Started in Pregnancy (IMPAACT 2010/VESTED): a Multicentre, Open-Label, Randomized, Controlled, Phase 3 Trial



- 22 clinical sites in 9 countries (Botswana, Brazil, India, South Africa, Tanzania, Thailand, Uganda, the USA, and Zimbabwe)
- 643 Pregnant women (aged ≥ 18 years) with confirmed HIV-1 infection and at 14-28 weeks' gestation
- Neonatal mortality was significantly higher in the TDF/FTC/EFV vs DTG + TAF/FTC vs DTG + TDF/FTC group [5% vs 1% ($p = 0.019$) vs 2% ($p = 0.50$)]

- When started in pregnancy, DTG-containing regimens had superior virological efficacy at delivery VS TDF/FTC/EFV
- DTG + TAF/FTC regimen had the lowest frequency of adverse pregnancy outcomes and neonatal deaths

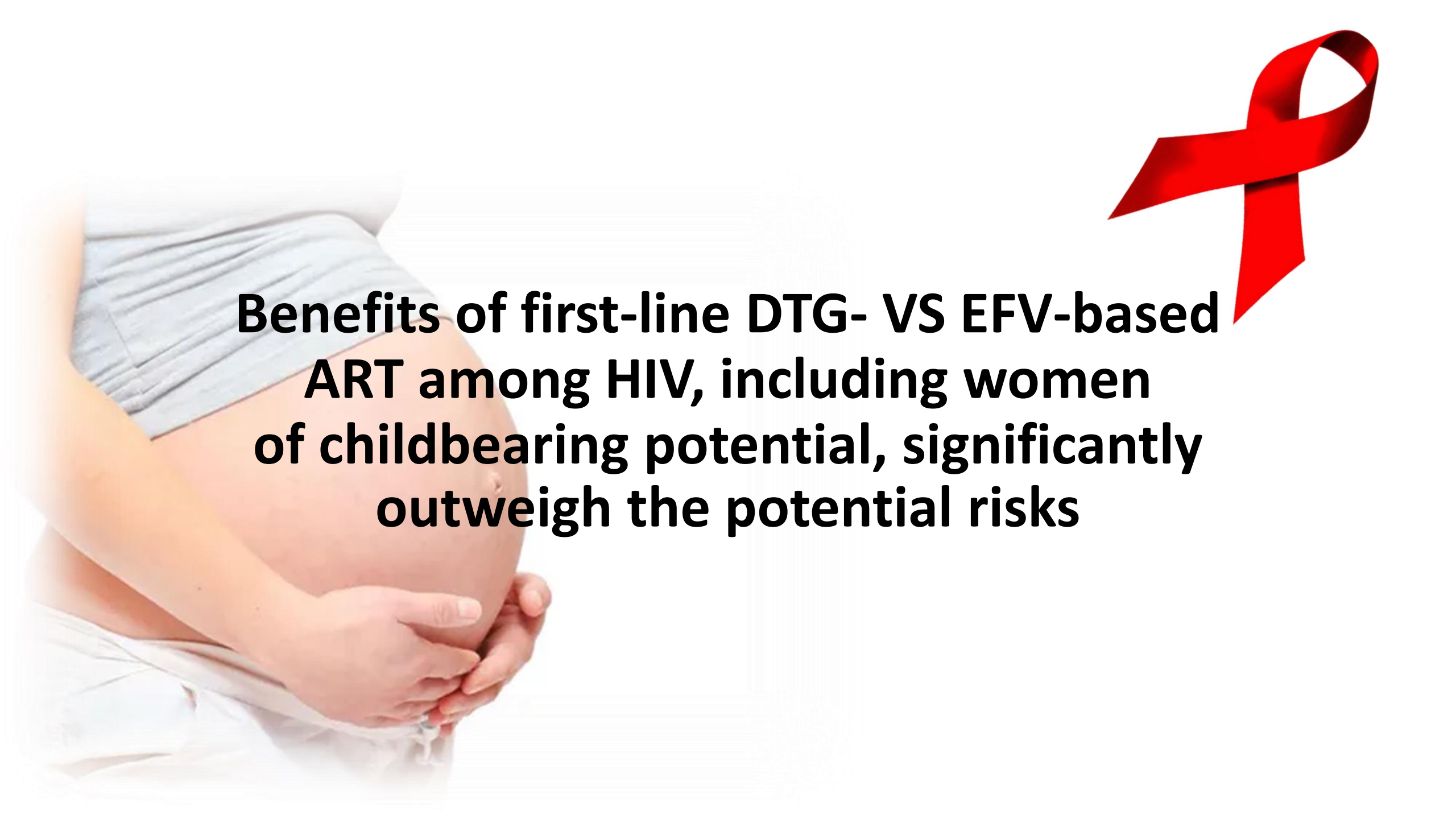


Updates On The Risk Of Neural Tube Defects Among Infants Born To Women Receiving DTG Before Conception Or Early In Pregnancy



- **Tsepamo Study, Botswana:** prevalence of neural tube defects among infants born to mothers receiving
 - **Preconception DTG:** stabilized at 0.19% since September 2019 to Apr 2020
 - **Preconception non-DTG** regimens remained similar at all time points, between 0.10% - 0.12%
 - **Preconception EFV** between 0.05% - 0.07%
 - **Among HIV-uninfected women** 0.07% to 0.09%
- Difference in the prevalence of **neural tube between preconception DTG VS preconception non-DTG ART** (statistically significantly in May 2018 and March 2019) is **no longer statistically significant** (prevalence difference 0.09%, 95% CI – 0.03 and 0.30)
- Prevalence difference is still **borderline higher** with preconception DTG is VS preconception EFV and HIV-uninfected women

ความเสี่ยงต่อ NTD เพิ่มขึ้น 2:1000 เทียบกับ 1:1000 หากได้รับสูตร DTG เทียบกับสูตรอื่น



**Benefits of first-line DTG- VS EFV-based
ART among HIV, including women
of childbearing potential, significantly
outweigh the potential risks**

กรณีต่างๆของการให้ DTG ในหญิงวัยเจริญพันธุ์ที่ติดเชื้อเอชไอวี



กรณีหญิงติดเชื้อเอชไอวี	แนะนำ
วัยเจริญพันธุ์ไม่มีแผนมีบุตร	• ใช้ยาสูตรเดียวกับที่แนะนำในผู้ใหญ่ • แนะนำความเสี่ยง NTD ที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อยหากกินแล้วตั้งครรรภ์
ประสงค์จะมีบุตร	• ให้ข้อมูลประโยชน์และความเสี่ยงต่อ NTD เพิ่มขึ้น 2:1000 เทียบกับ 1:1000 หากได้รับสูตร DTG เทียบกับสูตรอื่น • หากไม่รับความเสี่ยงเลือกใช้ยากลุ่ม EFV หรือ bPI
ประสงค์มีบุตร ตอนนี้กินสูตร DTG แต่ถ้าเปลี่ยนยาอาจทำให้การรักษาล้มเหลว	• กินยาสูตร DTG ต่อ • ให้ folic 5 mg • แนะนำความเสี่ยง NTD ที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย • ติดตาม U/S ตามปกติที่ 18-20 สัปดาห์ เพื่อคัดกรอง NTD
กินสูตร DTG แล้วตั้งครรรภ์	• กินยาสูตร DTG ต่อเนื่อง • แนะนำความเสี่ยง NTD ที่เพิ่มขึ้นเล็กน้อย • ติดตาม U/S ตามปกติที่ 18-20 สัปดาห์ เพื่อคัดกรอง NTD

Thai Guidelines 2020 ยาด้านเอชไอวี เพื่อป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก

กรณีที่ 1: หญิงตั้งครรภ์ที่ **ไม่เคยได้รับยาด้านเอชไอวีก่อนเริ่มตั้งครรภ์**



ก่อนคลอด เริ่มยาทันทีโดยไม่คำนึงถึงระดับ CD4	ระหว่างคลอด	หลังคลอด	
		แม่	ทารก
- สูตรแรกที่แนะนำ TDF/TAF+3TC/FTC+DTG ทุกอายุครรภ์ - สูตรทางเลือก TDF+3TC/FTC หรือ AZT/3TC +EFV (600 หรือ 400 mg) หรือ + #LPV/r หรือ #ATV/r	ให้ยาชนิดเดิม + AZT* 600 mg ครั้งเดียวจนคลอด เสร็จ	ให้ยาต่อหลัง คลอดในหญิง ตั้งครรภ์ทุกราย	AZT (syr) 4 mg/kg ทุก 12 ชม. นาน 4 สัปดาห์ (เริ่มภายใน 1 ชม. หลัง คลอดดีที่สุด) *ทารกเสี่ยงสูงให้ยาเหมือน กรณี 3 ไม่ได้ฝากครรภ์

ในกรณีที่ไม่มี DTG และมีประวัติส่งสัยการดื้อยาอย่างน้อย 1 ข้อต่อไปนี้ ให้ใช้ bPIs:

- ✓ มีประวัติสามีมองหญิงตั้งครรภ์ได้รับ ART และส่งสัยการดื้อยาเช่น กินยาไม่สม่ำเสมอ มีผล HIV VL > 50 copies/mL หรือไม่มีผล HIV VL
- ✓ หญิงตั้งครรภ์เคยรับยาสูตร AZT + single dose NVP มาก่อนหรือเคยได้รับยาสูตร NNRTI-based มาก่อน และหยุดยาไปก่อนตั้งครรภ์ หรือตรวจพบการดื้อยาด้านไวรัสกลุ่ม NNRTI มาก่อน

Thai Guidelines 2020 ยาด้านเอชไอวี เพื่อป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก

กรณีที่ 2: หญิงตั้งครรภ์ที่เคยได้รับยาด้านเอชไอวีก่อนเริ่มตั้งครรภ์



ก่อนคลอด	ระหว่างคลอด	หลังคลอด	
		แม่	ทารก
ใช้สูตรที่ทำให้ระดับ HIV VL <50 copies/mL	ให้ยาชนิดเดิม**	ให้ยาต่อหลังคลอดตามแนวทางการรักษาของผู้ใหญ่	AZT (syr) 4 mg/kg ทุก 12 ชม. นาน 4 สัปดาห์ (เริ่มภายใน 1 ชม. หลังคลอด) *หมายเหตุเสี่ยงสูงให้ยาเหมือนไม่ได้ฝากครรภ์

*ถ้า HIV VL สูงกว่า 50 copies/mL เมื่อใกล้คลอดหรือไม่มีประวัติ HIV VL ใกล้คลอด หรือวินัยการกินยาไม่ดี ให้ AZT 600 mg ครั้งเดียวเมื่อเจ็บครรภ์คลอดด้วย

**ยาที่ข้อมูลไม่เพียงพอเรื่อง teratogenicity และไม่ควรถ่ายในช่วงตั้งครรภ์ bictegavir, cobicistat, elvitegravir, SQV, Fostemsavir, enfuvirtide, doravirine, maraviroc, etravirine (ref DHHS 2021)

Thai Guidelines 2020 ยาด้านเอชไอวีเพื่อป้องกันการติดเชื้อจากแม่สู่ลูก

กรณีที่ 3: ไม่ฝากครรภ์หรือไม่ได้รับยาด้านเอชไอวีมาก่อนเมื่อมาคลอด

ก่อนคลอด	ระหว่างคลอดกรณี No ANC	หลังคลอด	
		แม่	ทารกเสี่ยงสูง
-	TDF/TAF+3TC/FTC+DTG กินทันที และ AZT 600 มก. ครั้งเดียว*	ให้ยาตามแนวทางการดูแล รักษาผู้ใหญ่	AZT+3TC+NVP 4 สัปดาห์

* เว้นแต่ยังไม่คลอดใน 24 ชม. ให้เพิ่ม AZT 600 มก. ซ้ำได้อีก

ทารกเสี่ยงสูง: VL >50 copies/mL at 36 weeks GA/delivery ถ้าไม่มี VL ใช้ประวัติ
ART < 12 weeks หรือวินัยการกินยาไม่ดี

- ไม่แนะนำให้ยา **SD NVP** ในหญิงตั้งครรภ์
- หากไม่สามารถใช้ DTG ได้ ให้ใช้ TDF+3TC/FTC+EFV หรือ TDF+3TC/FTC+bPI เมื่อเจ็บครรภ์คลอดแทน
- พิจารณาผ่าท้องคลอดก่อนเจ็บครรภ์ที่ 38 สัปดาห์ ในหญิงตั้งครรภ์ ที่มีความเสี่ยงสูง (VL เมื่อใกล้คลอด > 1000 copies/mL) โดยควรให้ยา TDF+3TC/FTC+DTG และ AZT ดังข้างต้น ก่อนเริ่มผ่าตัดอย่างน้อย 4 ชั่วโมง

Supplementation for HIV-Infected Pregnant Women



- WHO recommends both **folic acid and iron supplementation for pregnant women**, including those with HIV, to prevent maternal anemia, puerperal sepsis, low birth weight and preterm birth
- Protective effects of folic acid supplementation for women of childbearing receiving DTG and who wish to become pregnant has not yet been established
- **To maximize DTG absorption, doses SHOULD NOT be administered within 2 hours of ingesting** any preparation that contains such **minerals** as iron or calcium, vitamins

Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring: recommendations for a public health approach.
Geneva: World Health Organization; 2021

<https://clinicalinfo.hiv.gov/en/table/table-10-antiretroviral-drug-use-pregnant-women-hiv-infection-pharmacokinetic-and-toxicity>





Contraindications and Precautions of TLD

- Previous hypersensitivity reaction to DTG
- Children with BW < 35 kg
- Renal impairment: creatinine clearance < 50 mmol/L (TDF)
- Because of a lack of data, DTG is not recommended for use in patients with severe hepatic impairment
- Use of TLD as a second-line after failure on TLE (check genotypic resistance)





Conclusions

- **TLD is now the preferred first-line and second-line regimen for all populations (> 35 kg), including pregnant women and those of childbearing age, if not contraindicated**
- **The risk of NTD is lower than previously reported and stable at 0.19% (2 in 1,000)**
- **Patients with HIV/TB may take their usual dose of TLD (one tablet, once daily), and an additional dose of DTG 50 mg 12 hours after taking their TLD, and continue for 2 weeks after D/C rifampicin**

