

ความก้าวหน้าทางการวิจัยในการดูแลรักษาโรคเอดส์ ในมารดา ทารก เด็ก และวัยรุ่น



พญ.ลินดา เอื้อไพบูลย์
สถาบันวิจัยวิทยาศาสตร์สุขภาพ มช.
12 กุมภาพันธ์ 2559

Disclaimer



- Parts of slide presentation were taken from BKK symposium 2015 and 2016.
- Thanks Drs. Kulkanya, Thanyawee, and Kiat for putting their lectures on the website.

Pregnant women



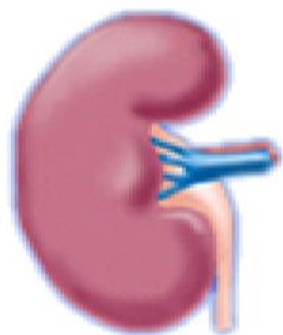
การดูแลหญิงตั้งครรภ์ที่มีเชื้อเอชไอวี

WHO guideline 2013/Thai guideline 2015-2016

- First-line ART for PMTCT:
 - TDF+3TC+EFV as soon as possible during pregnancy
- Option B+
 - Continue TDF+3TC+EFV lifelong after delivery

ARV and Risk of Specific Toxicities

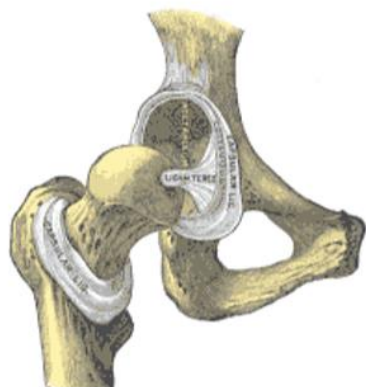
U.S. DHHS guidelines 2015



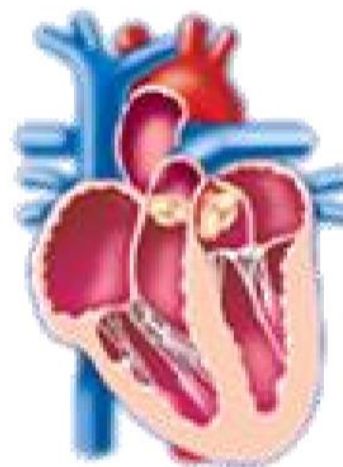
TDF
Atazanavir/r
(renal stone)
EVG/cobi¹
DTG¹



Efavirenz



TDF



LPV/r
ABC*

¹reduced active renal tubular secretion of creatinine with no actual renal impairment.

*ABC- CVS risk in some cohorts

Safety of tenofovir in pregnancy and infants

- TDF readily crosses placenta in pregnant women, infants expose to relatively high level in utero.
- Concerns:
 - Congenital anomalies
 - Renal function
 - Bone mineralization
 - Growth

Safety of tenofovir in pregnancy and infants

- Studies in pregnant Rhesus macaques:
 - Bone mineralization
 - Impaired somatic growth
 - Low level of insulin-like growth factor-1 in infants
- Studies in macaque infants:
 - Renal tubular phosphate leak resulted in bone mineralization
 - Deformities

คนจะเหมือน
ลิงมัยนะ



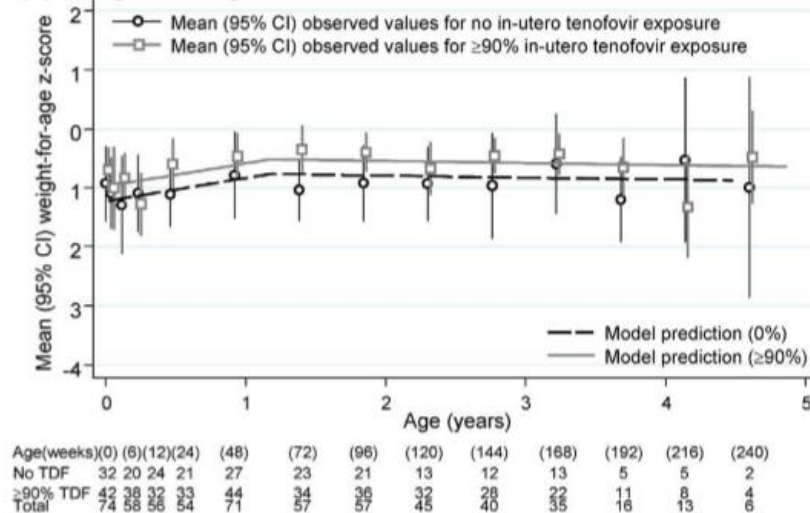
Safety of tenofovir in pregnancy and infants

- DART trial in Uganda and Zimbabwe
 - 7 congenital anomalies in 226 live-births from 382 pregnancies
 - None of stillbirths had congenital anomalies
 - 10% born before GA 37 weeks
 - 13% term low birth weight

Population	In utero exposed to ART without TDF	In utero exposed to TDF	P-value	Antiretroviral pregnancy registry	US CDC 1998-2003 (general population)
Rate of congenital anomalies	4/141 (3%) talipes, atrial septal defect, patent ductus arteriosus	3/72 (4%) talipes, hydrocephalus, skin tag		2.4%	2.7%
Preterm (born at GA < 37 weeks)	8/72 (11%)	13/140 (9%)	0.67		
Low birth weight (< 2500 grams)	13/69 (19%)	19/130 (15%)	0.44		

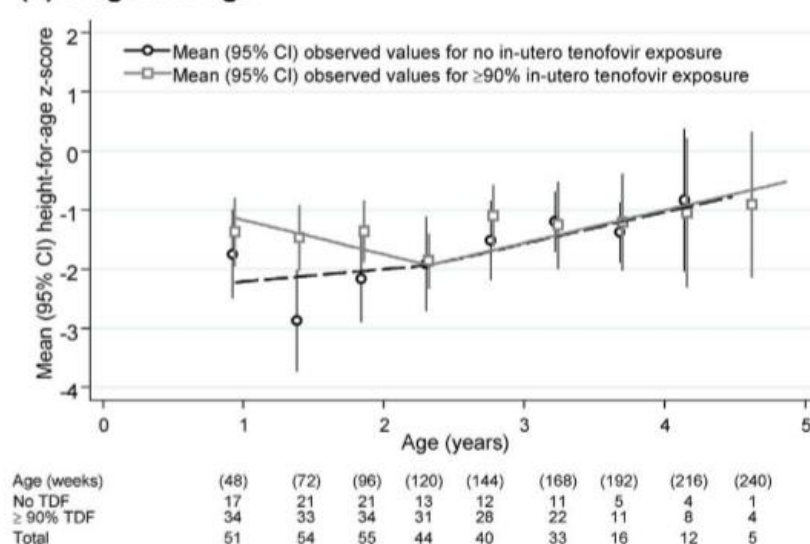
Safety of tenofovir in pregnancy and infants

(a) Weight-for-age



No differences between weight for age z-scores of children exposed vs. no exposed to TDF up to 5 years.

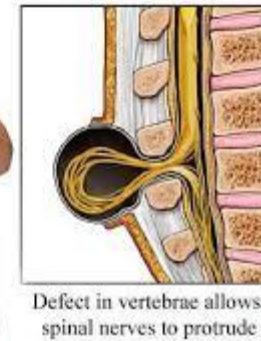
(b) Height-for-age



Height for age z-scores of children with no in utero TDF exposure were lower than TDF exposure group, before 2 years of age, but similar thereafter.

What about EFV?

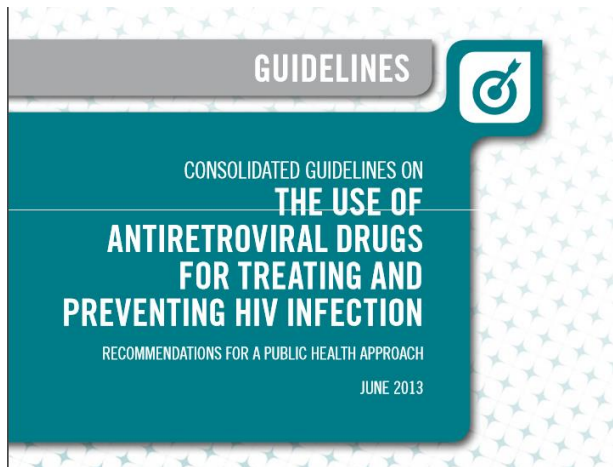
- มีข้อมูลรายงานย้อนหลังเกี่ยวกับการเกิด **neural tube defect** ในทารกที่เกิดจากแม่ที่ได้รับยา EFV ใน first trimester แต่ยังไม่เคยมีรายงานจากการติดตามไปข้างหน้าในหญิงตั้งครรภ์ที่มีเชื้อเอชไอวีได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสที่ลงทะเบียนในระบบ



- จากข้อมูลที่รวบรวมได้ขณะนี้จนถึงเดือน พย.2558 พบว่าความเสี่ยงต่อการเกิดความผิดปกติแต่กำเนิดของระบบต่างๆ ไม่แตกต่างจากในประชากรทั่วไปในประเทศสหรัฐอเมริกาคือ ร้อยละ **2.7**

- อย่างไรก็ตามความผิดปกติของการสร้างอวัยวะนั้นพบในหลายการศึกษาที่ทำในลิงและใช้ยาในขนาดเท่ากับที่ใช้ในคน นอกจากนี้พิษจากยา **EFV** ที่พบในตัวอ่อนของหนูเกิดได้แม้ในขนาดที่ได้รับน้อยกว่าที่ใช้ในคน 10 เท่า

What about EFV?



- To harmonize treatment across different populations
- To optimizing ARV drugs

No increased risk of birth defect compared with other ARV drugs used in 1st trimester of pregnancy.

Rationale and supporting evidence

The move to TDF + 3TC (or FTC) + EFV as the preferred first-line option

A systematic review comparing six regimens showed moderate-quality evidence indicating that a once-daily combination of TDF + 3TC (or FTC) + EFV is less frequently associated with severe adverse events and has a better virological and treatment response compared with other once- or twice-daily regimens (Web Annex www.who.int/hiv/pub/guidelines/arv2013/annexes). An additional systematic review showed people receiving NVP are twice as likely as those receiving EFV to discontinue treatment because of adverse events (121).

The Guideline Development Group also reviewed a published meta-analysis and a further updated analysis (122, 123) that showed no increased risk of birth defects with EFV compared with other ARV drugs used during the first trimester of pregnancy (122). 3TC and FTC are pharmacologically comparable (123). TDF + 3TC (or FTC) + EFV offers good potential for harmonizing treatment across different populations: TDF/FTC or TDF/3TC are the preferred NRTI backbone for people coinfected with HIV and HBV and can be used among people coinfected with TB and among pregnant women. EFV is the preferred NNRTI for people with HIV and TB (pharmacological compatibility with TB drugs) and HIV and HBV coinfection (less risk of hepatic toxicity) and can be used among pregnant women, including those in the first trimester.

If TDF + 3TC (FTC) + EFV cannot be used, other once- or twice-daily NNRTI-containing regimens (AZT + 3TC + EFV, AZT + 3TC + NVP, and TDF + 3TC (or FTC) + NVP) can be used as alternative first-line regimens in ART-naïve people. Despite being considered equivalent options, they have potential disadvantages compared with preferred regimens. Use of other drugs such as ABC and boosted PIs are acceptable as potential backup options in special situations but are not recommended as preferred alternatives, considering the principles of optimizing ARV drugs.

Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis

- ❑ A meta-analysis of birth defects in infants with first trimester efavirenz exposure up to July 2011.
- ❑ In 21 studies, there were 39 defects among live births in 1437 women receiving first trimester efavirenz [2.0%, 95% CI 0.82–3.18].
- ❑ The relative risk of defects comparing women on efavirenz-based (1290 live births) and non efavirenz-based regimens (8122 live births) was 0.85 (95% CI 0.61–1.20).
- ❑ One neural tube defect was observed (myelomeningocele), giving an incidence of 0.07% (95% CI 0.002–0.39).

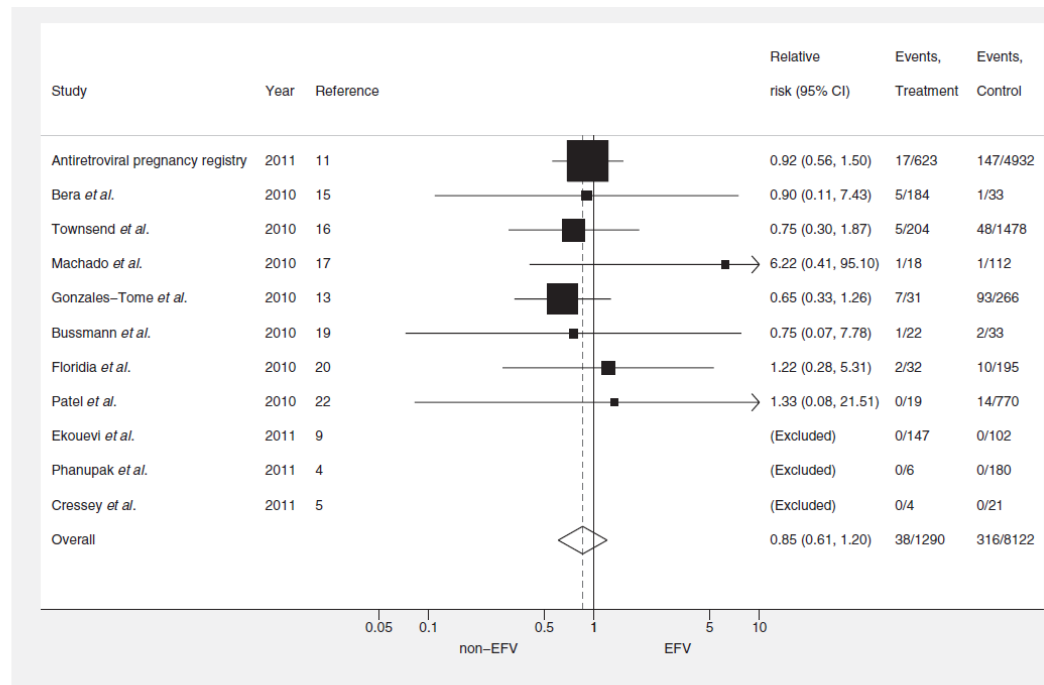
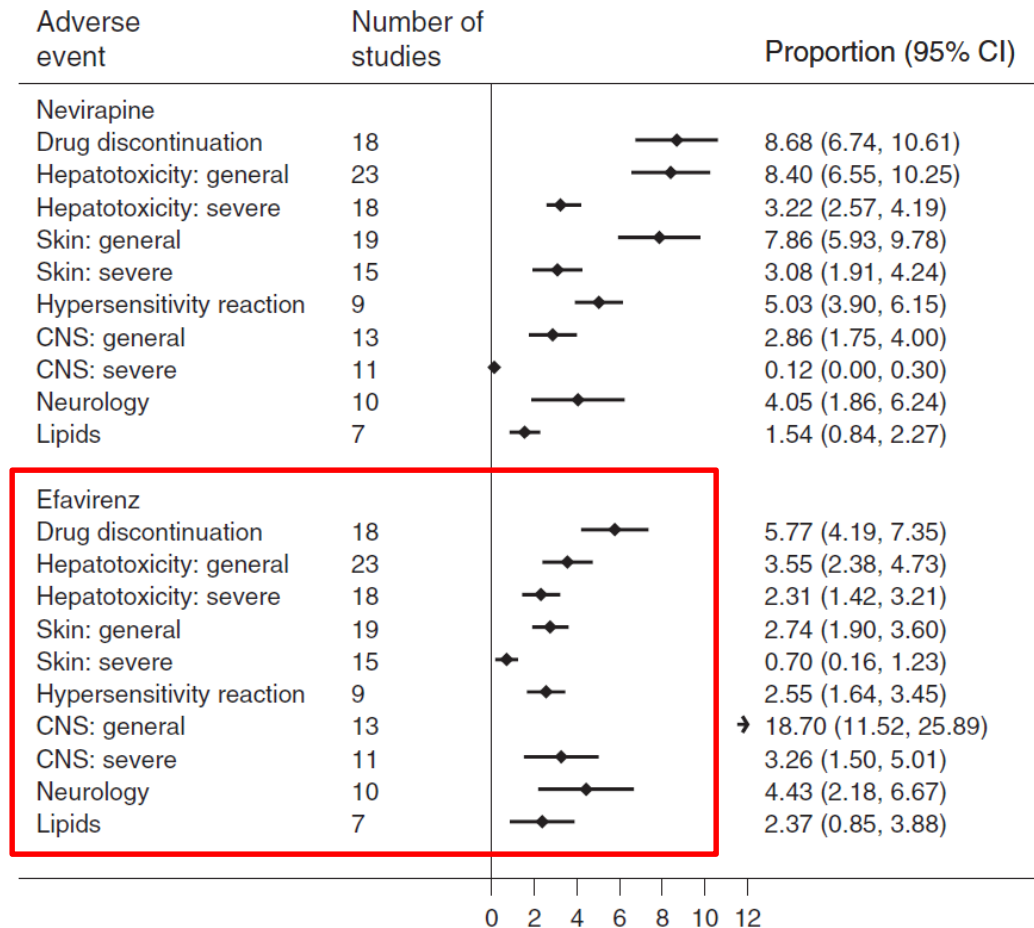


Fig. 1. Relative risk of birth defects on efavirenz vs. nonefavirenz regimens. CI, confidence interval; EFV, efavirenz.

Adverse events associated with nevirapine and efavirenz-based first-line antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis

- ❑ จากการทบทวนข้อมูลการวิจัยแบบสุ่ม 8 เรื่องและ การวิจัยแบบติดตามไปข้างหน้า 26 เรื่อง
- ❑ พบว่า **EFV** สัมพันธ์กับการเกิดอาการข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์น้อยกว่า **NVP**
- ❑ ผู้ป่วยที่ได้รับยา **NVP** มีโอกาสต้องหยุดยาเพราะอาการไม่พึงประสงค์มากกว่าผู้ป่วยที่ได้รับยา **EFV** 2 เท่า



Infant

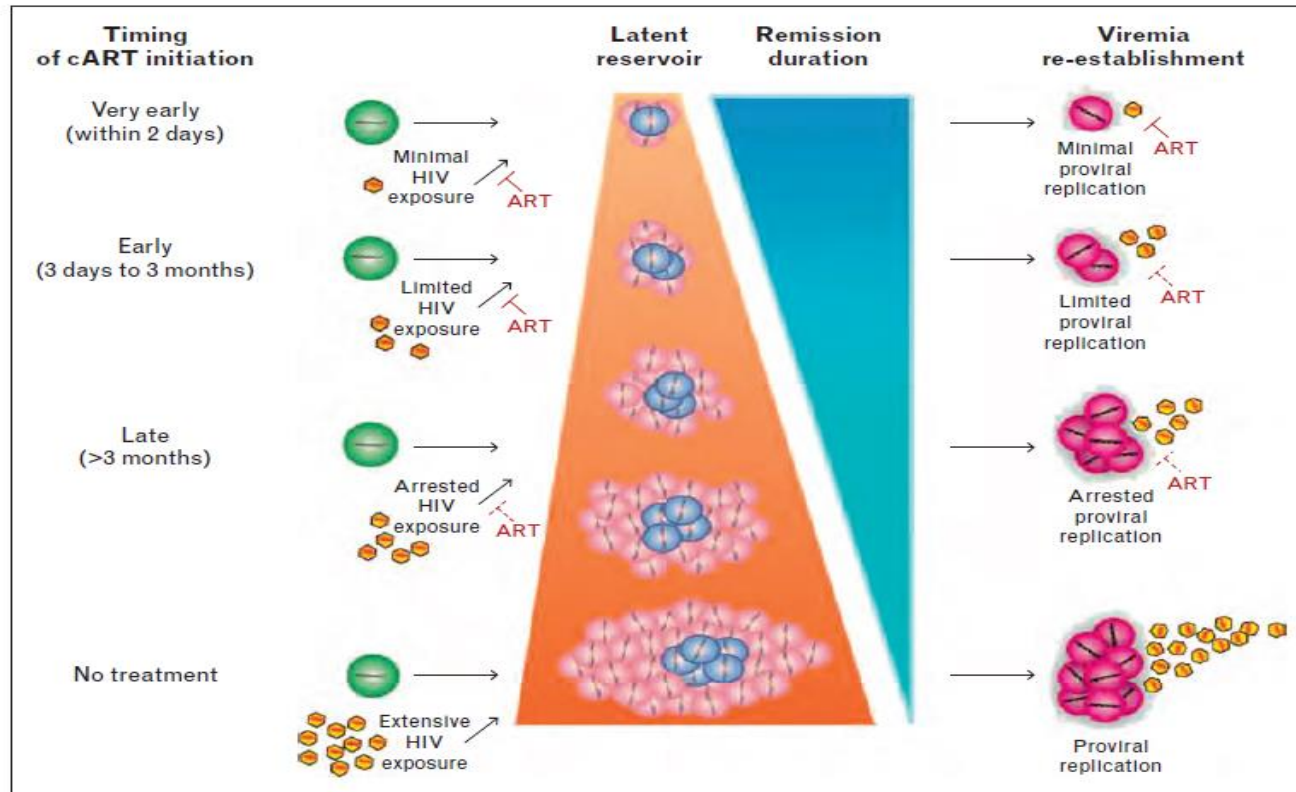


What did we learn from the Mississippi baby?

- HIV remission is possible with very early and aggressive ART.
 - IMPAACT 1115 study is developed
- Treatment of acute HIV infection can reduce HIV reservoirs (gut-associated lymphoid tissue, CNS)

HIV Latent Reservoir

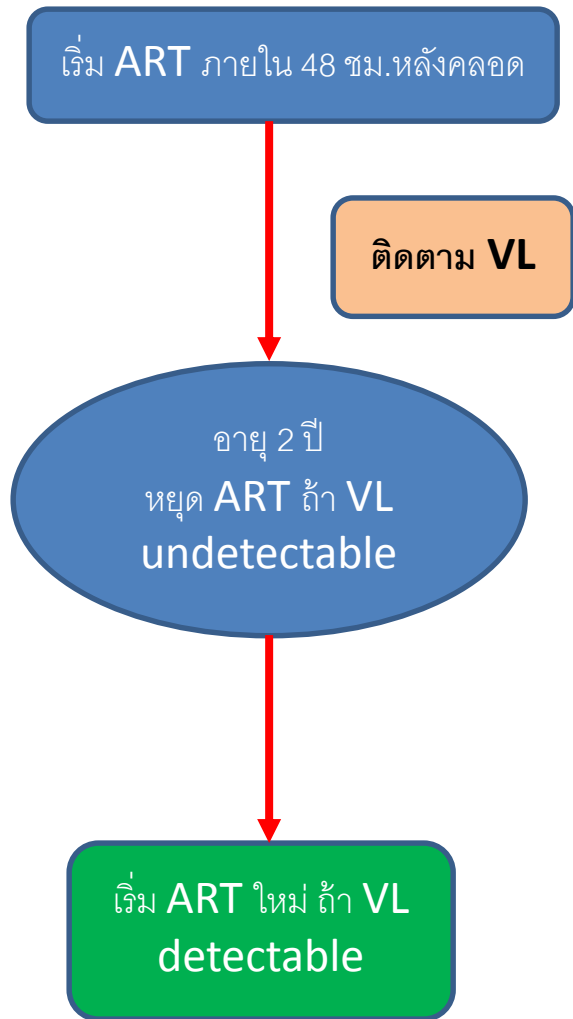
Reservoir sites: Central memory T cell(T_{CM}) GALT, Lymph node, CNS



Type of CD4+ T cell

Green = susceptible **Pink** = productively infected **Blue** = latently infected **Purple** = reactivated

IMPAACT1115: Very Early Intensive Treatment of HIV-Infected Infants to Achieve HIV Remission



- ดูว่าการเริ่มยาต้านไวรัสอย่างรวดเร็วจนทำให้ตรวจไวรัสในเลือดไม่พบ จะทำให้สามารถหยุดยาต้านไวรัสได้หรือไม่ จะหยุดได้นานแค่ไหนโดยที่ตรวจหาปริมาณไวรัสในเลือดไม่พบ
- ดูความปลอดภัยและวัดระดับยาในเลือดของทารกที่ได้รับการรักษาด้วยยาต้านไวรัสเหล่านี้

Cohort 1: Infants aged ≤ 48 hours of life born to women with HIV-infection that was untreated during pregnancy (High-Risk)

Cohort 2: Infants ≤ 14 days of age with documented in utero HIV infection who initiated cART within 48 hours of age (ART-started)

IMPAACT1115: Very Early Intensive Treatment of HIV-Infected Infants to Achieve HIV Remission

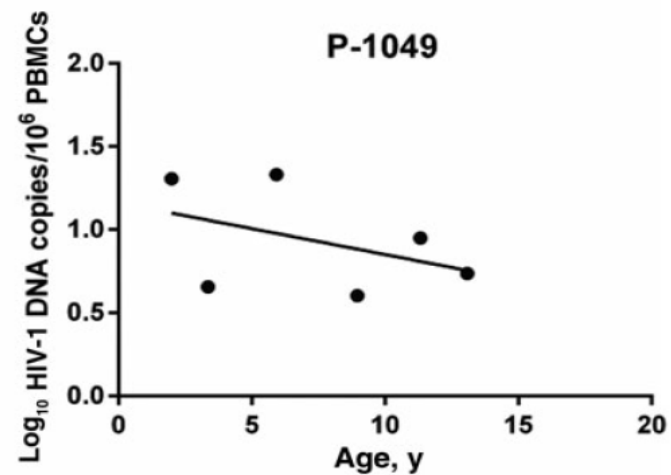
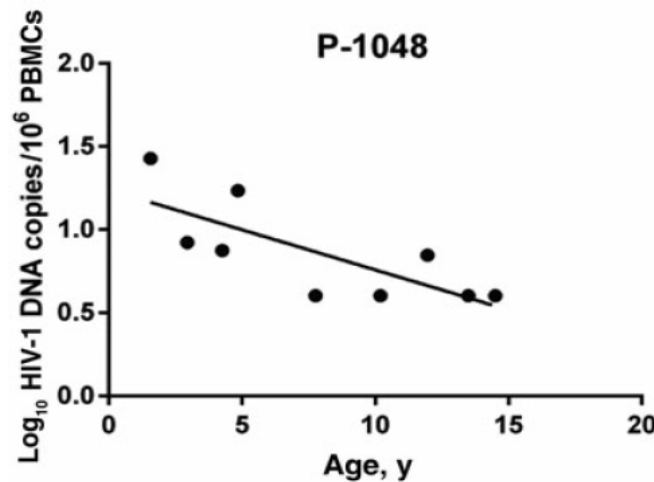
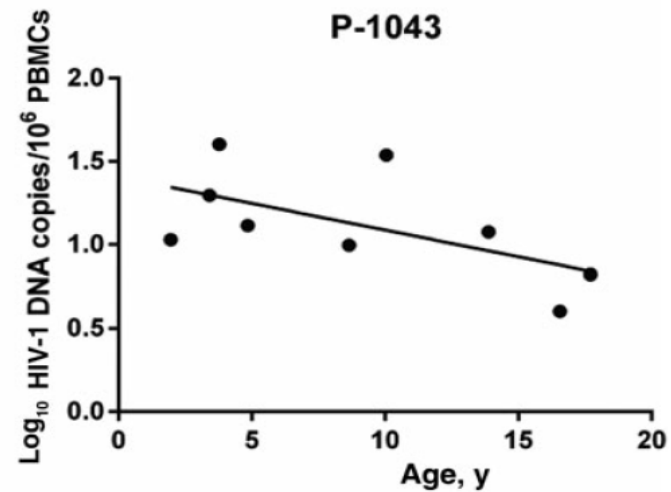
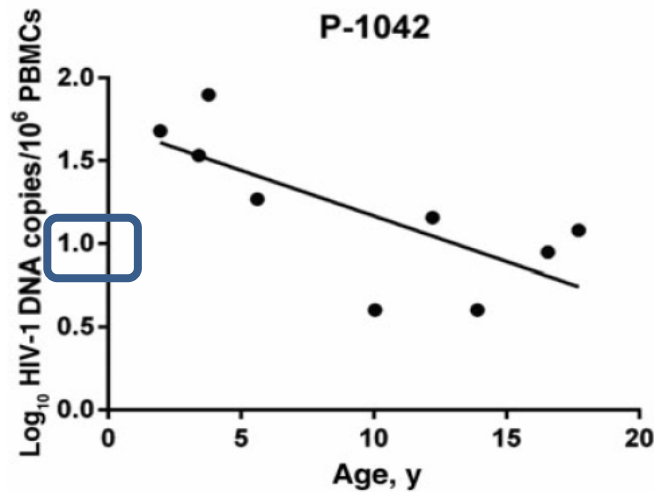


Benefit of early ART

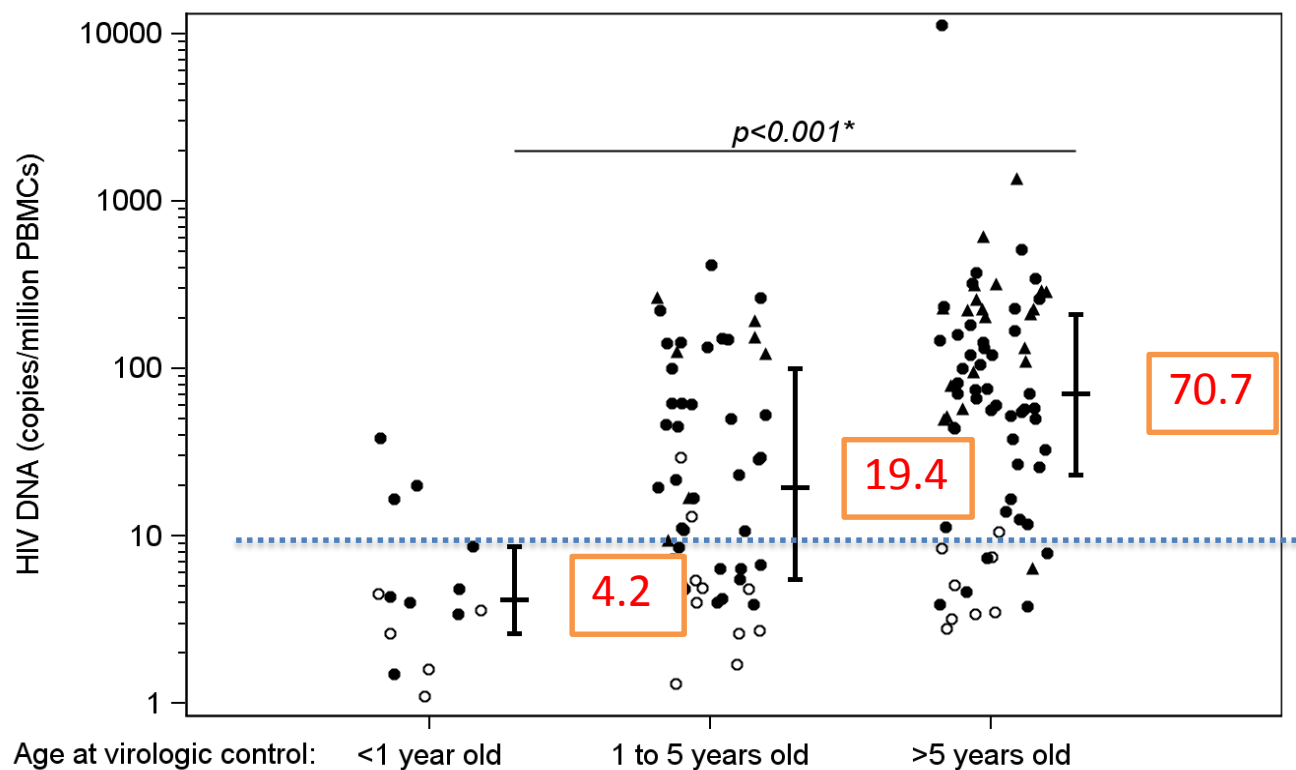
- Reduce HIV-related mortality
- Preserve immune function and long term control of viral replication
- Restrict viral diversity and reduce escape mutations
- Preserve the normal development of the memory B-cell and T-cell compartment
- Prevent functional and quantitative loss of mucosal Th17 cells
- Induction of a normalization of local and systemic T-cell activation

HIV DNA decay in children with early ART

Start ART before 3 month of age



Low HIV DNA if younger age @ achieved virological control



N=144
Age 14.3 yrs
ART for 10.2 yrs

HIV DNA < 10 c/million PBMC	<1 year old	1 to 5 years old	>5 years old
	79%	40%	18%

Early infant diagnosis

HIV PCR				anti-HIV ที่ 18 เดือน	การแปลผล	แนวทางการดูแล
แรกเกิด	1 เดือน	2 เดือน	4 เดือน			
-ve	N/A	N/A	N/A	N/A	น่าจะไม่ได้ติดเชื้อเอชไอวีจากในครรภ์ แต่ยังสรุปไม่ได้ว่าติดเชื้อระหว่างคลอดหรือไม่	ติดตาม HIV PCR ต่อตามแนวทาง
-ve	-ve	-ve	N/A	N/A	เด็กเสี่ยงทั่วไป: ไม่ติดเชื้อเอชไอวี	ในเด็กเสี่ยงสูงยังต้องตรวจ HIV PCR ยืนยันที่อายุ 4 เดือนอีกครั้งหลังหยุดยาต้านไวรัสอย่างน้อย 4 สัปดาห์
					เด็กเสี่ยงสูง: ยังสรุปไม่ได้	
-ve	-ve	-ve	-ve	N/A	เด็กเสี่ยงสูง: ไม่ติดเชื้อเอชไอวี	ติดตามผล anti HIV ที่ 18-24 เดือน

Early infant diagnosis

HIV PCR				anti-HIV ที่ 18 เดือน	การแปลผล	แนวทางการดูแล
แรกเกิด	1 เดือน	2 เดือน	4 เดือน			
-ve	-ve	-ve	-ve	N/A	เด็กเสี่ยงสูง: ไม่ติด เชื้อเอชไอวี	ติดตามผล anti HIV ที่ 18-24 เดือน
-ve	-ve	-ve	-ve	+	เด็กไม่มีอาการ: น่าจะ ไม่ติดเชื้อ	ติดตามผล anti HIV ที่ 24 เดือน ถ้าผลยังเป็น ลบ ไม่ติดเชื้อเอชไอวี ถ้า ผลเป็นบวก วินิจฉัยว่า ติดเชื้อเอชไอวี
					เด็กมีอาการ: อาจติด เชื้อหลังคลอด	

หมายเหตุ ในทุกกรณี ควรตรวจ anti HIV ที่ 18 เดือนเพื่อยืนยันผลการวินิจฉัย เนื่องจากชุดทดสอบ HIV PCR มีความไวมาก บางรายอาจมีผลเป็นบวกอยู่ทั้งที่ไม่ติดเชื้อ และในบางรายแม้ติดเชื้อแล้วแต่รักษาเร็วผล anti HIV อาจเป็นลบได้ การตรวจ anti HIV จะช่วยให้ยืนยันและบอกพยากรณ์โรคต่อการรักษาได้

Early infant diagnosis

HIV PCR				anti-HIV ที่ 18 เดือน	การแปลผล	แนวทางการดูแล
แรกเกิด	1 เดือน	2 เดือน	4 เดือน			
+ve	+ve	N/A	N/A	N/A	เด็กติดเชื้อตั้งแต่ในครรภ์	ให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสโดยเร็วที่สุดในรายที่มีผลบวกซ้ำอาจเกิดจากเด็กได้รับยาต้านไวรัสเพื่อการป้องกันเป็นเวลานาน ทำให้ก่ระดับไวรัสให้ต่ำ การตรวจ HIV PCR อาจไม่ไวพอในการตรวจปริมาณเชื้อระดับต่ำ
-ve	+ve	+ve	N/A	N/A	เด็กติดเชื้อระหว่างคลอด	
-ve	-ve	+ve/+ve	N/A	N/A	เด็กติดเชื้อระหว่างคลอดหรือหลังคลอด	
-ve	-ve	-ve	+ve/+ve	N/A	เด็กติดเชื้อระหว่างคลอดหรือหลังคลอด	

Early infant diagnosis

HIV PCR				anti-HIV ที่ 18 เดือน	การแปลผล	แนวทางการดูแล
แรกเกิด	1 เดือน	2 เดือน	4 เดือน			
+ve/+ve ต่อเนื่องกันที่ครั้งใดก็ตามจากนั้นเป็นบวกหรือลบก็ตาม				-ve	เด็กติดเชื้อแต่มีปริมาณเชื้อต่ำมาก ทำให้ไม่สร้างภูมิคุ้มกัน พบได้ตั้งรายงาน	ติดตามต่อเนื่องให้เด็กกินยาให้ดี เด็กมีพยากรณ์โรคที่ดี
						ควรบันทึกไว้และลงสมุดให้เด็กและผู้ปกครองเก็บไว้
+ve/+ve ต่อเนื่องกันที่ครั้งใดก็ตาม				+ve	เด็กติดเชื้อเอชไอวี	ให้การรักษาด้วยยาต้านไวรัสโดยเร็วที่สุด และกินยาต่อเนื่อง
+ve ครั้งเดียว จากนั้นเมื่อตรวจซ้ำก็กลายเป็นลบ				N/A	อาจเป็นผลบวกปลอม หรือให้การรักษาเร็วมากจน HIV antibody เป็นลบ	ชักประวัติการเริ่มยาและความเสี่ยงต่อการติดเชื้อดูผล VL แกร็บ
						ถ้าไม่มีความเสี่ยง อาจเป็นผลบวกปลอม ให้หยุดยาต้านไวรัสอย่างน้อย 4 สัปดาห์ขึ้นไปและเจาะเลือดใหม่
						ถ้ามีความเสี่ยงและรักษาเร็ว อาจเกิดจากการให้การรักษาเร็วมาก ควรให้กินยาต่อเนื่อง
-ve 2 ครั้ง โดยครั้งสุดท้ายอายุมากกว่า 4 เดือน				N/A	ไม่ติดเชื้อเอชไอวี	ถ้าเด็กมีอาการน่าสงสัย ให้ตรวจซ้ำ และให้ติดตามผล anti HIV

Children



We are happy taking ARV

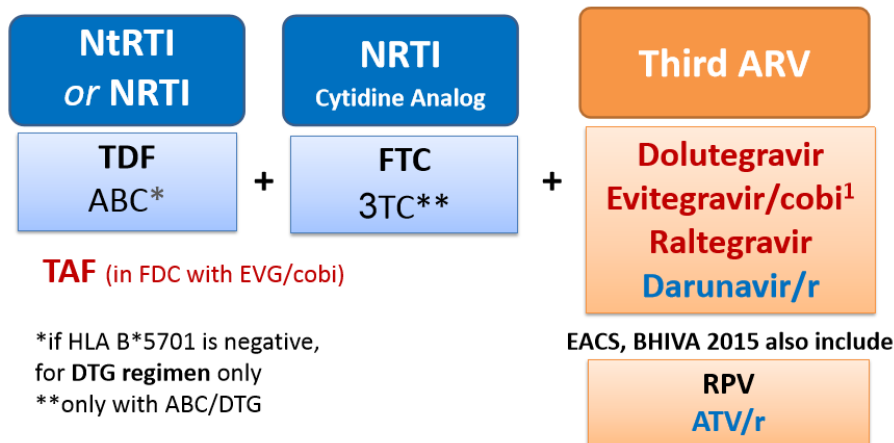
ประเด็นที่ยังเป็นปัญหาในการดูแลเด็กที่มีเชื้อเอชไอวี

- การเปิดเผยผลเลือดแก่เด็กในเวลาที่เหมาะสม (**time, place, person**)
- การถูกกีดกันและจำกัดโอกาสทางสังคม
- พัฒนาการทางกาย/สติปัญญา/การเข้าสู่วัยรุ่น
- คุณภาพชีวิต/สุขภาพจิต
- ปัญหาการดื้อยาต้านไวรัส สืบเนื่องจาก
 - การได้รับยาต้านไวรัสในขนาดที่ต่ำกว่าระดับที่เพียงพอเพื่อให้ได้ผลในการรักษา (การแบ่งเม็ดยา ปฏิกริยาระหว่างยา ข้อจำกัดในการกิน/ดูดซึมยา)
 - วินัยในการกินยาต่ำกว่าที่ควร



What to start

the U.S. DHHS, and EACS, BHIVA guidelines 2015



U.S. DHHS Guidelines April 2015; EACS 2015, BHIVA 2015

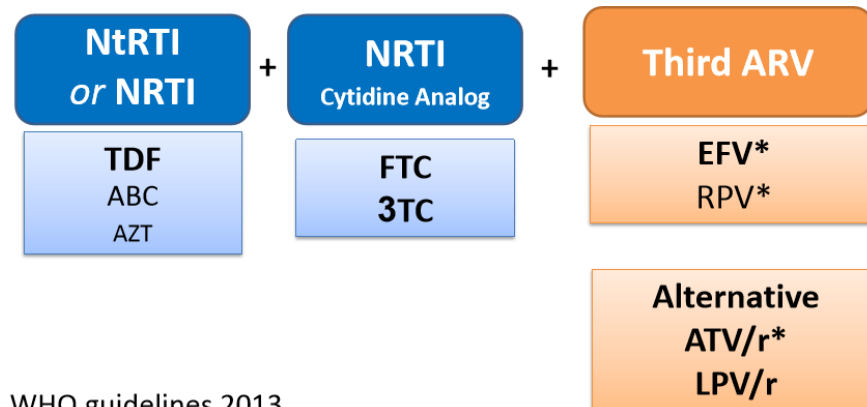
¹eGFR>70; ²when VL<100,000 c/ml



What to start in Resource-limited settings?

Three drug combination in Naïve Patients

2 Nucleoside RT Inhibitors + NNRTI or Boosted PIs

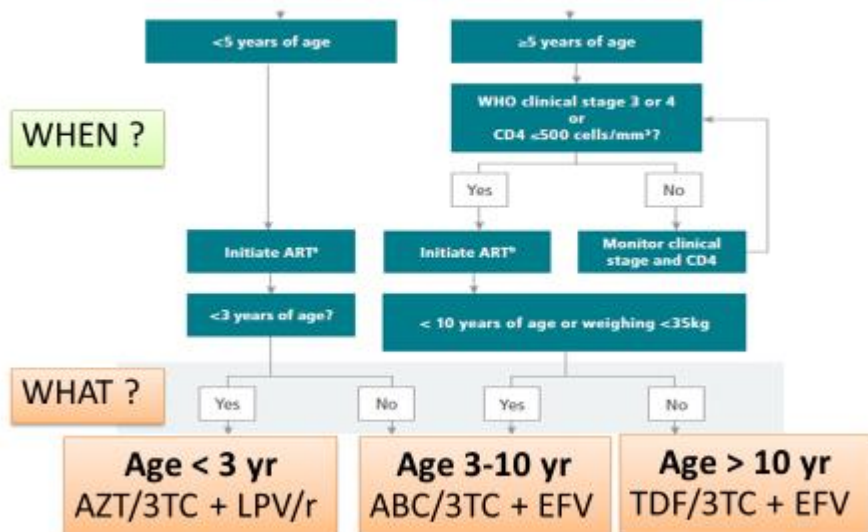


WHO guidelines 2013

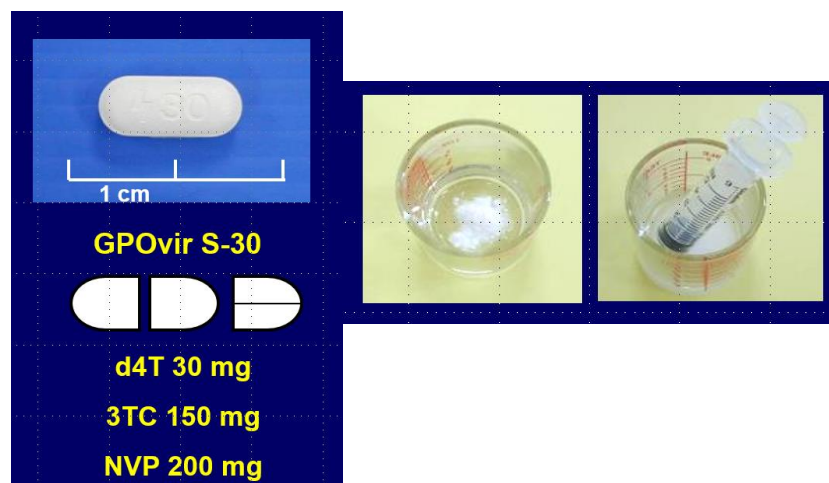
*Tentative **Thai Guidelines 2016**: EFV 400, RPV for CD4>350, and ATV/r 200/100 for patients on bPIs with VL<50



Pediatric HIV: WHO 2013



Our old friendly recipe





Approved ARV in children



NRTI	NNRTI	Protease Inhibitor	Integrase Inhibitor	Entry inhibitor
<u>Zidovudine</u>	<u>Nevirapine</u>	<u>Lopinavir/r</u> (> 2 week)	<u>Raltegravir</u> (> 4 weeks)	<u>Enfuvirtide</u> (> 6 years)
<u>Stavudine</u>	<u>Efavirenz</u> (> 3 mo)	<u>Atazanavir/r</u> (> 6 years)	<u>Elvitegravir</u>	<u>Maraviroc</u> > 16 years
<u>Lamivudine</u> <u>Emtricitabine</u>	<u>Etravirine</u> (> 6 years)	<u>Darunavir/r</u> (> 3 years)	<u>Dolutegravir</u> > 12 years	
<u>Didanosine</u> > 2 weeks	<u>Rilpivirine</u> > 12 years	<u>Fosamprenavir</u> (> 6 months)		
<u>Abacavir</u> > 3 months		<u>Tipranavir/r</u> (> 2 years)		
<u>Tenofovir</u> > 2 years				



โครงการวิจัย

IMPAACT P1093

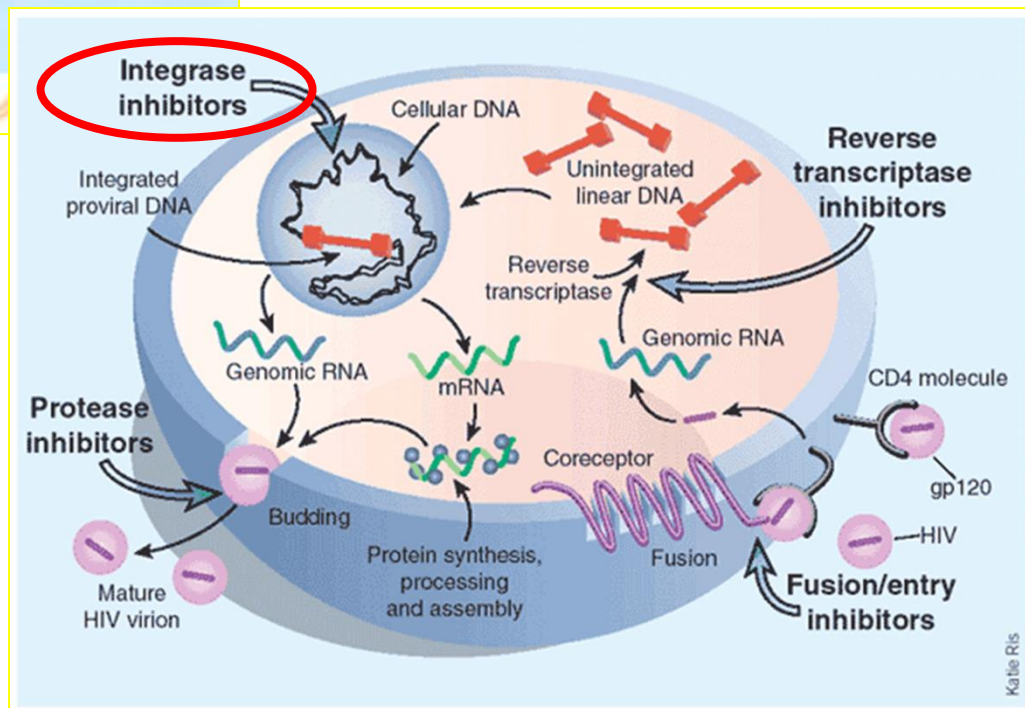
การศึกษาระยะที่ 1/2 แบบพหุสถาบัน
เพื่อศึกษาเภสัชจลนศาสตร์แบบเปิดฉลาก
ความปลอดภัยของยา ความสามารถทนต่อยา
และการต้านเชื้อไวรัสของ **ยาอีเอสเค1349572**
ในทารก เด็กและวัยรุ่นที่ติดเชื้อเอชไอวี

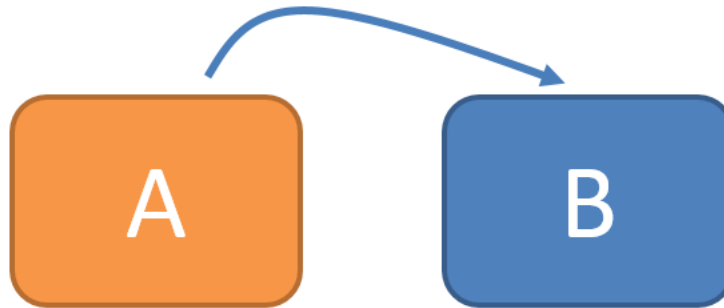


Dolutegravir

รับเด็กดื้อยา

อายุ 6 สัปดาห์ถึง < 6 ปี





ART Switch strategies in a well viral suppressive regimen

Purposes

- To reduce side-effects
- To improve convenience
- To avoid drug interactions

Meal Restriction Issues

With Food

*to improve
absorption*

Rilpivirine

EVG/Cobi

DRV/r, ATV/r



Empty Stomach

to reduce AEs

Efavirenz



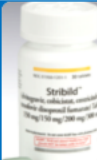
No meal restriction

Dolutegravir

Raltegravir



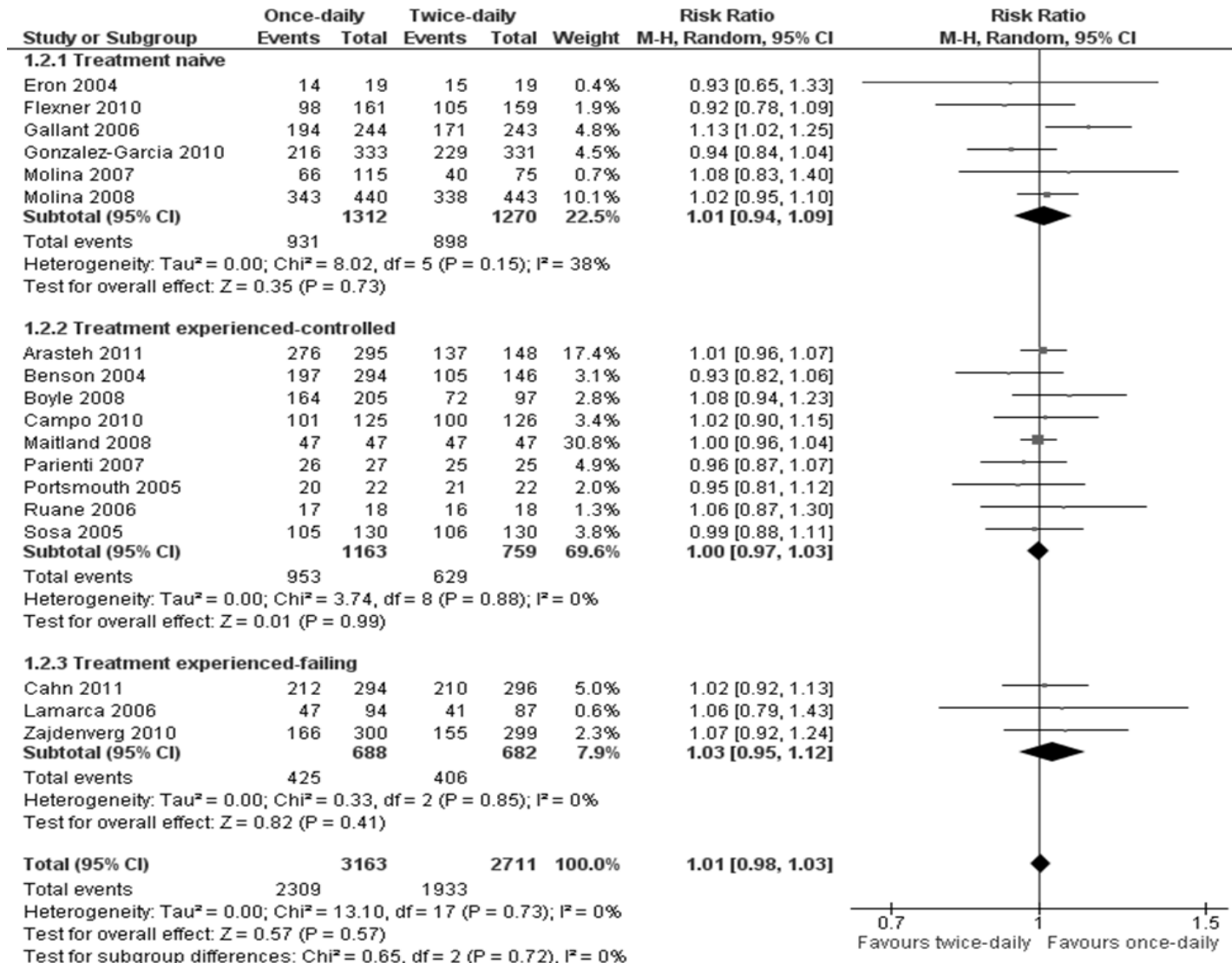
Available Single-Tablet Regimens

Trade name	Type of FDC	Yr of FDA Approval
Atripla¹ 	EFV/TDF/FTC	2006
Complera² 	RPV/TDF/FTC	2011
Stribild³ 	EVG/cobi/TDF/FTC*	2012
Triumeq³ 	DTG/ABC/3TC*	2014
Genvoya³ 	EVG/cobi/TAF/FTC*	2015

¹Only one available in most RLS; ^{2,3} EACS and BHIVA 2015; and

³DHHS recommended regimen for initial ART in 2015

Lower Pill Burden and Once-daily Dosing Antiretroviral Treatment May not result in Higher Virologic Success: A Meta-Analysis RCT



Once daily regimen may not be the answer

Forest plot of the effect of once-daily versus twice-daily antiretroviral regimens on the virologic suppression (plasma RNA HIV level <50 or <200 copies/mL)

Risk of triple-class failure in children with HIV

การศึกษาระบาดวิทยาเชิงสังเกตในกลุ่มประเทศยุโรป ได้เก็บข้อมูลจากเด็กที่ติดเชื้อเอชไอวีจากมารดา อายุต่ำกว่า 16 ปีจำนวน 1007 รายที่เริ่มยาต้านไวรัสประสิทธิภาพสูงระหว่างปี 2541-2551 โดยมีระยะเวลาเฉลี่ยของการติดตาม 4.2 ปี

	Number of children (n=1007)	Median follow-up person-years
Sex		
Boy	510 (51%)	3.9
Girl	497 (50%)	3.6
Age at start of ART (years)		
<2	350 (35%)	4.1
2-4	202 (20%)	4.3
5-9	265 (26%)	4.0
10-15	190 (19%)	2.9
Median (IQR)	4.2 (0.9-8.5)	..
Year of ART initiation		
1998-2000	368 (37%)	6.8
2001-2003	363 (36%)	3.9
2004-2007	276 (27%)	1.7
Previous ART exposure for prevention of mother-to-child transmission*		
No	937 (93%)	3.9
Yes	70 (7%)	3.1
Initial regimen		
NNRTI + 2 NRTIs	467 (46%)	3.0
NNRTI + 3 NRTIs	93 (9%)	3.9
Ritonavir-boosted protease inhibitor + 2 or 3 NRTIs	126 (13%)	3.0
Unboosted protease inhibitor + 2 or 3 NRTIs	270 (27%)	6.7
3 NRTIs	51 (5%)	4.8

(Continues on next page)

	Number of children (n=1007)	Median follow-up person-years
(Continued from previous page)		
AIDS diagnosis before ART initiation		
No	793 (79%)	3.7
Yes	214 (21%)	4.1
CD4 percentage at ART initiation		
0-9%	193 (19%)	3.8
10-19%	254 (25%)	3.2
≥20%	236 (23%)	4.3
Unknown	324 (32%)	4.0
Median (IQR)	15.0 (9-24)	..
Viral load at ART initiation (log₁₀ copies per mL)		
0-4.49	181 (18%)	3.3
4.50-5.49	334 (33%)	3.4
≥5.50	258 (26%)	4.2
Unknown	234 (23%)	4.1
Median (IQR)	5.1 (4.6-5.7)	..

ART=antiretroviral therapy. IQR=inter-quartile range. NRTI=nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors. NNRTI=non-NRTI. *Antiretroviral therapy (ART) for prevention of mother-to-child transmission was defined as one or two antiretrovirals initiated within 7 days of birth and stopped up to 60 days after, or three or more antiretrovirals initiated within 7 days of birth and stopped up to 60 days after, and then no antiretrovirals for at least 90 days.

Table 1: Characteristics of children at the time of antiretroviral therapy initiation

Risk of triple-class failure in children with HIV

- พบว่าร้อยละ 24 ของเด็กทั้งหมดเคยได้รับยาต้านไวรัสทั้ง 3 กลุ่ม และมีร้อยละ 10 เกิดการดื้อยาทั้ง 3 กลุ่ม
- ในจำนวนนี้เด็ก 29 จาก 105 รายที่ดื้อยาทั้ง 3 กลุ่มนั้นพบว่าไม่เคยมี **VL < 500 copies/mL** เลย
- อุบัติการณ์ของการดื้อยาทั้ง 3 กลุ่มนั้นเพิ่มขึ้นตามเวลา โดยเพิ่มเป็นร้อยละ 12 ในปีที่ 5 หลังเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัส
- ปัจจัยที่สัมพันธ์กับการเกิดภาวะดื้อยา 3 กลุ่มคือการเริ่มการรักษาด้วยยาต้านไวรัสตอนอายุ **≥ 13 ปี**

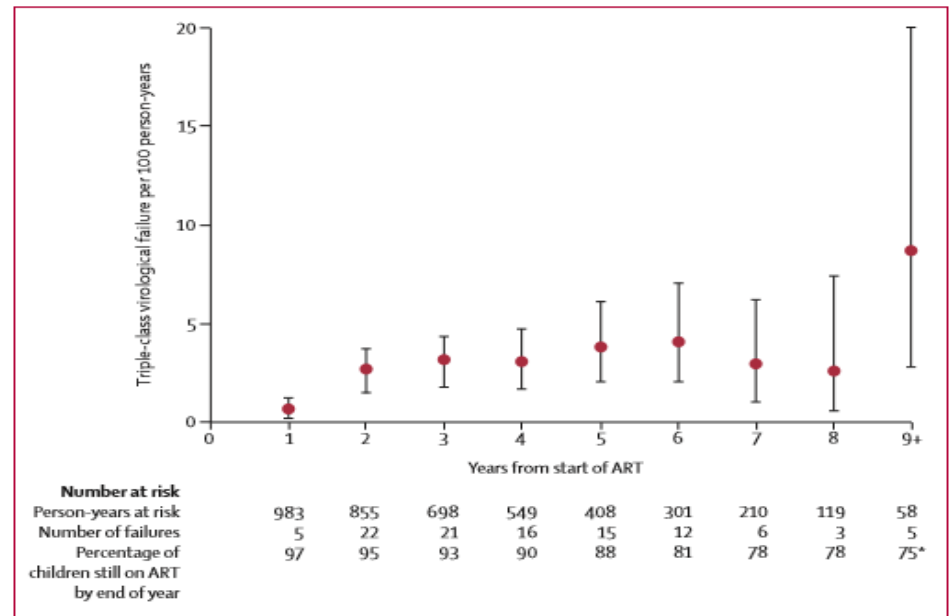
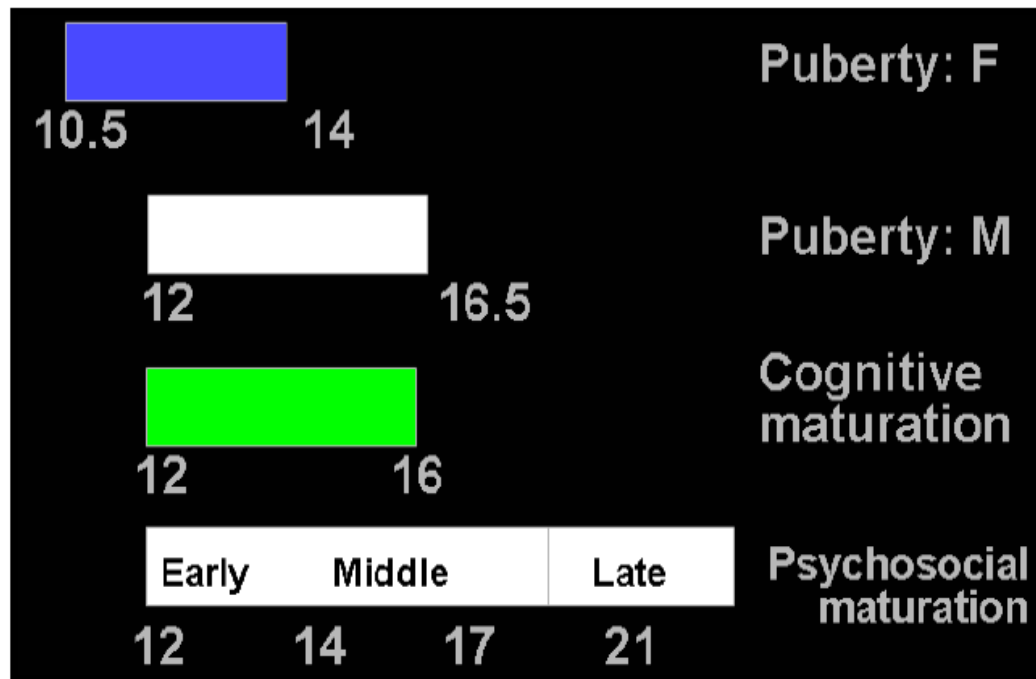


Figure 2: Incidence per 100 person-years (95% CI) of triple-class virological failure in children with HIV by duration of antiretroviral therapy

*At end of year 9.

Adolescents





Developments of Adolescents

General Rule of Teens

The unique stage of life with significant physical, emotional, and mental change

12-14 (early)

- Stick with parents
- Same sex peer
- Ambitious
- Poor temp control
- Impatience

14-17 (mid)

- Disagreement
- Peer is everything
- Too confident, no fear
- Ready to take risk
- Sexual orientation

17-21 (late)

- Accept parents
- Stable partner
- Moral, wiser
- Set goal, self control
- Rigid concept

Peer pressure

“What is right is what I want”

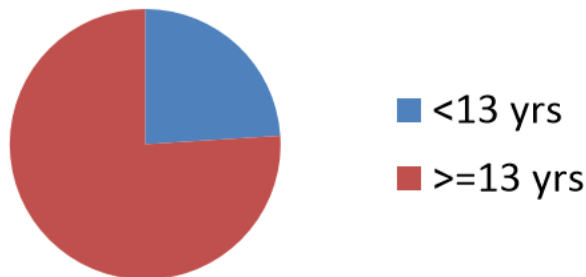
Low tolerance of opposite

Epidemiology: 2.1 million adolescents aged 10 - 19 years living with HIV globally

- **There are two HIV-infected adolescent populations**
 - **Grow up with HIV: mostly are perinatally acquired:**
 - Currently, 30-70% of perinatal pediatric cohort are adolescents
 - Globally (2014), 3.2 M children (<15 yo) are living with HIV: they will be adolescents in 5-10 years
 - **Recently infected: mostly behaviorally acquired:**
 - Of the 2 M newly infected cases in 2013, 60% were adolescents 15-24 year-old
 - Young women, young gay men and MSM the highest risk group

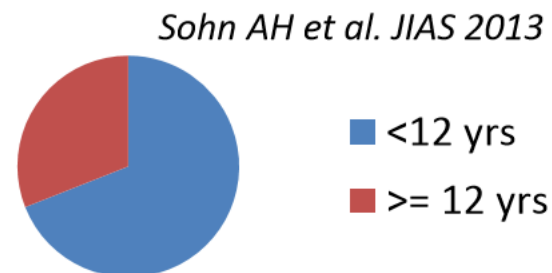
Children with HIV are Living Longer: 30-70% of them became adolescents

Estimated Number and Age of Perinatally-Infected Youth Living with HIV in the US
CDC HIV Surveillance Report 2011 (50 states)



10,798 persons with perinatal HIV living in the US

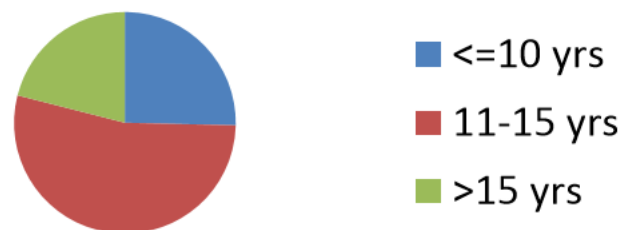
The TREAT Asia Pediatric HIV Observational Database (TApHOD),
6 countries in Asia, Mar 2011
(Pediatric HIV clinics only)



4,045 children: 53% female

The Thai national pediatric HIVQUAL database, 2013
(Pediatric HIV clinics only)

3,654 children: 54% female; 161 hospitals



Adolescents Grown-up With HIV VS Those Who Acquired HIV Recently

Adolescents grown-up with HIV

- High proportion of orphanage, raised-up by non-parent caretakers
- Better cope with HIV and treatment
- Good HIV knowledge
- Long experience of ART
- More complications from chronic HIV and long-term ART
 - Neurodevelopmental deficit
 - Poor growth, delayed puberty
 - Metabolic/ lipodystrophy
- Tired /bored of ART

Adolescents recently infected

- Healthier baseline
- Mostly sexually acquired or IVDU
- Poor/chaotic family background
- Higher risk behaviors, STI
- Not accept/not believe about HIV
- Poor HIV knowledge, misconceptions
- Poor compliance

UNAIDS 90-90-90 ambitious treatment target to help end the AIDS epidemic

To achieve this goal in adolescents, the care and supports provided must answer to their needs



90%

diagnosed



90%

on treatment



90%

virally suppressed

By 2020

Can we achieve 90-90-90?

Perinatally infected adolescents in Asia in 2011

Data from 18 pediatric sites in TApHOD (N=1254):
high retention (>90%) but low viral suppression (68%)

At Last visit	Active F/U N=1061
Median age	14.7 (13.3-16.4)
Single/double orphan	72.6%
In school	93.2%
HIV disclosed	62.2%
VL<400	67.7%
On Regimen NNRTI	70.6%

เราก็แข็งแรงดีนี่นา
เลิกกินยาดีกว่า



อยากมีชีวิตปกติ
เหมือนเพื่อนๆ
ไม่อยากกินยาแล้ว



กินยาสูตรสองแล้ว
ไวรัสเป็นหมื่น ซีดี 4 ก็
ลดลง กินยาไม่ดีแน่เลย

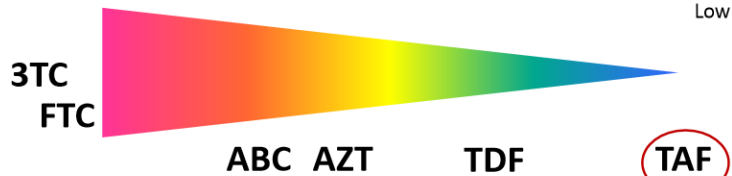


- ☐ Start third line regimen
- ☐ Simplified second line regimen
- ☐ 3TC monotherapy holding treatment
- ☐ Work on psychosocial/environment for adherence.
No change of regimen
- ☐ Keep counseling and just wait until getting to 18!

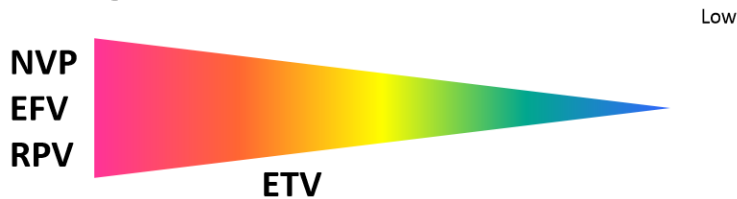
โอกาสเกิดการดื้อยา ถ้าวินัยในการกินยาไม่ดี

RTIs : Chance to Develop HIV Resistance

NRTIs

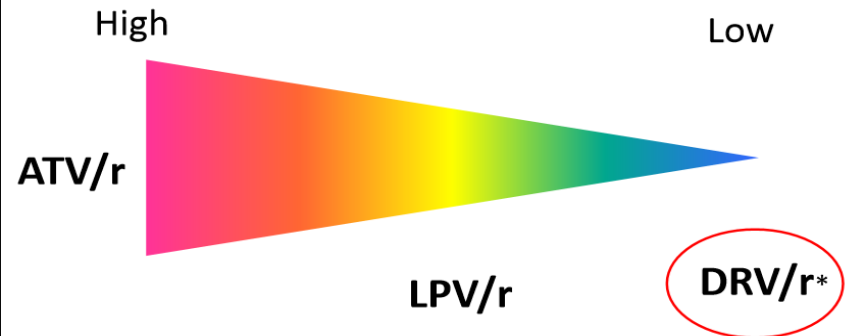


NNRTIs



Boosted Protease Inhibitors

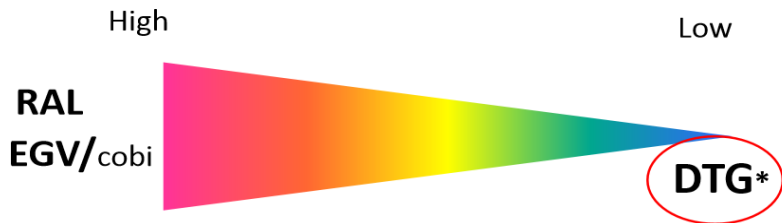
Chance to develop drug resistance



*preferred for patients with adherence concern

Integrase Inhibitors

Chance to develop drug resistance



*may consider for patients with adherence concern

Drug	Evidence of Resistance
EPIVIR® (lamivudine, 3TC)	None
EMTRIVA® (emtricitabine, FTC)	None
RETROVIR® (zidovudine, AZT)	None
VIDEX® (didanosine, ddi)	None
ZERIT® (stavudine, d4T)	None
ZIAGEN® (abacavir, ABC)	None
VIREAD® (tenofovir, TDF)	None
RESCRIPTOR® (delavirdine, DLV)	None
SUSTIVA® (efavirenz, EFV)	None
VIRAMUNE® (nevirapine, NVP)	None
AGENERASE® (amprenavir, APV)	None
LEXIVA® (fosamprenavir, FOS)	None
CRUXIVAN® (indinavir, IDV)	None
FORTOVASE® / INVIRASE® (saquinavir, SQV)	None
KALETRA® (lopinavir + ritonavir, LPV)	None
NORVIR® (ritonavir, RTV)	None
VIRACEPT® (nelfinavir, NFV)	None
REYATAZ® (atazanavir, ATV)	None
APTIVUS® (tipranavir, TPV)	None

Third line Drugs

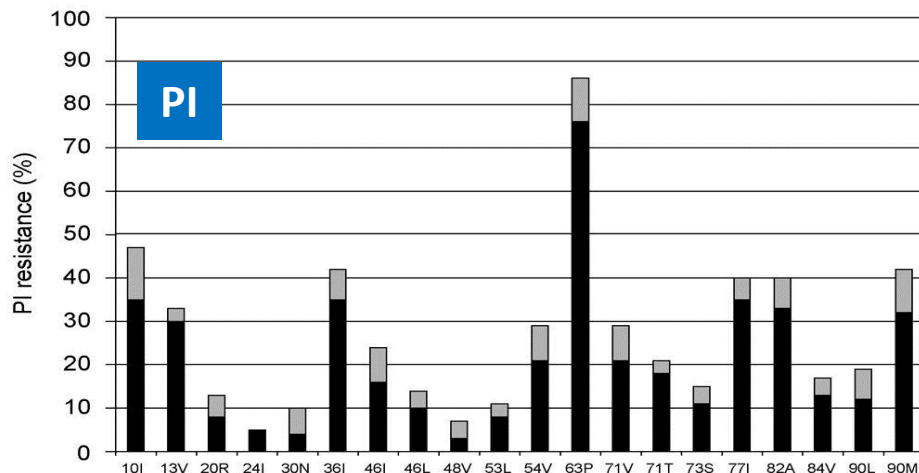
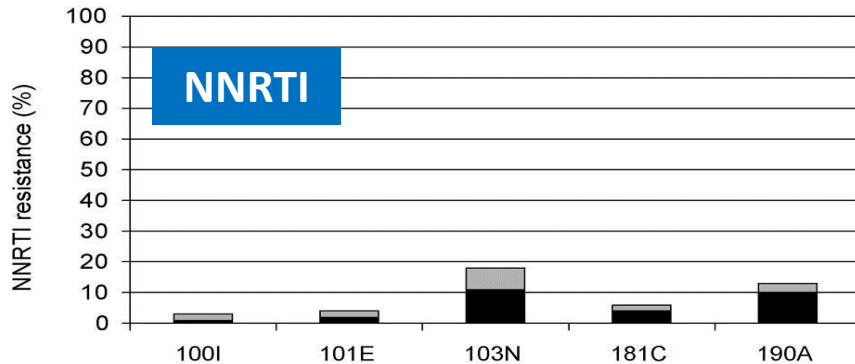
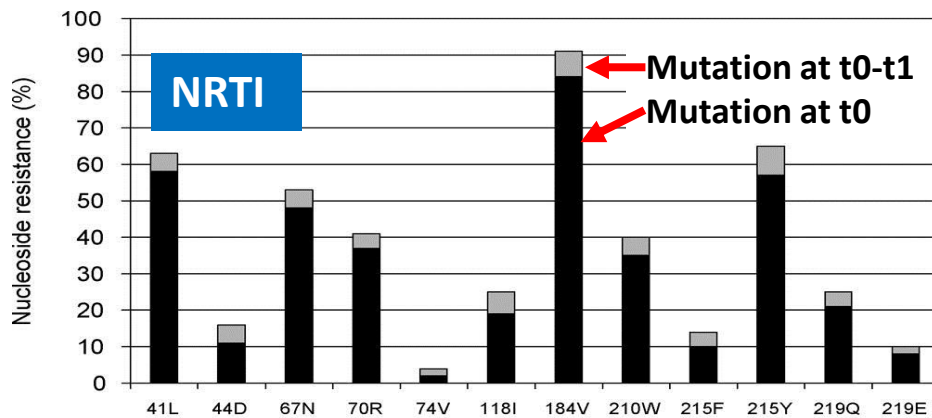
Drugs	Freq* (#tab/d)	Min age	Remark
Etravirine (ETV)	BID (2)	6 Y	Should be combined with bPI, check mutation score
Darunavir (DRV/r)	OD, BID (4-6)	3 Y	Always boost with RTV (100 is ok)
Raltegravir (RAL)	BID (2)	2 Y	Need to combine with other active drug due to low resistance barrier
Maraviroc (MVC)	BID (2-4)	16 Y	Only if CCR5 receptor (R5 virus) positive (found in 50-70%)
Elvitegravir (EVG)	OD (1)	NA	Quad (EVG/COBI/TDF/FTC) under study. Cross resist with RAL
Dolutegravir (DTG)	OD (1)	NA	Effective in RAL, EVG resistance. FDC of ABC/3TC/DTG Under study

Keeping the patients on failing regimens is better than treatment interruption

French cohort 2000-2005 in patients with CD4 <200 for > 6 months

	Stay on Failing Regimen VL >500	Interrupt Rx VL >500	On HAART and VL <50
	N = 8783	N = 2399	N =4351
New AIDS event (per pt-yr.)	14.5	18.5	4.5

- New AIDS event associated with CD4 <50, VL >30,000
- Interrupt Rx had highest risk of AIDS



Evolution of drug resistance in HIV-infected patients remaining on a virologically failing regimen

"An overall 6-monthly increase of 1.96 IAS-mutations and an average loss of 1.25 active drugs."

3TC Monotherapy Holding Regimen Slow Down CD4 Decline Rate and Not Affect the Subsequent ART Response

Parameter	3TC (n = 29)	D'C (n = 29)
Clinical and immunologic failure*	12 (41%)	20 (69%)*
CD4+ decline (mean, cells/mm ³)	-141	-215
HIV RNA increase (mean, log ₁₀ copies/mL)	0.6	1.1
Response to subsequent treatment	12 of 12	19 of 20
VL < 50 copies/mL with resumption of HAART	9 of 12 (75%)	8 of 19 (42%)

**Defined as CD4+ cell count < 350 cells/mm³ or clinical progression*

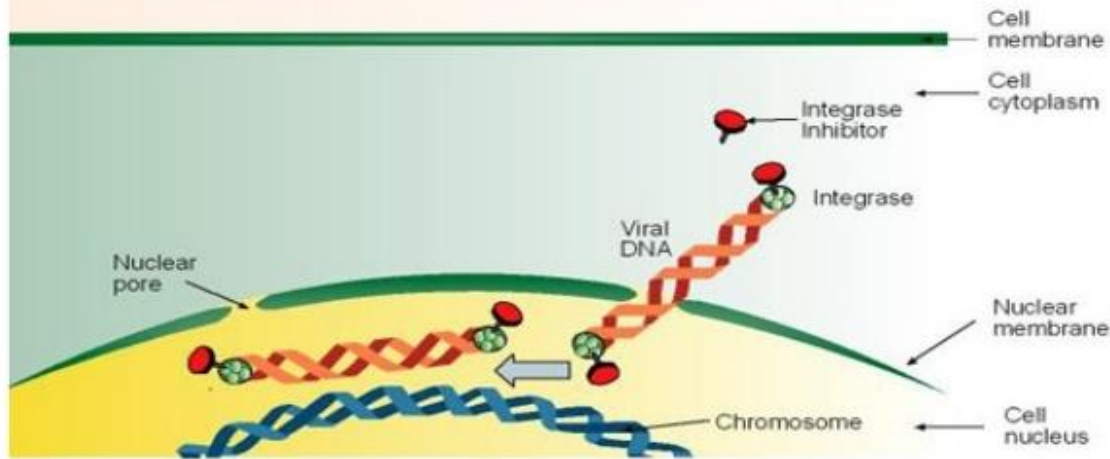
3TC = lamivudine; DC = discontinuation of all drugs; HAART = highly active antiretroviral therapy;

VL = viral load

เบื่อกินยาแล้วอะ
ยาฉีดไม่มีเหรหหมอ



Integrase inhibitors (INI)



- Integrase enzymes allow viral DNA incorporation into host chromosome.
- Blocks integrase function to prevent chromosomal insertion.

First generation INIs

- **Raltegravir**
- **Elvitegravir**

Second-generation INI

- **Dolutegravir**

- **Cabotegravir** (GSK1265744) is an INI and structural analogue of dolutegravir with potent anti-HIV-1 activity, a half-life of about 40 h when dosed orally, and a low propensity for drug interactions.
- In phase I trial: Oral doses of cabotegravir have been generally well tolerated in early trials of healthy and HIV-1-infected individuals.

Rilpivirine

- ☐ An NNRTI with in-vitro activity against HIV-1 wild type and resistant to some NNRTIs.
- ☐ Oral rilpivirine at 25 mg once a day has been approved.
- ☐ No significant pharmacokinetic interactions between oral cabotegravir and oral rilpivirine, lending support to the investigation of a two-drug regimen for the maintenance of viral suppression.

CBG+RPV LA injection: in development

With the goal to establish the safety and efficacy of a two-drug injectable regimen with a dosing interval of at least 4 weeks, parenteral long acting formulations of cabotegravir and rilpivirine are in clinical development.



LATTE-2

Phase IIB multicenter open-label 96-week study

- ❑ 286 of 309 adults (93%) who were virologic suppressed on cabotegravir 30 mg+2NRTIs were randomized into 3 groups
- ❑ Long acting injectable formulations of cabotegravir+rilpivirine were used.
- ❑ Follow up to 32 weeks (Nov 2015)

Study groups	Injection q 8 weeks	Injection q 4 weeks	Oral CBG 30 mg+2NRTI
Number of pt.	115	115	56
VL < 50 copies/ml	95%	94%	91%
VL failure (cases)	1	0	1
Adverse events*	2%	5%	2%

* Pain at injection site in 93%, 2 withdrawn due to intolerable pain.

Thank you for your attention

