



TLD Transition:

แนวทางการปรับเปลี่ยนสูตรยาทางคลินิก

สมาคมโรคเอดส์แห่งประเทศไทย

2-3 May 2022

Nuntana Champa M.D. MSc.

Thai Red Cross Emerging Infectious Diseases Clinical Center
Department of Medicine, Faculty of Medicine,
Chulalongkorn University



Outline

- สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำในไทยและนานาชาติ
- สถานการณ์ยาต้านเอชไอวีที่มีใช้ในไทย และแผนการเปลี่ยนสูตรยา
- แนวทางการปรับเปลี่ยนสูตรยา TLD ทางคลินิก
 - ข้อบ่งชี้
 - ผลข้างเคียงที่พบบ่อยของ TLD, DTG
 - การประเมินคนไข้ก่อนเปลี่ยนยา
 - การให้ข้อแนะนำคนไข้เพื่อปรับเปลี่ยนสูตรยา
 - การติดตามคนไข้หลังเปลี่ยนยา
 - กรณีที่ไม่สามารถเปลี่ยนสูตรยาเป็น TLD ได้ ควรใช้สูตรยาใด

International Guidance on First-line ART



DHHS 2021 ^[1]	IAS-USA 2020 ^[2]	EACS 2021 ^[3]	WHO 2021 ^[4]	THAI 2020
<p><i>Recommended (rating A1, unless otherwise specified) initial regimens for most PWH:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BIC/FTC/TAF ▪ DTG/3TC/ABC <i>if HLA-B*5701 negative</i> ▪ DTG + (FTC or 3TC) + (TAF or TDF) ▪ DTG/3TC[†] 	<p><i>Recommended (rating A1a) initial regimens for most PWH:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ BIC/FTC/TAF ▪ DTG + FTC/(TAF or TDF) ▪ DTG + 3TC/TDF ▪ DTG/3TC^{†‡} 	<p><i>Recommended Regimens (Preferred)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DTG/ABC/3TC <i>if HLA-B*5701 negative</i> ▪ BIC/FTC/TAF ▪ DTG + FTC/TAF or XTC/TDF ▪ RAL + FTC/TAF or XTC/TDF ▪ DTG/3TC[†] ▪ DOR + FTC/TAF or XTC/TDF 	<p><i>Preferred First-line Regimen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DTG + XTC/TDF 	<p><i>Recommended Regimens</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ DTG + (TDF or TAF) + (3TC or FTC)

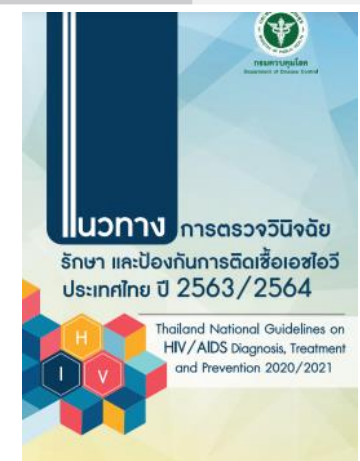
สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำเป็นสูตรแรก และสูตรทางเลือกในประเทศไทย

ยาด้านเอชไอวีที่แนะนำให้ใช้เป็นสูตรแรกในประเทศไทย ได้แก่ (TAF หรือ TDF) + (3TC หรือ FTC) + DTG โดยแนะนำให้ เป็นแบบรวมเม็ด เนื่องจากเป็นสูตรที่ได้ผลในการควบคุม ไวรัสได้ดีมีผลข้างเคียงน้อยและใช้วันละครั้ง สูตรทางเลือก ได้แก่ NRTIs + NNRTIs ได้แก่ (TDF หรือ TAF) ร่วมกับ (3TC หรือ FTC) + (EFV หรือ RPV) ดังตารางที่ 2.4

ตารางที่ 2.4 สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำเป็นสูตรแรกและ สูตรทางเลือก

NRTIs backbone		ยาดัวที่ 3
แนะนำ	+	แนะนำ
(TDF หรือ TAF) ร่วมกับ (3TC หรือ FTC)		DTG ¹
หรือ ทางเลือก	+	หรือ ทางเลือก
ABC + 3TC AZT + 3TC		EFV หรือ RPV

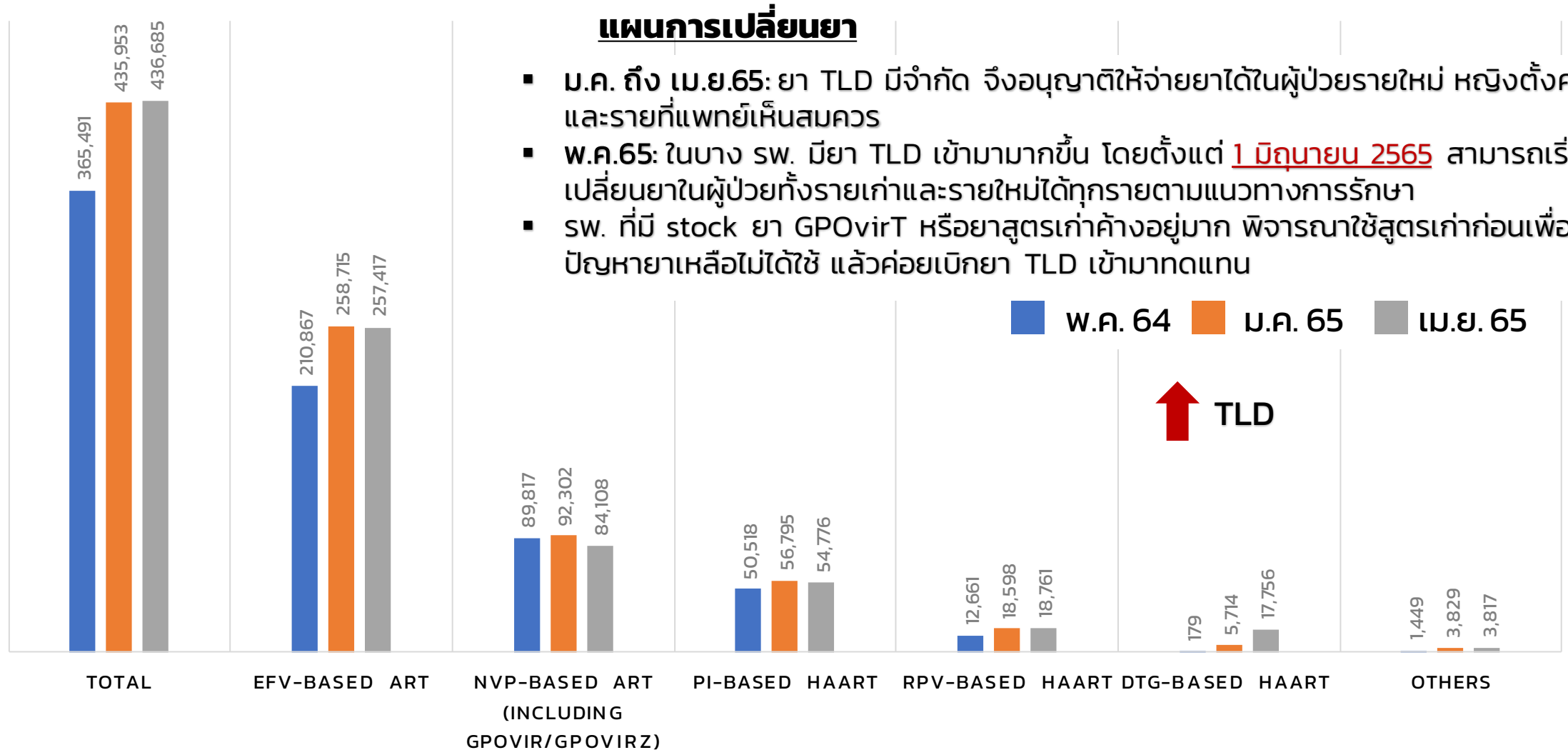
¹ ควรใช้ยารวมเม็ด



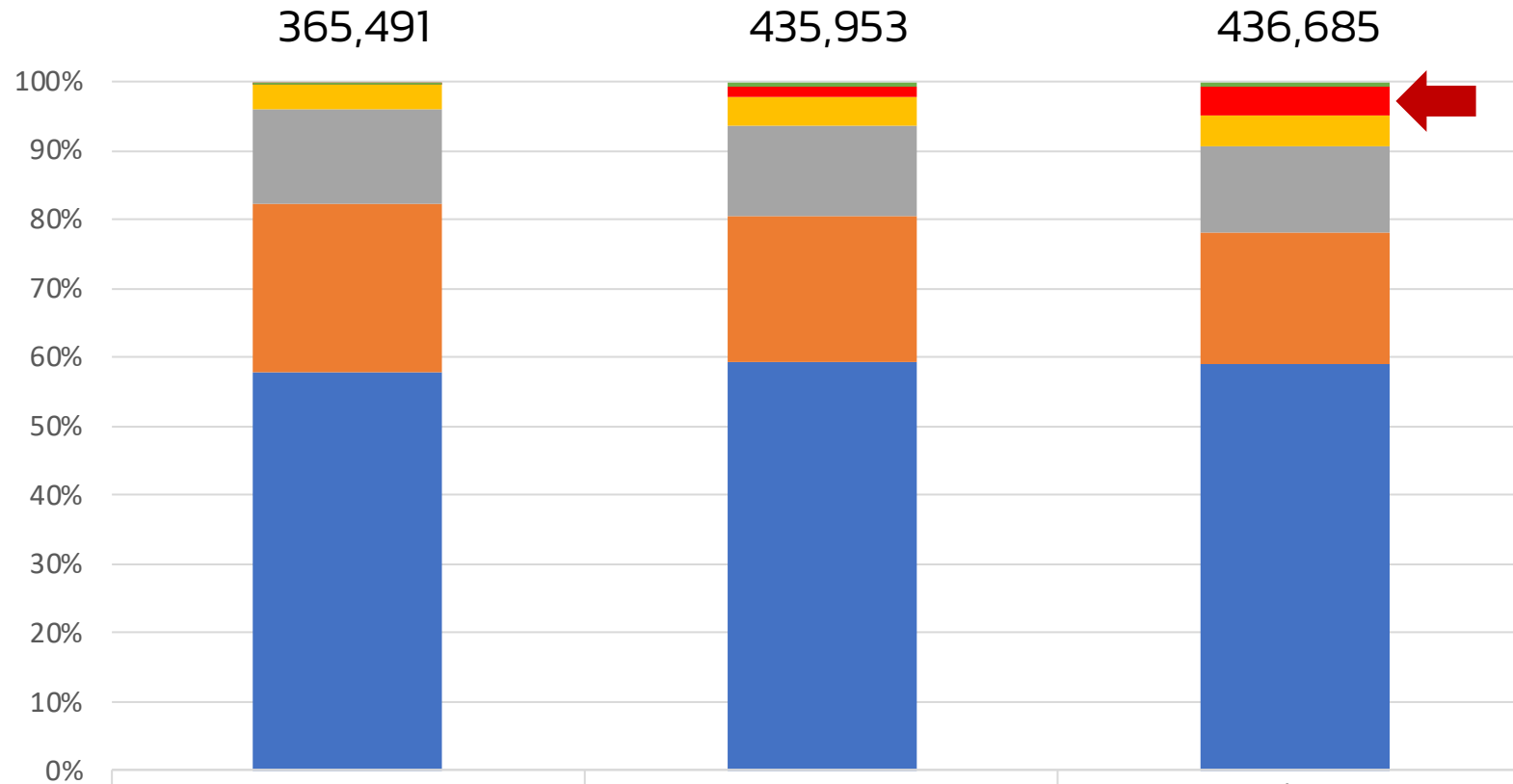
1. DHHS Guidelines. June 2021. 2. Saag. JAMA. 2020; 324:1651. 3. EACS Guidelines. October 2021. 4. WHO Policy Brief. July 2021.

สูตรยาต้านเอชไอวีในไทย NAP database ทุกสิทธิ์ (2021-2022)

คน



ร้อยละของสูตรยาต้านเอชไอวี NAP 2021-2022 (updated as of 20 April 22)



	June 2021	Jan 2022	April 2022
Others	0.4%	0.9%	0.9%
DTG-based regimen	0.0%	1.3%	4.1%
RPV-based regimen	3.5%	4.3%	4.3%
PI-based regimen	13.8%	13.0%	12.5%
NVP-based regimen	24.6%	21.2%	19.3%
EFV-based regimen	57.7%	59.3%	58.9%

■ EFV-based regimen ■ NVP-based regimen ■ PI-based regimen ■ RPV-based regimen ■ DTG-based regimen ■ Others

แนวทางการรักษาเอชไอวี
ในไทยปัจจุบันยังใช้ยา
EFV-based ART เป็นยา
สูตรหลัก รองลงมาเป็น
NVP-based ART

DTG/TLD ผ่านบัญชียา
หลัก ก.ค. 2021 แต่อัตรา
การใช้มีเพียงร้อยละ 4
ที่เดือนเมย 2565

แนวทางการเริ่มยาสำหรับผู้ป่วยรายใหม่ ในผู้ใหญ่



การตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี HIV Thai guideline 2563

- ✓ จำนวน CD4
- ✓ HBsAg
- ✓ Anti-HCV
- ✓ Syphilis serology
- ✓ ALT+ALP
- ✓ Creatinine
- ✓ UA
- ✓ Chest X-ray



ตารางที่ 2.4 สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำเป็นสูตรแรกและสูตรทางเลือก

NRTIs backbone		ยาตัวที่ 3
แนะนำ	+	แนะนำ
(TDF หรือ TAF) ร่วมกับ (3TC หรือ FTC)		DTG ¹ TLD
หรือ ทางเลือก	+	หรือ ทางเลือก
ABC + 3TC AZT + 3TC		EFV หรือ RPV

¹ ควรใช้ยารวมเม็ด

TLD
Size: 2 cm
Markings1: L T D
Markings2: M



GPOvirT
Size: 2.2 cm
Markings1: TEE



คำแนะนำเกี่ยวกับการเริ่มยา DTG

- ❑ หญิงวัยเจริญพันธุ์ ควรแนะนำให้คุมกำเนิด เนื่องจากมีรายงานการเกิด neural tube defect ในการกเพิ่มขึ้นเล็กน้อยในหญิงที่เริ่ม DTG ก่อนการตั้งครรภ์ จาก 1:1000 เป็น 2:1000
 - DTG ไม่มีผลกระทบต่อระดับยาคุมกำเนิด
- ❑ ห้ามทานยา Antacids, calcium, zinc, วิตามินรวม หรืออาหารเสริมที่มีแคลเซียมหรือธาตุเหล็กร่วม โดยควรทาน DTG ก่อน 2 ชั่วโมง หรือ ทาน DTG หลังทานยากลุ่มนี้ 6 ชั่วโมง
- ❑ หากต้องทานร่วมกับ Metformin ควรจำกัดขนาด Metformin สูงสุดไม่เกิน 1,000 mg/วัน
- ❑ หากผู้ป่วยทานยา Rifampicin รักษาวัณโรค ปริมาณ DTG เป็น 50mg วันละ 2 ครั้ง
- ❑ ไม่ควรใช้กับยากันชัก Phenobarbital, Phenytoin สามารถใช้กับ Levetiracetam ได้ แต่ถ้าใช้ร่วมกับ Carbamazepine ต้องเพิ่มขนาด DTG เป็น 50mg วันละ 2 ครั้ง

Tsepamo Birth Outcomes Surveillance Study in Botswana

- May 2018: unplanned analysis found increase in NTD prevalence among infants born to Botswanan women who conceived on DTG
 - DTG vs non-DTG ART at conception: 0.94% vs 0.12% (**prevalence difference: 0.82%**; 95% CI: 0.24-2.3)
- As more data have accrued, NTD prevalence with DTG has decreased and is not significantly different from non-DTG ART at conception



Data Through March 2021 ²	Conception		
	DTG (n = 5860)	Non-DTG (n = 22,475)	EFV (n = 13,217)
Total NTDs per exposures, n/N	9/5860	22/22,475	8/13,217
NTD prevalence, % (95% CI)	0.15 (0.08-0.29)	0.10 (0.06-0.15)	0.06 (0.03-0.12)
Prevalence diff. for DTG at conception, % (95% CI)	Ref	0.06 (-0.03 to 0.20)	0.09 (-0 to 0.23)

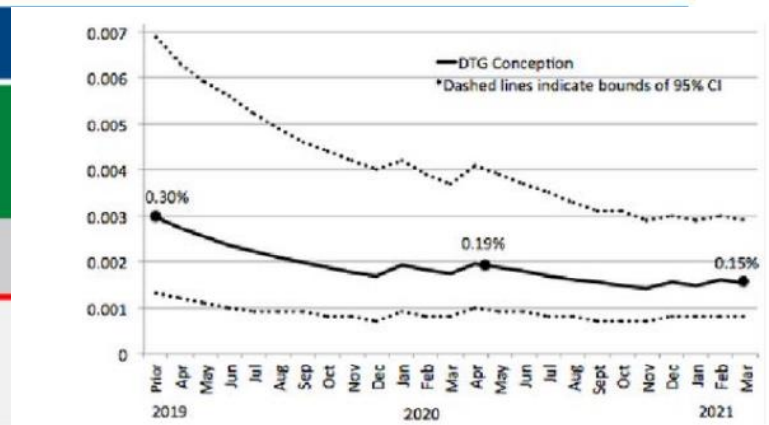


Figure A. Trend in prevalence with Dolutegravir (DTG) at conception.

ADVERSE DRUG EFFECTS of TLD

TDF/3TC/DTG (TLD)	Tenofovir DF (NRTI)	Lamivudine (NRTI)	Dolutegravir (INSTI)
Common พบบ่อย	<ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยส่วนมากสามารถทนต่อยาได้ดี 	<ul style="list-style-type: none"> เป็นยาในกลุ่ม NRTIs ที่ผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดีที่สุด โดยผลข้างเคียงที่พบเทียบเท่ายาหลอกในการศึกษาทางคลินิก 	<ul style="list-style-type: none"> ผู้ป่วยโดยทั่วไปทนยาได้ดี ในการศึกษาทางคลินิกพบผลข้างเคียงที่ไม่พึงประสงค์ร้อยละ 2 ของผู้ป่วยหยุดยา DTG เนื่องจากอาการไม่พึงประสงค์ทางจิตประสาท เช่น นอนไม่หลับ เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ เมื่อเทียบกับกลุ่มที่ได้ RAL และ EVG ซึ่งมีอาการดังกล่าวน้อยกว่า
Occasional พบได้บ้าง	<ul style="list-style-type: none"> GI: <ul style="list-style-type: none"> ท้องอืด คลื่นไส้ อาเจียน Transaminase elevation 4-5% Increased amylase 9% CPK เพิ่มขึ้นไม่มีอาการ 12% Neutropenia 3% Renal: ผู้ป่วยที่มีโรคไตเรื้อรังเดิม หรือมีภาวะอื่นที่มีแนวโน้มจะทำให้ไตทำงานผิดปกติอาจเพิ่มความเสี่ยงของพิษต่อไตมากขึ้น Bone: สัมพันธ์กับการลดลงของมวลกระดูก 	<ul style="list-style-type: none"> Headache GI: nausea, diarrhea, abdominal pain Insomnia (association unclear; may be due to co-administered ARVs) Hepatitis flare or fulminant hepatitis (in HBV co-infected pts if 3TC withdrawn or with development 3TC-resistant HBV) 	<ul style="list-style-type: none"> LFT elevation (2%). Patients co-infected with hepatitis B or C may be at increased risk CK elevation (3-4%) Neutropenia (2%) Diarrhea (1%) Headache (2%) Insomnia (3%) Nausea Renal: Pseudo CrCl decrease is due to inhibition of tubular secretion of creatinine. No significant change in GFR observed when measured by iohexol clearance. Weight gain (mean 5.3 kg over 18 months) – more weight gain seen among those switched from EFV-based therapy to INSTI- or PI-based therapy. <ul style="list-style-type: none"> Weight gain was highest among those switching to DTG compared to RAL or EVG.
Rare พบน้อย	<ul style="list-style-type: none"> Renal: มีรายงานผู้ป่วยที่มีลักษณะที่เข้าเป็นพิษต่อไตเหมือน Fanconi syndrome (hypophosphatemia, hypouricemia, proteinuria, and normoglycemic glycosuria) LACTIC ACIDOSIS AND HEPATIC STEATOSIS: ยังไม่พบความสัมพันธ์เชิงสาเหตุ การศึกษาในหลอดทดลองพบว่า TDF เป็นยาในกลุ่ม NRTI ที่มีความสัมพันธ์กับ mitochondrial toxicity น้อยที่สุด โดยในการศึกษาทางคลินิกพบว่ายา d4T ทำให้เกิด hyperlactatemia (>2.2 mmol/L) มากกว่าเมื่อเทียบกับ TDF (27% vs 4%, p < 0.0001). 	<ul style="list-style-type: none"> Lactic acidosis: NRTI class effect, but unlikely to be caused by 3TC. <ul style="list-style-type: none"> In vitro, 3TC, along with TDF, FTC, and ABC, are not associated with mitochondrial toxicity. Pancreatitis (reported in pediatric pts) 	<ul style="list-style-type: none"> Abdominal pain, vomiting, fatigue, myositis, pruritis, renal impairment. Dizziness, insomnia. Hypersensitivity reactions (≤1%) characterized by rash, constitutional findings (fever, malaise, fatigue, muscle or joint aches, blisters, conjunctivitis, facial edema, hepatitis, eosinophilia, angioedema) and sometimes organ dysfunction, including liver injury. **Discontinue immediately if signs or symptoms of hypersensitivity reactions develop.





ข้อแนะนำในการเปลี่ยนยาในผู้ป่วยใช้สูตร GPO-Vir Z250

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 55 ปี ได้รับการวินิจฉัย HIV และรับยาที่ รพ. ของท่านเป็นสูตร **GPO-Vir Z 250** มาเป็นเวลา 6 ปี วันนี้มาพบท่านตามนัด พร้อมผลเลือด CD4 362 cell/mm³, HIV VL < 50 copies/ml ท่านจะเปลี่ยนยาในผู้ป่วยรายนี้เป็น TLD หรือไม่?



Size: 1.93 cm
Markings: 250
Pill burden: 2 per day

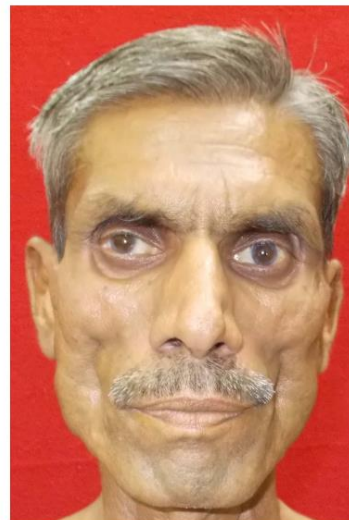
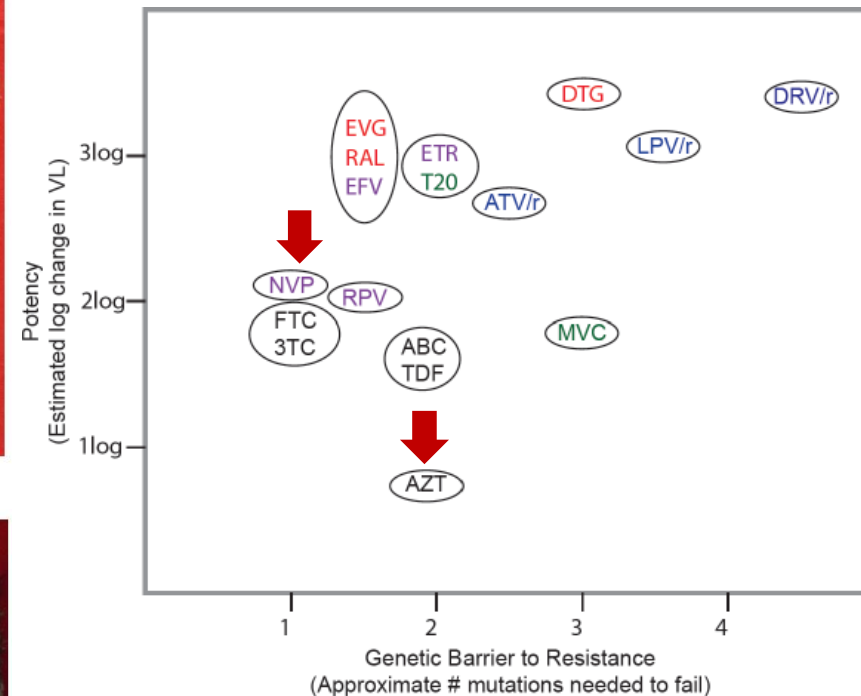


Figure 1 Showing hollowing of cheeks and loss of orbital fat.



Figure 2 Showing temporal wasting.



Nevirapine 200 mg/ Lamivudine 150 mg/ Zidovudine 250 mg

Pros



- Availability of generics
- extensive long-term data and clinical experience

Cons



- Twice-daily dosing
- GI intolerance (มักมีอาการคลื่นไส้), headaches, fatigue, asthenia, anemia, neutropenia; **mitochondrial toxicity**, including lipoatrophy, lactic acidosis, hepatic steatosis
- **High-level resistance with multiple TAMs** leads to broad NRTI cross-resistance
- AZT/3TC less effective than TDF/FTC at 48 wks, primarily because of greater drop-out due to anemia and other side effects.

ADVERSE DRUG EFFECTS of GPO-Vir Z250

GPO-Vir Z250	Zidovudine (NRTI)	Nevirapine (NNRTI)
Common พบบ่อย	<ul style="list-style-type: none"> ○ GI intolerance (especially nausea) ○ Headache (63%) ○ Insomnia ○ Constitutional: malaise (53%), myalgia, and asthenia ○ Bone marrow suppression: <ul style="list-style-type: none"> - Anemia within 4-6 weeks - Neutropenia after 12-24 wks ○ Fingernail discoloration/hyperpigmentation ○ Benign macrocytosis 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Maculopapular erythematous rash: occurs with or without pruritus in 17%. <ul style="list-style-type: none"> - Requires NVP discontinuation in 7%. - Steroids not effective. - Cross-reaction with EFV unlikely - D/C NVP if rash is blistering, involves mucous membranes, is accompanied by elevated transaminase levels or fever
Occasional พบได้บ้าง	<ul style="list-style-type: none"> ○ Transaminase elevation with reversible hepatitis ○ Lipoatrophy <ul style="list-style-type: none"> - ภาวะเนื้อเยื่อไขมันฝ่อ มีความสัมพันธ์กับการการลดลงของปริมาณ mitochondria ในเซลล์ไขมัน และมีความสัมพันธ์เฉพาะกับยาที่มีความเสี่ยงสูงในการเกิดพิษต่อไมโทคอนเดรีย เช่น zidovudine, stavudine 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatitis (2 forms): <ul style="list-style-type: none"> - SEVERE ACUTE HEPATITIS (part of hypersensitivity reaction): reported in up to 11% of treatment-naive women with CD4 >250 and 6.4% of men with CD4 >400. Occurs early in the course (6-8 wks) and is presumed to be immune-mediated; may accompany rash and fever. - Hepatitis usually occurring after months of therapy: seen in up to 15% of pts, usually asymptomatic. Rate is increased with HBV and HCV co-infection. Some recommend NVP discontinuation if ALT >5 or 10x UNL. >>Hypersensitivity reaction: presenting as rash, hepatitis, fever, arthralgias, and myalgias in first 6-8 wks of therapy; can be fatal if not recognized. >>Rhabdomyolysis: observed in some patients with rash and hepatitis.
Rare พบน้อย	<p>Mitochondrial toxicity</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Myopathy (with LDH and CPK elevation with ragged red fibers on muscle biopsy) ○ Cardiomyopathy ○ Lactic acidosis or hyperlactatemia +/- hepatic steatosis (consider in pts with progressive fatigue, abd. pain, n/v, weight loss, and/or dyspnea) 	<p>Stevens Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis (TEN): deaths reported.</p>



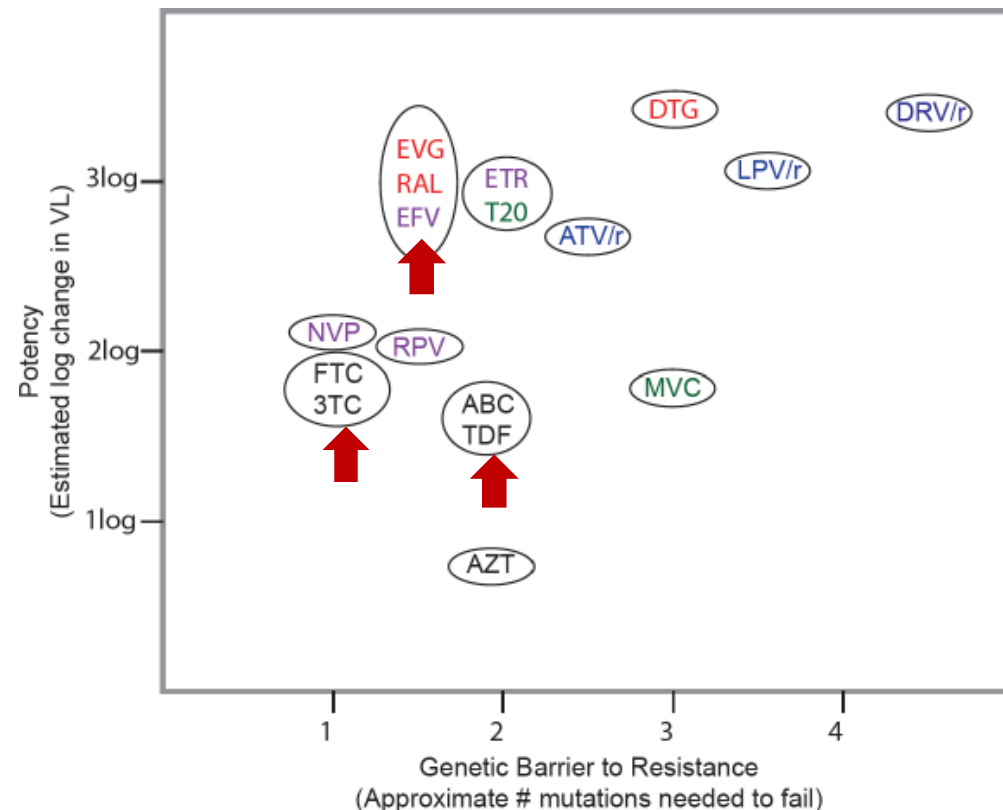


ข้อแนะนำในการเปลี่ยนยาในผู้ป่วยสูตร GPO-Vir T

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 45 ปี ได้รับการวินิจฉัย HIV และรับยาที่รพ. ของท่านเป็นสูตร **GPO-Vir T** มาเป็นเวลา 3 ปี วันนี้มาพบแพทย์ตามนัด พร้อมผลเลือด CD4 480, VL Suppress ท่านจะเปลี่ยนยาในผู้ป่วยรายนี้เป็น TLD หรือไม่?



Size: 2.2 cm



Efavirenz 600 mg, Emtricitabine 200 mg, Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

- Pro:**
- Multiple studies demonstrating potency and durability, including in pts with high VL and/or low CD4
 - Convenient (1 pill once-daily)
 - Generally well tolerated; minimal long-term toxicity; less hepatotoxicity and less severe rash than with NVP; long half-life (forgiving of delayed or missed doses)

- Con:**
- Early CNS side effects common and require pt education/counseling.
 - More hyperlipidemia** than with NVP (though less than with most PIs).
 - Low genetic barrier** (single point mutation) to resistance; long-half life may increase risk of resistance in pts who interrupt therapy.

Jover F, et al. Breast J. 2004 May-Jun;10(3):244-6.

Clutter DS, et al. Infect Genet Evol. 2016 Dec;46:292-307.

https://www.unboundmedicine.com/ucentral/view/Johns_Hopkins_HIV_Guide

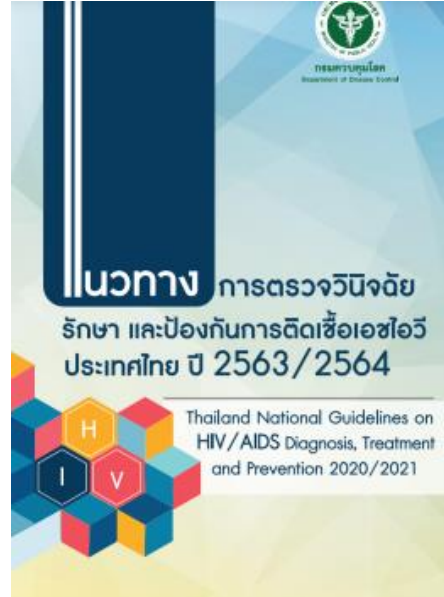
ADVERSE DRUG EFFECTS of GPO-Vir T

GPO-Vir T	Efavirenz (NNRTI)
Common พบบ่อย	<ul style="list-style-type: none"> ○ CNS effects: vivid dreams including nightmares, nocturnal dizziness, morning confusion; depersonalization; usually seen during the first 2-4 weeks with gradual resolution in most pts. <ul style="list-style-type: none"> - Pts experiencing early CNS toxicity should avoid tasks that require concentration, such as driving, especially in the morning. - Pts should be advised of additive effects of alcohol and other psychoactive agents when coadministered with EFV. ○ Rash: morbilliform rash in up to 26% of pts requiring discontinuation in 1.7% (median onset 11 days, duration 16 days); incidence and severity lower than NVP. <ul style="list-style-type: none"> - Generally resolves with continued use of EFV. - A meta-analysis of 13 reports with 239 pts indicated 13% of pts developed recurrence of rash when switched from NVP to EFV. ○ False-positive urine toxicology screening test for cannabinoids (w/CEDIA DAU Multilevel THC assay only); confirmatory tests negative. ○ False-positive benzodiazepine screening test
Occasional พบได้บ้าง	<ul style="list-style-type: none"> ○ Elevated triglycerides and cholesterol (incidence higher than with NVP). ○ Elevated transaminases (2-8%; incidence and severity lower than with NVP). Frequency increased with concurrent hepatotoxic drugs and HCV co-infection. ○ Possible reduction in vitamin D levels
Rare พบน้อย	<ul style="list-style-type: none"> ○ Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome (0.1%) ○ Gynecomastia ○ Severe psychiatric disorders, primarily depression reported in 2.4%

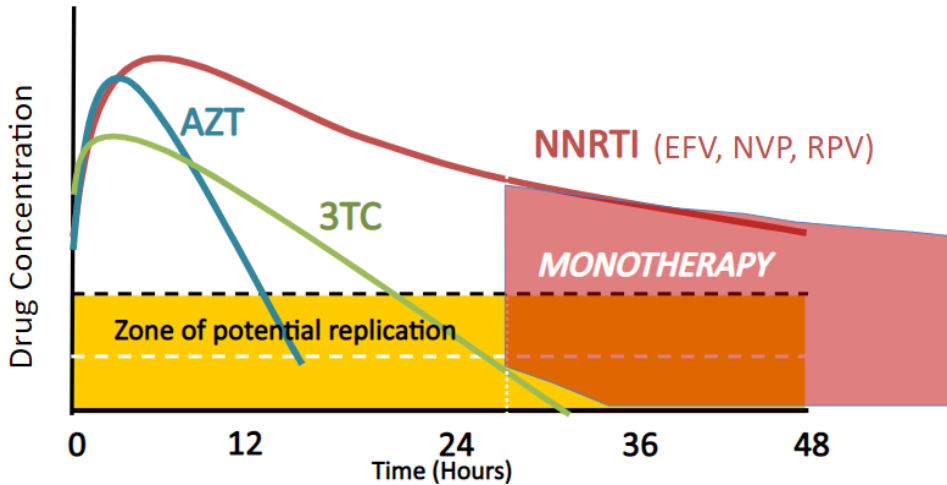


ข้อแนะนำในการเปลี่ยนยาเป็น TLD ในผู้ป่วยใช้สูตรดื้อยา

หลักการเลือกสูตรยาต้าน HIV ภายหลังจากการดื้อยาสูตรแรกโดยปรับสูตรตามการดื้อยา



ยาสูตรแรก	Mutation ที่คาดว่าจะเกิดขึ้น	ยาสูตรที่ 2 ที่แนะนำ
DTG + NRTIs	NRTIs RAMs	<ul style="list-style-type: none"> • 2 active NRTIs + DTG หรือ • Boosted PI + DTG หรือ • 2 active NRTIs + boosted PI หรือ • RPV + DTG
NNRTI + NRTIs	NNRTIs RAMs อย่างเดียว	<ul style="list-style-type: none"> • NRTIs เดิม + boosted PI หรือ • NRTIs เดิม + DTG
	NNRTIs RAMs + M184V/I	<ul style="list-style-type: none"> • 2 active NRTIs + boosted PI หรือ • 2 active NRTIs + DTG
	NNRTIs RAMs+ NRTIs RAMs หลายตำแหน่ง	<ul style="list-style-type: none"> • Boosted PI + DTG
Boosted PI + NRTIs หรือ RAL	NRTIs RAMs โดยไม่พบ PIs RAMs	<ul style="list-style-type: none"> • 2 active NRTIs + DTG หรือ • RPV + DTG
	NRTIs RAMs + PIs RAMs	<ul style="list-style-type: none"> • 2 active NRTIs + bPIs เลือกสูตรยาโดยใช้ผลการตรวจ genotypic resistance หรือ พิจารณาปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ
NRTIs + EVG/COBI หรือ RAL	M184V/I + integrase inhibitor resistance mutation	<ul style="list-style-type: none"> • พิจารณาปรึกษาแพทย์ผู้เชี่ยวชาญ



NNRTIs RAMs
 Ex. K103N, Y181 or Y188 mutations, etc.
 NNRTIs RAMs + M184V/I

→ **NRTIs + boosted PI**
 TDF/FTC (3TC) + LPV/r



ข้อแนะนำในการเปลี่ยนยาเป็น TLD ในผู้ป่วยใช้สูตรดื้อยา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 45 ปี ได้รับการวินิจฉัย HIV และรับยาสูตร **GPO-Vir Z250** มาเป็นเวลา 6 ปี มาพบท่าน พร้อมผลเลือด CD4 220 cell/mm³, VL 1,280 copies/mL จึงได้รับการส่ง genotype drug resistance ผล genotype ดังแสดง และปรับยาเป็น **LPV/r + TDF/FTC**

Detected Mutations	
NRTI	K70R, M184V
NNRTI	Y181C, H221Y
Other	K238R

NVP+3TC+AZT



Pill burden: 2 per day



LPV/r + TDF/FTC



Lopinavir 100 mg, ritonavir 25 mg

400/100 mg (4 tabs) twice-daily

Mutation Scoring

NRTI	ABC	AZT	FTC	3TC	TDF
K70R	5	30	0	0	5
M184V	15	-10	60	60	-10
TOTAL	20	20	60	60	-5

NNRTI	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
Y181C	10	30	30	60	45
Y181C + H221Y	10	0	0	0	10
H221Y	15	10	10	15	15
TOTAL	35	40	40	75	70

*Drug Resistance Color Legend

0-9	10-14	15-29	30-59	>=60
Susceptible	Potential Low-level	Low-level	Intermediate	High-level

Drug Resistance Interpretation

NRTI Resistance Mutations: K70R, M184V

NNRTI Resistance Mutations: Y181C, H221Y

Other Mutations: K238R

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

abacavir (ABC)	Low-Level Resistance
zidovudine (AZT)	Low-Level Resistance
emtricitabine (FTC)	High-Level Resistance
lamivudine (3TC)	High-Level Resistance
tenofovir (TDF)	Susceptible

Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor

doravirine (DOR)	Intermediate Resistance
efavirenz (EFV)	Intermediate Resistance
etravirine (ETR)	Intermediate Resistance
nevirapine (NVP)	High-Level Resistance
rilpivirine (RPV)	High-Level Resistance

Pill burden: 9 per/day

- เช้า : 4 tabs
- เย็น : 5 tabs

หลังได้ยามีปัญหาเรื่องถ่ายเหลวเป็นๆหายๆ แต่ไม่มาก สามารถกินยาได้

ติดตามไป 1 ปี พบ HIV VL level < 50 copies/mL



เปลี่ยนเป็น TLD ได้ไหม?

TLD
(TDF/Lamivudine/Dolutegravir)



Pill burden: 1 per day

ADVERSE DRUG EFFECTS of PIs

PIs	Lopinavir	Atazanavir	Ritonavir Lower doses used for PI-boosting better tolerated
Common พบบ่อย	<ul style="list-style-type: none"> ○ ท้องเสีย ถ่ายเหลว 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Reversible indirect hyperbilirubinemia, with grade 3-4 (>2.6 x UNL) occurring in 35-47% <ul style="list-style-type: none"> - Clinically benign: does not indicate liver disease and does not require discontinuation 	<ul style="list-style-type: none"> ○ GI: severe intolerance (nausea, vomiting, and diarrhea) ○ Taste perversion ○ Asthenia ○ Paresthesia: circumoral and peripheral
Occasional พบได้บ้าง	<ul style="list-style-type: none"> ○ GI: nausea, vomiting, abdominal pain ○ Asthenia ○ Headache ○ Elevated triglycerides (12-22%) and cholesterol (14-22%). Significant triglyceride elevation more common when LPV/r is combined with EFV. ○ Insulin resistance, hyperglycemia, and diabetes ○ Hepatitis (10-12%) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Jaundice with scleral icterus in up to 7-8% ○ GI side effects: พบน้อยกว่า LPV/r แต่มากกว่า DRV/r ○ Mild transaminase elevation ○ Rash ○ Headache ○ Diabetes, hyperlipidemia: minimal or no effect on lipid profile or insulin resistance. Lipids slightly higher with RTV or COBI boosting. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Metabolic: <ul style="list-style-type: none"> - Lipodystrophy: especially fat accumulation. - Insulin resistance: hyperglycemia, and diabetes. - Hyperlipidemia: increased triglycerides and/or cholesterol.
Rare พบน้อย	<ul style="list-style-type: none"> ○ Rash: toxic epidermal necrolysis (TEN) reported. ○ QTc prolongation (5.3 msec [95% CI 8.1]) ○ PR interval prolongation (24.9 msec [95% CI 21.5, 28.3]) <ul style="list-style-type: none"> - 2nd and 3rd degree AV block reported. Use with caution in pts with baseline cardiac conduction abnormalities. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Dose dependent QTc and PR interval prolongation <ul style="list-style-type: none"> - 2nd and 3rd degree AV block and left bundle branch block have been reported. ○ Nephrolithiasis secondary to precipitation of ATV (30 cases reported to FDA from Dec 2002- Jan 2007) ○ Interstitial nephritis (case report) ○ Cholestasis, cholelithiasis, and cholecystitis ○ Hepatitis ○ Severe rash (Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme, and toxic skin eruptions have been reported) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Severe rash: including TEN and Stevens-Johnson syndrome



ข้อแนะนำในการเปลี่ยนยาในผู้ป่วยสูตรดื้อยา

ผู้ป่วยชายไทย อายุ 45 ปี ได้รับการวินิจฉัย HIV และได้รับยาสูตร **AZT/3TC+LPV/r** จาก รพ. อันมาเป็นเวลา 2 ปี เมื่อสอบถามประวัติย้อนหลัง ผู้ป่วยแจ้งว่า เคยได้รับยา **TDF/FTC/EFV** อยู่เป็นเวลา 5 ปี แต่หลังจากมีปัญหาขาดยาบ่อยครั้ง แพทย์ท่านเดิมได้ปรับยามาเป็นสูตรดังกล่าว ผู้ป่วยไม่ทราบว่าได้ส่ง genotypic resistance หรือไม่ หลังทานยาสูตรใหม่ มีปัญหาถ่ายเหลวบ้างเป็นๆหายๆ และมาขอรับยาต่อเนื่องที่ รพ. ของท่าน ผลเลือดที่ รพ. ท่าน CD4 320 cell/mm³, HIV VL < 50 copies/ml ท่านจะปรับยาเป็น TLD หรือไม่

TDF/FTC/EFV

Efavirenz 600 mg

Emtricitabine 200 mg

Tenofovir disoproxil fumarate 300 mg

NNRTIs RAMs
K103N

M184V/I

AZT+3TC+LPV/r



TLD
(TDF/Lamivudine/Dolutegravir)

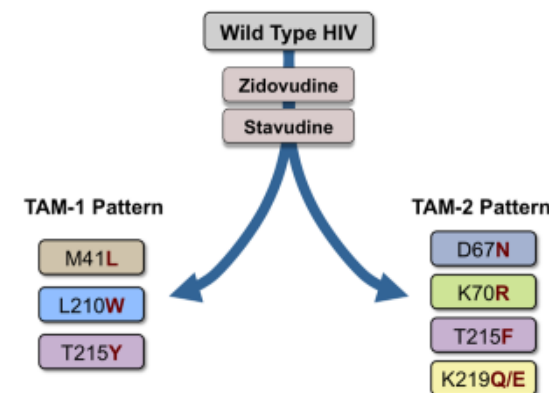
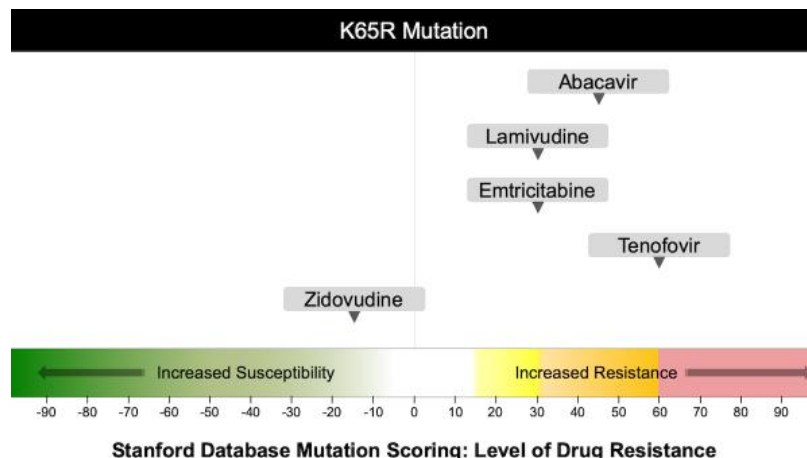


LPV/r



DTG

- **TAMs** (41L, 210W, 215Y/F, 219Q/E, 67N, 70R): high-level resistance with 3 or more TAMs that include 41L and 210W (NRTI cross-resistance)
- **65R**: selected by TDF, causing intermediate tenofovir resistance, and intermediate resistance to ddI, 3TC, FTC, low-level resistance to ABC, and possibly d4T. Susceptibility to AZT retained (may be hypersusceptible)
- 184V: increased susceptibility; may partially reverse 65R- or TAM-mediated resistance
- T69 insertion: intermediate resistance in the setting of multi-NRTI resistance.



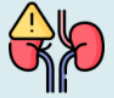
ข้อแนะนำในการเปลี่ยนยาในผู้ป่วยกลุ่มอื่นๆ

TLD (Tenofovir/Lamivudine/Dolutegravir)

Weight gain



- ผู้ป่วยสูงอายุ
- ผู้ป่วยโรคไต โรคตับ โรคหัวใจ ไชมันสูง



Renal Impairment

- Avoid TDF if CrCl <60 mL/min
- TAF-based regimens may be used if CrCl \geq 30 mL/min; EVG/COBI/FTC/TAF or perhaps BIC/FTC/TAF may be used by people on chronic hemodialysis
- BIC/FTC/TAF, DTG/ABC/3TC, and DTG/3TC may be used if CrCl \geq 30 mL/min
- ABC may be used if patient is HLA-B*5701 negative



Osteoporosis

- Avoid TDF

High Cardiac Risk



- Avoid ABC

Q & A ข้อพิจารณาก่อนเปลี่ยนยา

?

ต้องดูอะไรบ้าง เช่น VL ต้องเจาะใหม่ไหมหรือเปลี่ยนเลย?

A

ในผู้ติดเชื้อรายเก่า หากผู้ป่วยมีประวัติทานยาสม่ำเสมอ ไม่มีประวัติดื้อยา การทำงานของไตปกติ ($CrCl > 50 \text{ ml/min}$) HIV VL ไม่เกิน 6 เดือนไม่พบเชื้อ หลังตรวจทานประวัติ ยาโรคประจำตัวอื่นที่กำลังรักษาร่วม เช่น เบาหวาน, วัณโรค หรือ ลมชักที่ต้องมีการปรับขนาดยาเป็นพิเศษแล้ว สามารถเปลี่ยนยาเป็น TLD ได้เลย

?

คนใช้ VL ไม่ suppress เปลี่ยนได้ไหม?

A

ในผู้ติดเชื้อรายใหม่ ที่ไม่เคยมีประวัติสัมผัสเชื่อดื้อยามาก่อน หากเพิ่งได้รับการเริ่มยาสูตรแรกเป็นสูตรเก่ามาก่อนไม่ถึง 6 เดือนยังไม่มีผล VL สามารถเปลี่ยนยาเป็น TLD ได้เลย หากไม่มีข้อห้ามของการใช้ยา

A

ในผู้ติดเชื้อรายเก่า ที่ VL ไม่ suppress แนะนำให้ทบทวนประวัติสูตรยาเดิมของผู้ป่วย ความสม่ำเสมอในการทานยา หากเดิมเคยทานยาสูตรที่มี TDF หรือไม่ทราบประวัติชัดเจน ควรส่งตรวจ genotype resistance ก่อนเปลี่ยนเป็น TLD

การให้ข้อแนะนำนำคนใช้เวลาเปลี่ยนยา



ทำไมต้องเปลี่ยนเป็น TLD?

TLD เป็นสูตรยาทางเลือกใหม่ สำหรับผู้ติดเชื้อเอชไอวี ประกอบด้วยตัวยาต้านไวรัส 3 ตัวไว้ด้วยกันคือ ทีโนโฟเวียร์ (TDF) + ลามิวูดีน (3TC) + โดลูทีกราเวียร์ (DTG) ยา TLD สามารถต้านการดื้อยาสูง ผลข้างเคียงต่ำ และปฏิกริยาระหว่างยาน้อย และให้ผลลัพธ์ในการกดปริมาณไวรัสที่ดีและรวดเร็วยิ่งขึ้น

ผลข้างเคียงที่ต้องระวังมีอะไรบ้าง

- **ทีโนโฟเวียร์ (TDF):** โดยทั่วไปผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดี ในบางรายอาจพบภาวะไตวายเนื่องจากพิษต่อไต ลดมวลกระดูก พบภาวะกรดแลคติกในเลือดสูงและ ไชมันในตับได้บ้าง
- **ลามิวูดีน (3TC):** โดยทั่วไปผู้ป่วยสามารถทนยาได้ดีเช่นกัน บางรายอาจมีปวดศีรษะ คลื่นไส้ ถ่ายเหลว และ ปวดท้อง
- **โดลูทีกราเวียร์ (DTG):** อาจมีอาการนอนไม่หลับ เวียนศีรษะ ปวดศีรษะ ภาวะครีอะทีนินในเลือดสูง และน้ำหนักขึ้น



ไม่เปลี่ยนได้ไหม?

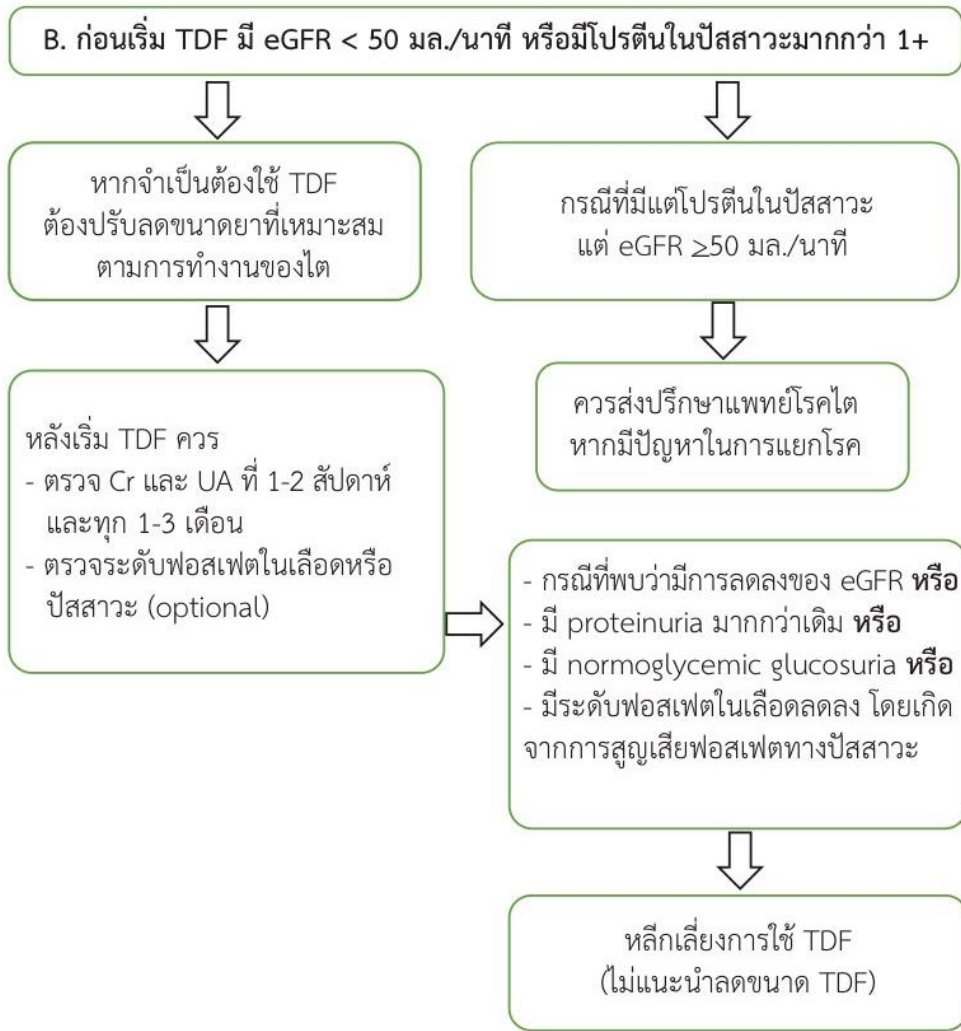
ควรสอบถามให้ทราบข้อกังวลของผู้ป่วยที่ส่งผลทำให้ไม่ยากเปลี่ยนยา อธิบายผลข้างเคียงระยะยาวของยาเดิม และประสิทธิภาพที่น้อยกว่ายารุ่นใหม่ อีกทั้งยาบางชนิดกำลังจะเลิกผลิต ทำให้จำเป็นต้องมีการปรับเปลี่ยน

ต้องติดตามอะไรในช่วงแรกหลังเปลี่ยน

- ติดตามผลข้างเคียงของยาที่เป็นองค์ประกอบของ TLD เช่น TDF หากเคยได้รับเป็นครั้งแรกควรนัดมาติดตามดูการทำงานของไต หรือ DTG ควรติดตามหลังได้รับยา 1-3 เดือน เพื่อประเมินผลข้างเคียงทางจิตประสาทที่อาจทำให้ผู้ป่วยหยุดยา และติดตามค่า Creatinine ที่อาจปรับสูงขึ้นเล็กน้อย



กรณีใดบ้างที่ไม่สามารถเปลี่ยนเป็น TLD ได้ และกรณีดังกล่าวควรเลือกใช้อะไร



ตารางที่ 2.5 คำแนะนำการใช้ยาสูตรสองตัว กรณีไม่สามารถหายาสูตรสามตัวที่เหมาะสมได้

ยา	คำแนะนำ
DTG+3TC	<ul style="list-style-type: none"> • ใช้ในกรณีไม่สามารถหายาสูตรสามตัวที่เหมาะสมได้ เช่น มีโรคไตไม่สามารถใช้ TDF หรือ TAF ได้ • โดยควรพิจารณาใช้ในกลุ่มที่ <ul style="list-style-type: none"> - HBs Ag - negative; และ - Baseline VL < 500,000 copies/mL หรือ CD4 > 200 cell/mm³; และ - ไม่มีการติดต่อ 3TC และ integrase inhibitor มาก่อน



ตารางที่ 2.4 สูตรยาต้านเอชไอวีที่แนะนำเป็นสูตรแรกและสูตรทางเลือก

NRTIs backbone		ยาตัวที่ 3
แนะนำ	+	แนะนำ
(TDF หรือ TAF) ร่วมกับ (3TC หรือ FTC)		DTG ¹
หรือ ทางเลือก	+	หรือ ทางเลือก
ABC + 3TC AZT + 3TC		EFV หรือ RPV

¹ ควรใช้ยารวมเม็ด



Acknowledgements



- **NHSO for NAP data**
 - Artit Srisamang
 - Orathai Suvaranarak
 - Rattapon Triamwichanon
- **MOPH: Department of Disease Control**
 - Sairat Noknoi
 - Lawan Santichinkul
- **Thai AIDS Society**
- **Thai GPO**
- **PEPFAR: Division of Global HIV and TB Thailand, TUC**
 - Rangsimalekha