

Transmisión materno-infantil de VIH

Prof. Adj. Dra. Mariana Guirado.

Cátedra de Enfermedades Infecciosas
Junio de 2018



Transmisión materno-infantil

- Datos epidemiológicos. Situación en Uruguay y factores de riesgo asociados a la transmisión.
- Elaboración de recomendaciones de TARV en Uruguay: ¿qué se plantea en el embarazo?
- Protocolo de manejo del recién nacido hijo de pareja serodiscordante.
- Datos respecto a dolutegravir en el embarazo.



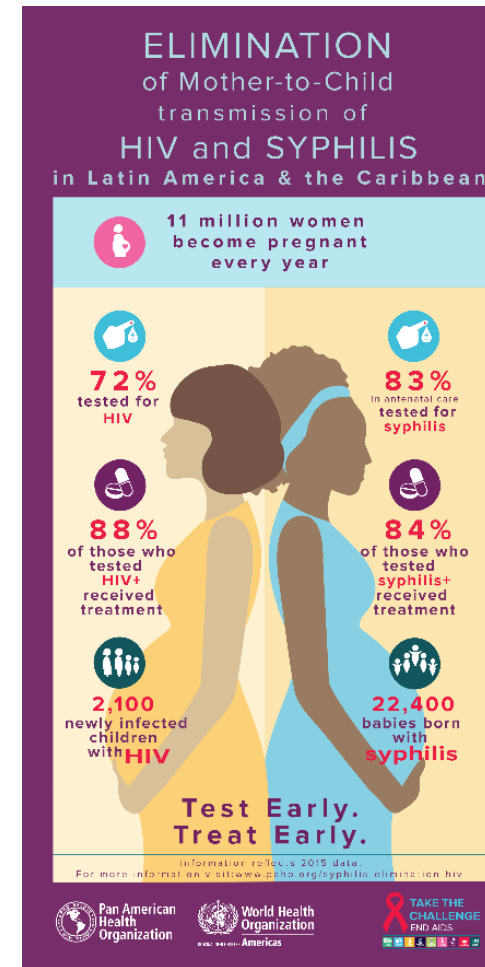
Introducción

- 2014: 2.6 millones de niños VIH+ a nivel mundial.
- 220.000 nuevas infecciones en niños.
- TARV: efectivo en reducir la transmisión materno-infantil.
Inicio precoz <2% transmisión
- Evidencia conflictiva respecto a posibles efectos adversos:
 - Malformaciones congénitas
 - Parto pretérmino



Epidemiología

- La tasa de transmisión en América Latina y el Caribe disminuyó 55% entre 2010 y 2015, de un 15% a un 8%.
- 2015: 22 países de la Región de las Américas notificaron datos compatibles con eliminación de la transmisión de madre a hijo del VIH.



Transmisión materno-infantil VIH en la Región de las Américas

Cuadro 2. Clasificación de los países y territorios de la Región de las Américas con respecto al logro de las metas de eliminación de la transmisión materno-infantil (ETMI) del VIH, 2015

Puede que hayan alcanzado la meta de ETMI del VIH (tasa de TMI del VIH \leq 2%)	Cerca de la meta de ETMI del VIH (>2- 5%)	En progreso hacia la meta de ETMI del VIH	Información insuficiente para evaluar el progreso
Anguila	Argentina	Bolivia	Aruba
Antigua y Barbuda	Barbados	Colombia	Curaçao
Bahamas	Belice	Costa Rica	Guadalupe
Bermudas	Chile	Ecuador	Guyana Francesa
Bonaire	Brasil	Guatemala	Martinica
Canadá	El Salvador	Haití	San Martín
Cuba	Guyana	Honduras	Venezuela
Dominica	Nicaragua	México	
Estados Unidos de América	Panamá	Paraguay	
Granada	Suriname	Perú	
Islas Caimán	Trinidad y Tabago	República Dominicana	
Islas Turcas y Caicos	Uruguay		
Islas Virgenes (EE.UU.)			
Islas Virgenes (Reino Unido)			
Jamaica			
Montserrat			
Puerto Rico			
Saba			
Saint Kitts y Nevis			
San Eustaquio			
San Vicente y las Granadinas			
Santa Lucía			

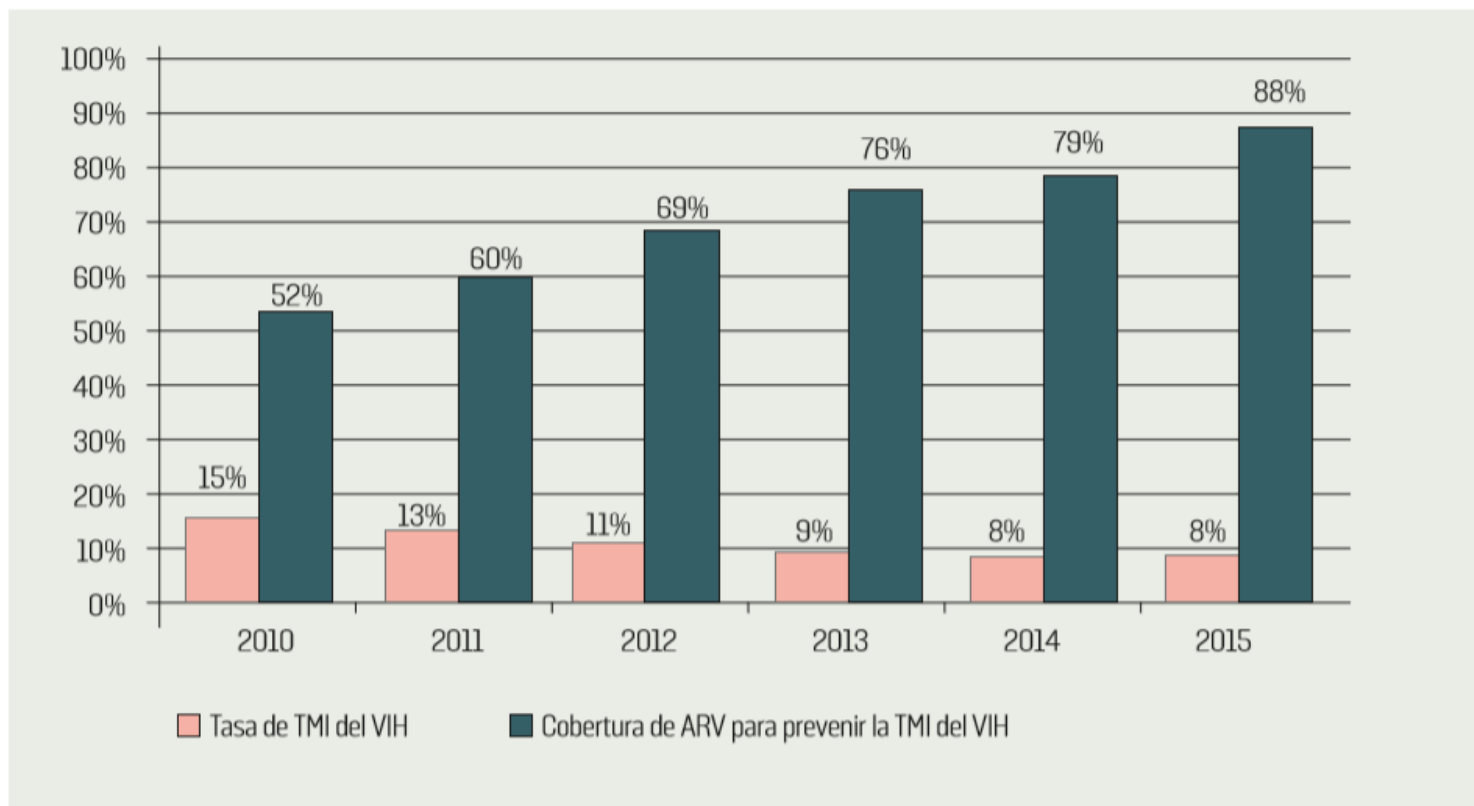
Fuentes: ONUSIDA/OMS. Informes de los países sobre los avances en la respuesta mundial al sida, 2011-2015. OPS. Informes de los países sobre la eliminación de la TMI, 2015-2016.

Nota: Según datos del período 2013-2015 notificados sobre indicadores de transmisión materno-infantil del VIH, cobertura de atención prenatal, cobertura de la prueba de detección del VIH en embarazadas y tratamiento antirretroviral en embarazadas positivas al VIH, y análisis cualitativo sobre la calidad de los sistemas de vigilancia. La tasa de infección pediátrica por el VIH es = 0,3 por 1.000 nacidos vivos.



Cobertura de TARV en embarazo

Figura 11. Tendencia en la cobertura estimada de medicamentos antirretrovirales para prevención de la TMI del VIH en embarazadas y en la tasa estimada de TMI del VIH en América Latina y el Caribe, 2010-2015

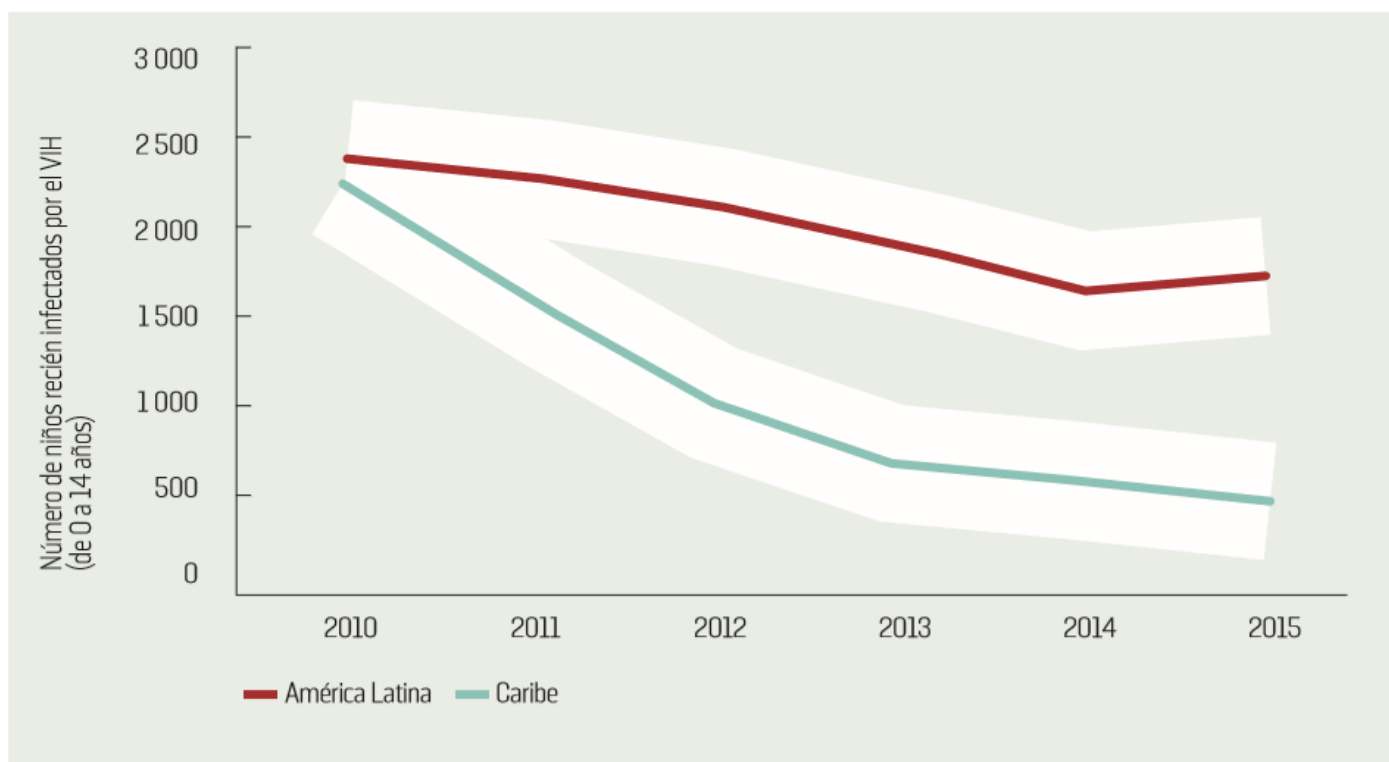


Fuente: ONUSIDA. Estimaciones 2015 utilizando el paquete de EPP-Spectrum, 2016.



Niños infectados por VIH en América Latina y el Caribe

Figura 8. Número estimado de niños de 0 a 14 años recién infectados por el VIH en América Latina y el Caribe, 2010-2015



Fuente: ONUSIDA. Estimaciones 2015 utilizando el paquete de EPP-Spectrum, 2016.



Acciones implementadas para prevenir la TMI en Uruguay



Ministerio de Salud Pública
Dirección General de la Salud,
Áreas Programáticas Salud Sexual
y Salud Reproductiva,
Salud de la Mujer, ITS-VIH/Sida

GUÍA CLÍNICA PARA
LA ELIMINACIÓN
DE LA SÍFILIS CONGÉNITA
Y TRANSMISIÓN
VERTICAL DEL VIH

URUGUAY 2015
2a Edición



A
p
o
y
o
s
e
r
v
i
c
i
o
s
a
t
i
v
o
s

Tabla 1. Acciones implementadas a lo largo del tiempo para prevenir la TMI del VIH. Uruguay 1990-2009	
Año	Acciones implementadas
1990	Supresión de la lactancia materna Entrega de leche modificada hasta los 6 meses de vida
1996	ARV durante el embarazo, parto y al recién nacido
1997	Inclusión del test de VIH en el control de la mujer embarazada Posibilidad de medir carga viral Terapia doble ARV
1998	Terapia triple ARV Control de la mujer embarazada infectada en el Centro VIH-SIDA
2000	Cesárea electiva, lo que luego se modificó de acuerdo a la carga viral
2002	Test rápido de VIH. De ser positivo se confirma con ELISA y Western-Blot
2008-2009	Test de resistencia a los ARV

Test VIH y VDRL a la pareja

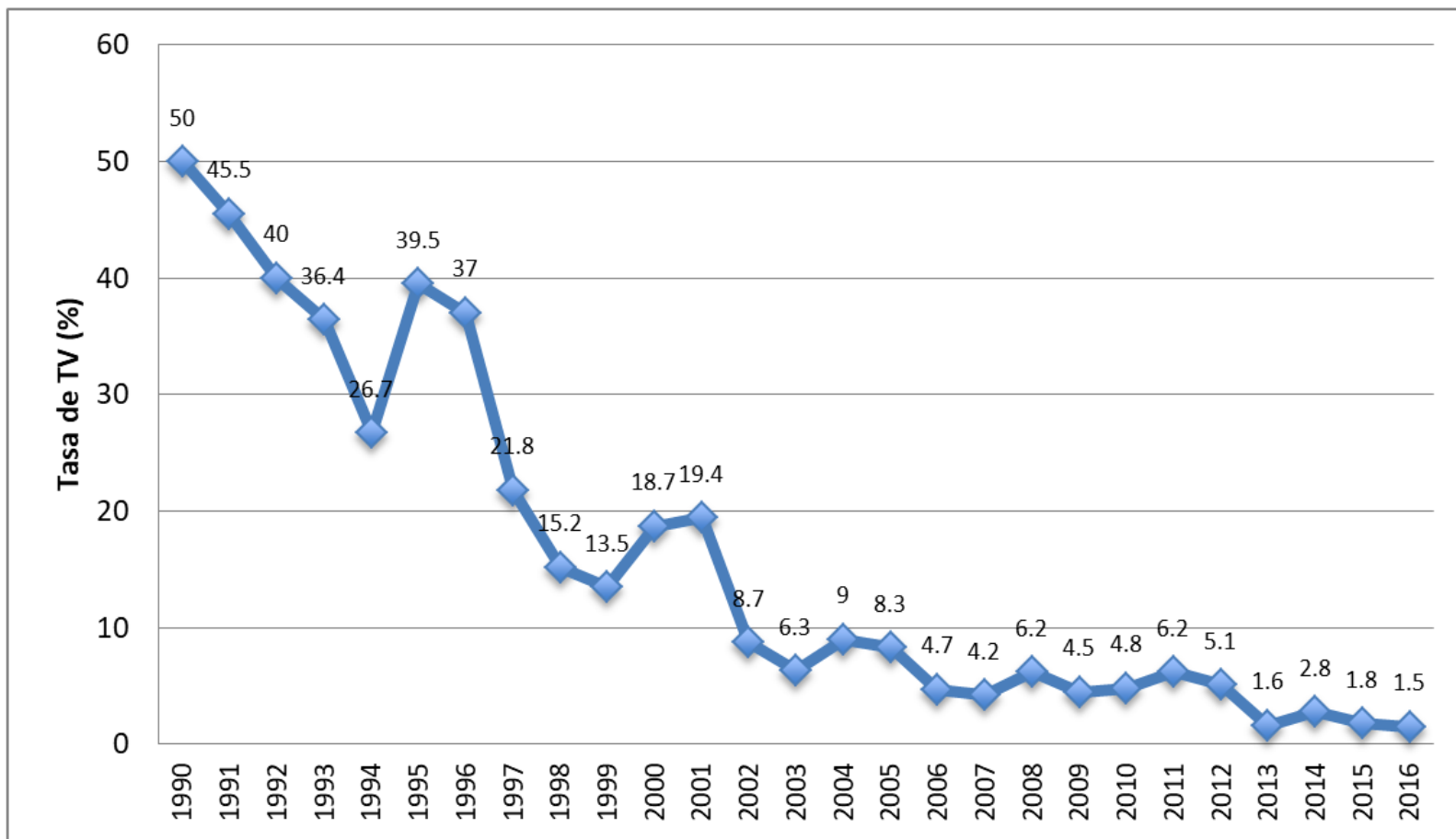
Raltegravir en 3^{er} trimestre si carga viral detectable

PrEP a mujeres con alto riesgo adquirir VIH

Quian et al. Rev Chil Infectol 2012.



Transmisión materno-infantil en Uruguay (1990-2016)



DEVISA. Área Programática ITS-VIH/Sida. MSP



Factores asociados con la transmisión materno-infantil de VIH en Uruguay: la importancia de las metas 90-90-90 en la estrategia de eliminación de la transmisión

Objetivo evaluar factores asociados a la transmisión materno-infantil de VIH en nuestro país.

Estudio transversal de la cohorte nacional de recién nacidos vivos con exposición perinatal al VIH entre los años 2012 y 2016.

n: 610 embarazos, 622 RN vivos



Factores asociados con la transmisión materno-infantil de VIH en Uruguay: la importancia de las metas 90-90-90 en la estrategia de eliminación de la transmisión

- Edad media materna: 28 ± 7 años
- CD4: 508 ± 311 células/ μ l
- Edad gestacional (media) al primer control: 12 semanas (rango intercuartílico 8-17 semanas)
- Edad gestacional media al diagnóstico de VIH: 17 (11-24) semanas
- Inicio de TARV: 20 (14-27) semanas edad gestacional



Factores asociados con la transmisión materno-infantil de VIH en Uruguay: la importancia de las metas 90-90-90 en la estrategia de eliminación de la transmisión

- 60% de las pacientes diagnóstico previo al embarazo, 48% bajo TARV

	Diagnóstico pre-gestación (%)	Cobertura TARV (%)
2012	46.3 (63/136)	27 (17/63)
2013	57.4 (70/122)	32.8 (23/70)
2014	61.4 (86/140)	45.3 (39/124)
2015	63.6 (70/110)	62.8 (44/70)
2016	65.4 (85/130)	67 (57/85)

- Tasa de transmisión materno-infantil: 2,7%.
 - 2012: 5,3%
 - 2013: 1,6%
 - 2014: 3%
 - 2015: 1,8%
 - 2016: 1,6%



Factores asociados con transmisión materno-infantil de VIH

	OR, CI 95%	P value
Montevideo vs interior	1.51 (0.49-4.74)	0.60
Subsector público vs subsector privado	0.95 (0.32-2.88)	0.93
Mujeres VIH+ transmisión vertical	0.28 (0.04-2.10)	0.20
< 5 controles prenatales	4.03 (1.11-14.68)	0.045
Diagnóstico de VIH previo al embarazo	0.20 (0.07-0.61)	0.002
Diagnóstico de VIH embarazo > 28 semanas	20.74 (7.41-58.00)	< .0001
Primoinfección durante embarazo	17.21 (4.43-66.94)	0.007
Sin TARV en embarazo	4.97 (1.95-12.68)	< .0001
TARV iniciado > 28 semanas	14.37 (4.18-49.33)	< .0001
Uso de raltegravir	0.89 (0.12-6.54)	0.61
Supresión de carga viral	0.15 (0.05-0.46)	< .0001
Cesárea	1.51 (0.49-4.56)	0.60
No administración de AZT en parto	1.41 (0.41-4.79)	0.48
No quimioprofilaxis a RN	9.01 (2.42-33.96)	0.02
Parto pretérmino	3.09 (0.89-10.70)	0.08
Lactancia	11.64 (3.26-41.59)	0.014

Inicio de TARV y transmisión materno-infantil de VIH

0%: TARV preconcepcional o antes de las 14 semanas de edad gestacional

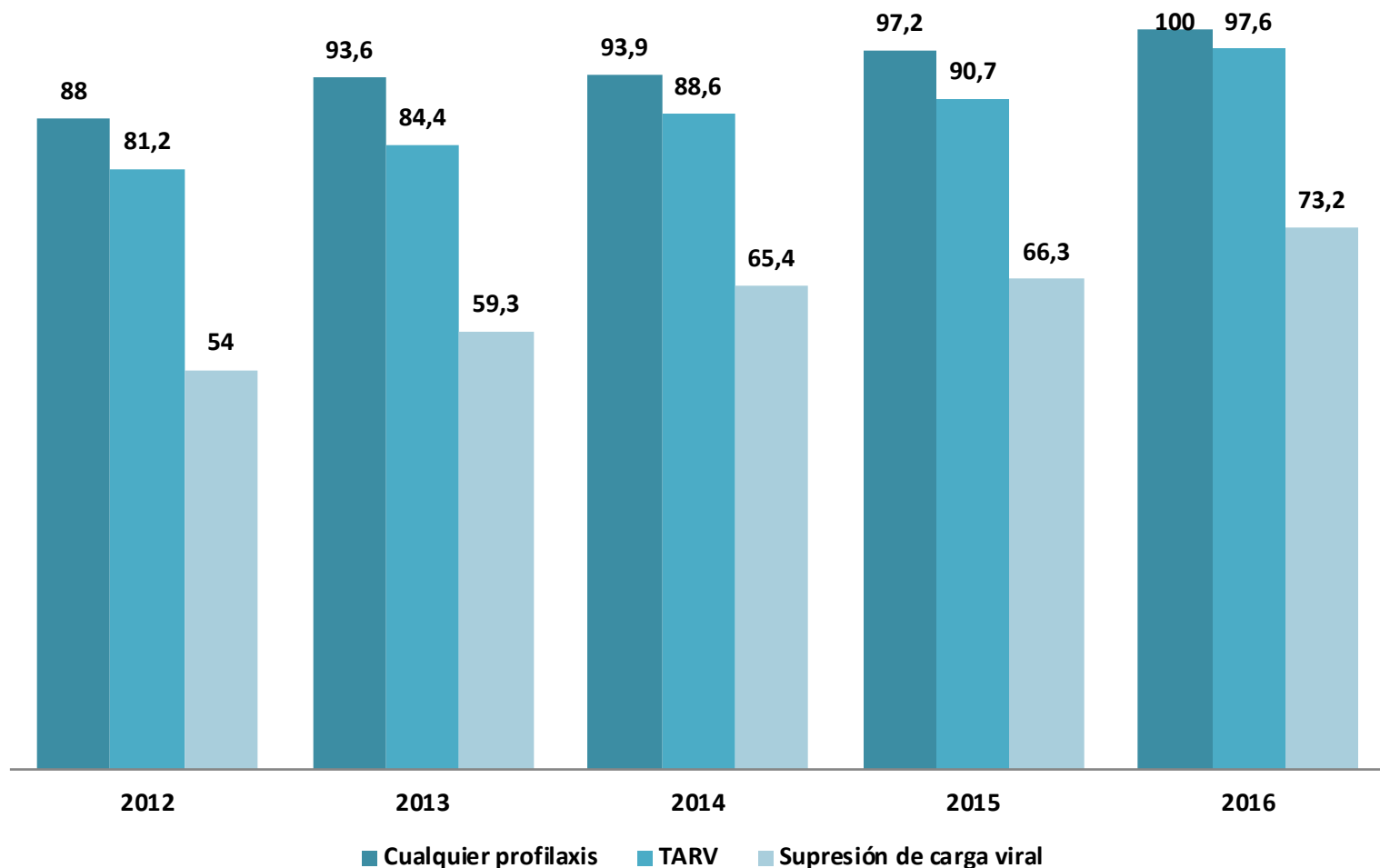
1%: TARV iniciado entre las 14 y las 27 semanas de edad gestacional

3.8%: TARV iniciado luego de las 27 semanas de edad gestacional

19%: sin TARV



Cascada del continuo de atención a embarazadas VIH+ en Uruguay



Guía recomendaciones nacionales: ¿qué se plantea?

- Objetivo principal del TARV durante el embarazo es eliminar la transmisión materno-fetal del VIH, así como evitar eventos maternos vinculados a la infección por el virus.
- Carga viral plasmática indetectable durante todo el embarazo.
- Optimizar el uso de todas las herramientas disponibles para evitar la primoinfección materna:
 - Testeo pareja
 - Promover uso métodos de barrera
 - Valorar uso de PrEP



Guía recomendaciones nacionales: ¿qué se plantea?

Esquemas preferidos de TARV en la mujer embarazada

Situación	Plan preferido	
Mujer embarazada sin TARV	1ª opción	<ul style="list-style-type: none">• AZT/3TC + IP/r• AZT/3TC + EFV• TDF/XTC + EFV
	Alternativo	<ul style="list-style-type: none">• AZT/3TC (o TDF/XTC) + RAL (o TDF/XTC + DTG)
Paciente con TARV y CV indetectable	<ul style="list-style-type: none">• Mantener igual plan	
Paciente con TARV y CV detectable	<ul style="list-style-type: none">• Test de resistencia + RAL + consulta con especialista	

Combinaciones de TARV que pueden utilizarse en el embarazo

Combinación de TARV		Es preferido para iniciar en e embarazo	Comentarios
AZT/3TC, o ABC/3TC, o TDF/XTC	+ ATV/r	Si	ATV/r: Altamente eficaz, escasos efectos secundarios, 2 tomas diarias
AZT/3TC, o ABC/3TC	+ LPV-r	Si	LPV/r: Altamente eficaz, estudios lo asocian con parto prematuro, 2 tomas diarias. Evitar asociar con TDF
AZT/3TC, o TDF/XTC	+ EFV	Si	EFV: Altamente eficaz, estudios controversiales sobre teratogenicidad, pero en reciente meta-análisis se concluye que puede utilizarse durante la gestación.
AZT/3TC	+ NVP	Si (en caso de CV < a 100.000 copias/mL y CD4 < a 250/mL) e inicio precoz de TARV en el embarazo.	Combinación menos potente. Preferir en caso de no poder utilizar una de las anteriores.
AZT/3TC, o TDF/XTC	+ RAL	Posible	Especialmente a partir del 2º trimestre. RAL: Altamente eficaz, escasos efectos secundarios, 2 tomas diarias
TDF/XTC	+ DTG	Posible	Existe menos experiencia: reducción mas rápida de CV comparado a EFV cuando se inicia en el 3er trimestre
TDF/XTC		Siempre preferida en mujer con infección crónica por VHB (VHBsAg positivo)	

Guía recomendaciones nacionales: ¿qué se plantea?

Embarazo con carga viral detectable: test de resistencia genotípico, sin retrasar medidas para llevar la CV a niveles por debajo del límite de detección.

Si la carga viral es detectable luego de las 24 semanas: agregar raltegravir al plan.

Desde el inicio del trabajo de parto o 4 horas o más previo a cesárea se debe indicar AZT i/v.

Suspender lactancia y sustituir por fórmulas de leche modificada.

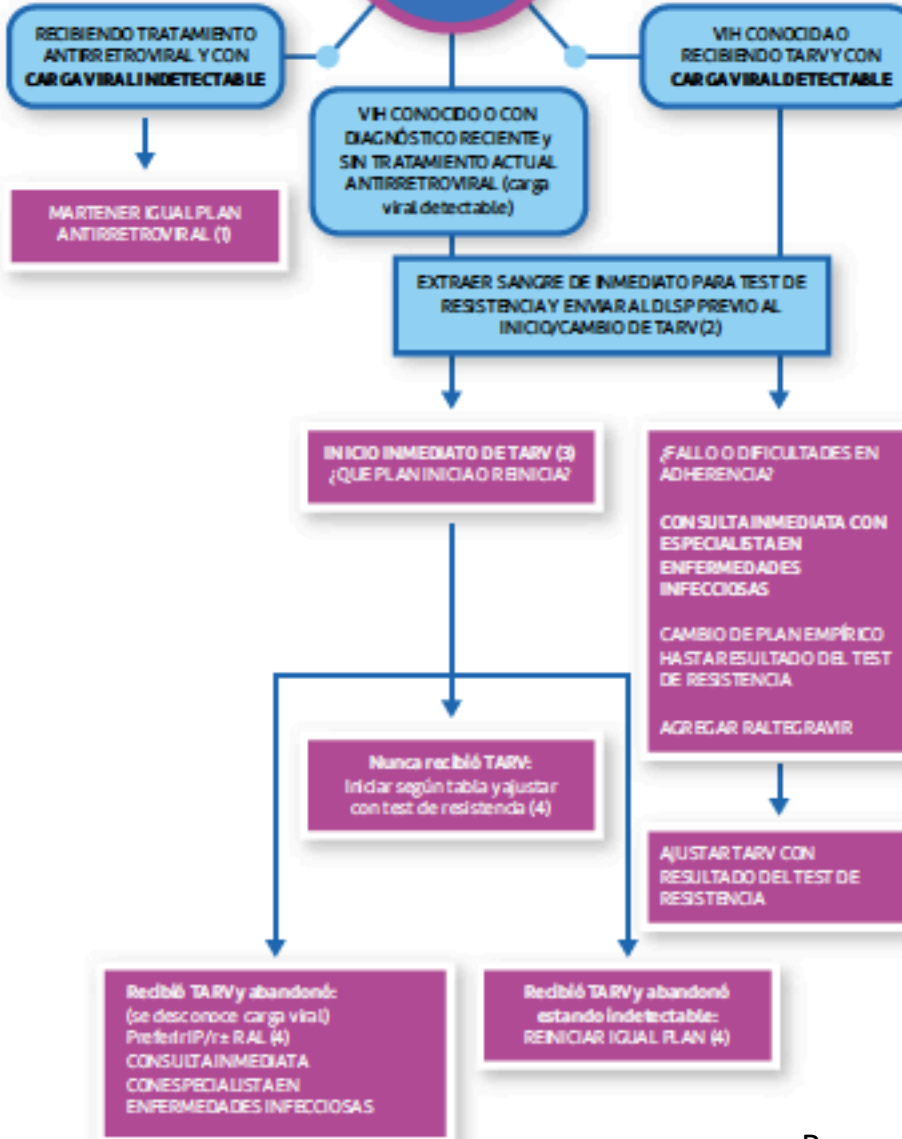
Profilaxis post exposición con ARV al recién nacido.

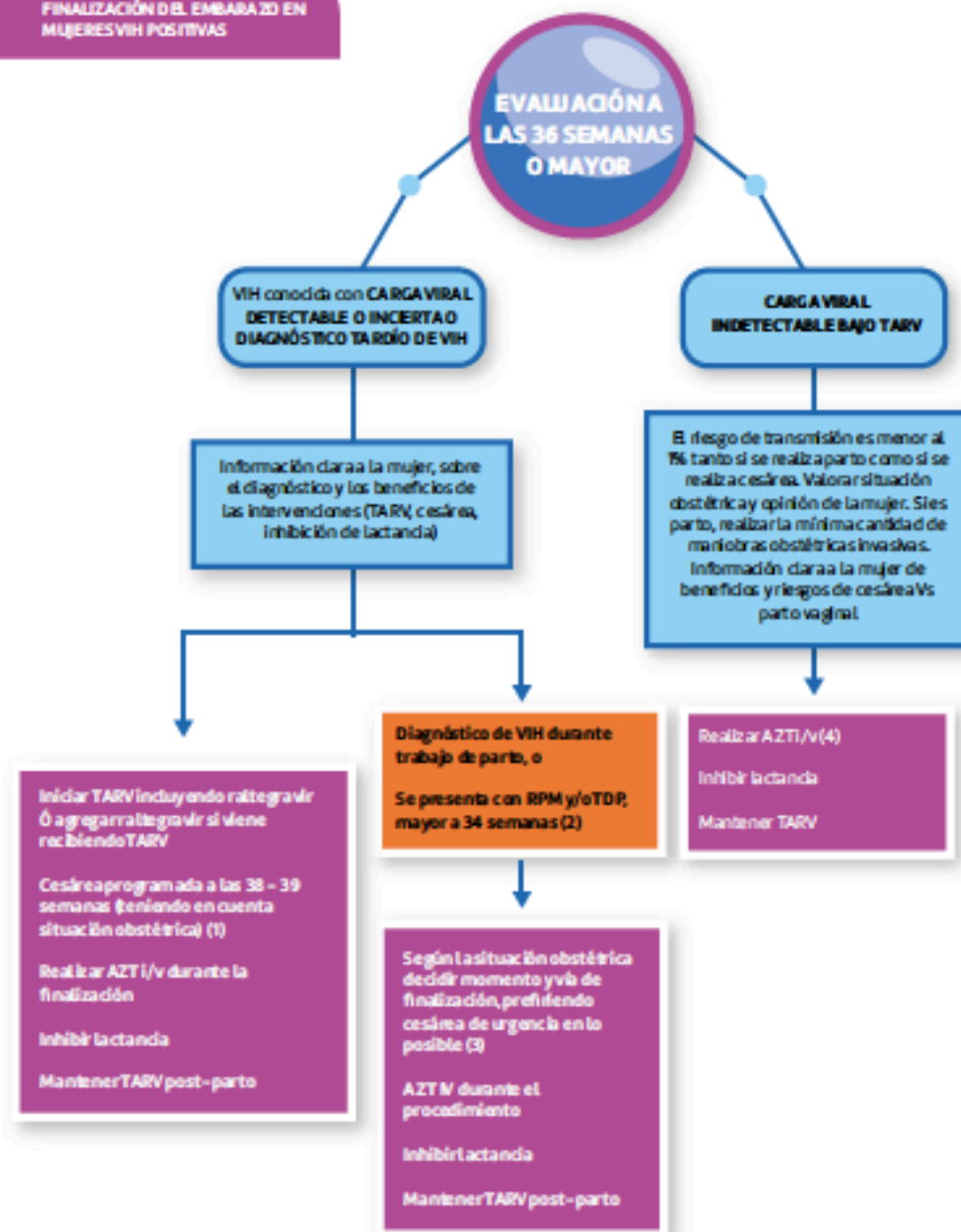


01

ALGORITMO DE MANEJO DE TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL (TARV) DURANTE EL EMBARAZO PARA DISMINUIR LA TRANSMISIÓN VERTICAL DE VIH

MUJER EMBARAZADA VIH POSITIVA





Guía recomendaciones nacionales: ¿qué se plantea?

Profilaxis pre-exposición con antirretrovirales en embarazadas y mujeres en lactancia

- Serología VIH negativa, alto riesgo de adquirir infección por VIH durante el periodo preconcepcional, embarazo y lactancia
- Tenofovir/emtricitabina: un comprimido diario.
- Controles seriados con serología VIH o PCR VIH.
- Optimizar el uso de todas las herramientas de prevención (uso de preservativo, profilaxis postexposición en caso de estar indicada, tratamiento de otras infecciones de transmisión sexual, testeo y tratamiento de la pareja, etc.).

Evaluación	Siempre ofrecer prueba de VIH a la pareja de la mujer embarazada ⁽¹⁾
Indicación	Mujer VIH negativa, pareja VIH positiva TDF/FTC 1 comprimido 1 vez día, desde la semana 14 de gestación (considerar preconcepcional) y lactancia
Seguimiento	Serología de VIH cada 1-2 meses o frente a síntomas En caso de seroconversión, agregar: LPV/r + RAL

PREVENTING HIV DURING PREGNANCY AND BREASTFEEDING IN THE CONTEXT OF PrEP

JULY 2017

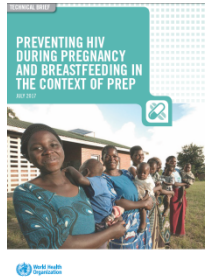
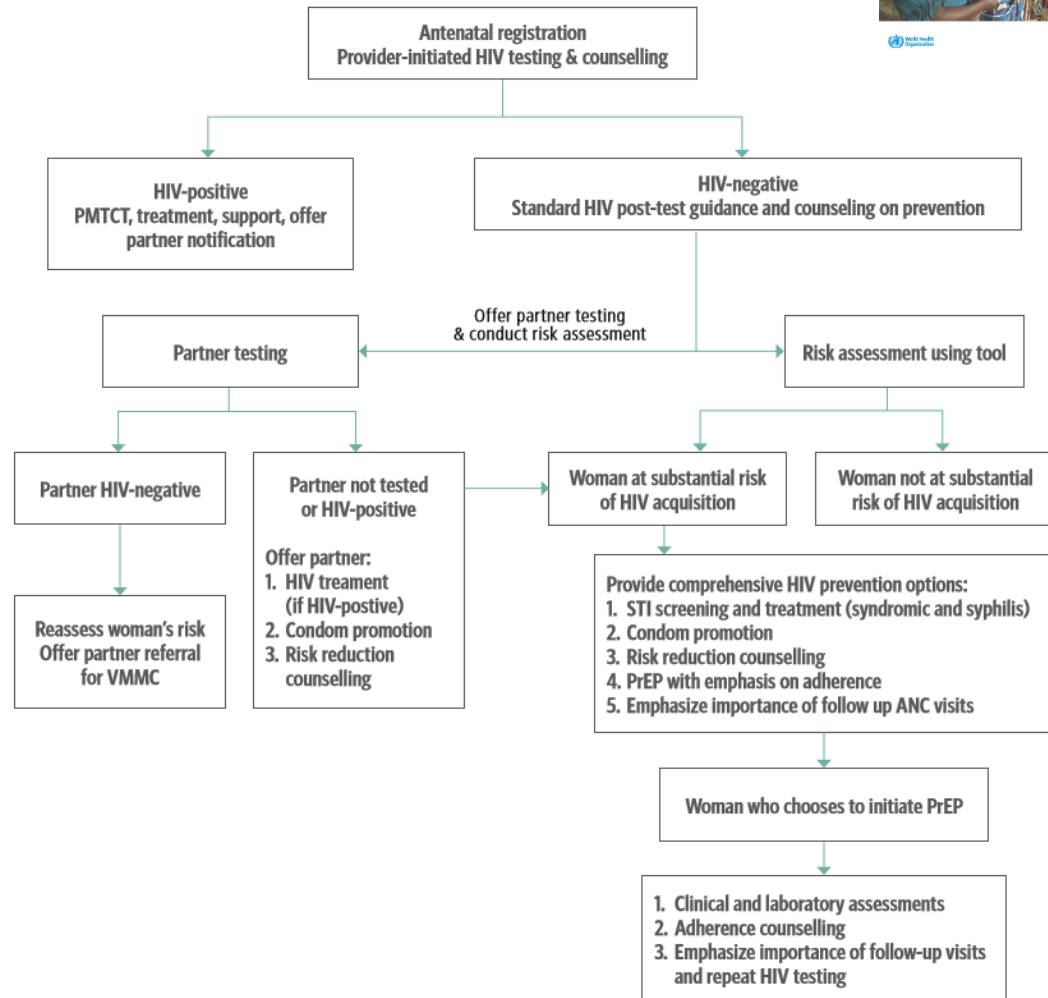


Escenarios en lo que el uso de PrEP puede considerarse en mujeres embarazadas-en lactancia:

1. Aquellas que comienzan su embarazo recibiendo PrEP y persisten en riesgo sustancial de adquirir infección por VIH
2. Aquellas que viven en contextos de alta incidencia de VIH y se encuentran en riesgo sustancial de adquirir infección por VIH
3. Mujer cuya pareja es VIH+ pero no presenta supresión de la carga viral

OMS

Figure 2. A suggested prioritization framework for offering PrEP to pregnant and breastfeeding women (4)



Preventing HIV during Pregnancy and Breastfeeding in the context of PrEP. OMS 2017.



Prevención de la transmisión postnatal del VIH en parejas serodiscordantes. Protocolo de actuación



Recomendaciones generales en el momento del nacimiento en caso de mujeres seronegativas y pareja VIH positiva

ESCENARIO 1

- Mujer con serología negativa y embarazo bien controlado, con seguimiento documentado por equipo especializado.
- Pareja con carga viral indetectable de forma mantenida durante embarazo.

Conducta

Tratar al recién nacido como no expuesto e iniciar lactancia si no media otra contraindicación para la misma. Dar BCG.

ESCENARIO 2

- Mujer con alto riesgo de adquisición de VIH y test rápido negativo del último mes.

Se considera alto riesgo: embarazo sin control adecuado, no uso de métodos de barrera, violencia doméstica, consumo de sustancias psicoactivas, situación de calle, múltiples contactos sexuales de serología desconocida

Pareja con serología positiva para VIH con carga viral detectable o desconocida

Conducta

- Realizar test rápido y enviar muestra a laboratorio para serología VIH. Si es negativo, no iniciar quimioprofilaxis e indicar BCG.
- Referir a policlínica de infectología a la brevedad.
- Consideraciones con respecto a lactancia.

Las mujeres en esta situación tienen alto riesgo de adquirir el VIH. La posibilidad de transmisión durante la lactancia es un hecho conocido en nuestro país. El primer paso de la atención es brindar información adecuada a la mujer frente a la posibilidad de infectarse y transmitir la infección a su hijo/a mientras amamanta. En este escenario, se puede otorgar el alta con amamantamiento luego de ser valorada por equipo de salud especializado en infección por VIH (psicólogo, pediatra, ginecólogo, infectólogo de adultos) para lo cual será derivada a la Policlínica de Infectología **previo al alta**. En caso contrario, se inhibe la lactancia.

ESCENARIO 3

- Mujer con embarazo bien controlado sin elementos de alto riesgo y serología negativa en el último mes. Utiliza métodos de barrera.
- Pareja con carga viral detectable o desconocida o pareja ausente al parto.

Conducta

- Realizar test rápido materno al momento del parto y enviar muestra a laboratorio para serología VIH.
- Iniciar lactancia con resultado de test rápido negativo.
- No iniciar quimioprofilaxis al recién nacido. Dar BCG.
- Derivar a Policlínica de Infectología **previo al alta**, para asesorar en tratamiento pre exposición, decidir sobre los riesgos y beneficios de la lactancia y el seguimiento posterior.



Dolitegravir en embarazo



Dolutegravir en embarazo

OPEN

Early experience of dolutegravir pharmacokinetics in pregnancy: high maternal levels and significant foetal exposure with twice-daily dosing

Dolutegravir is licenced for use in both adults and children over 12 years of age, although data are limited on its use in pregnant women. The manufacturer suggests that dolutegravir should be used in pregnancy only if the benefits outweigh the risks [1]. UK and US guidelines state that there are insufficient data to make recommendations on its use in pregnancy [2,3]. Nevertheless there are sporadic case reports of successful use in pregnant women [4,5] with significant placental transfer suggested by ex-vivo models [6] and a case report *in vivo* [5]. However, the effect of pregnancy on dolutegravir pharmacokinetics and optimal dosing during pregnancy is unknown. Here, we present our early experience of dolutegravir pharmacokinetics in two pregnant women, including the first published report of truncated 8-h pharmacokinetic profiles of dolutegravir in the first and third trimesters, in addition to measurement of foetal dolutegravir levels in umbilical cord blood.

Our unit has treated two pregnant women with dolutegravir, in both cases with extensive drug resistance where dolutegravir was justified to prevent onward transmission. The first was a 23-year-old woman who was referred in April 2015 for HIV management when she was 9 weeks pregnant, with a CD4 cell count of 158 cells/ μ l and a HIV viral load of 563 343 copies/ml. She was previously known to our services and had been well controlled on efavirenz and coformulated abacavir/lamivudine until September 2014 when she was lost to follow-up. Genotypic resistance testing showed X4 tropic virus with multiclass resistance to NRTIs and NNRTIs, but no protease or integrase resistance mutations. To aid adherence, she was commenced on a once q.d. regimen of darunavir/ritonavir (800 mg/100 mg) and dolutegravir (50 mg). Her HIV-1 viral load dropped to less than 30 copies/ml after 4 weeks. The drug was well tolerated.





Dolutegravir in pregnancy—effects on HIV-positive women and their infants

Riikka Bornhede^{1,2}  · Sandra Soeria-Atmadja^{2,3} · Katarina Westling⁴ · Karin Pettersson^{1,2} · Lars Navér^{2,3}

Received: 15 November 2017 / Accepted: 18 January 2018

© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2018

Abstract

The development of new drugs for treatment of HIV has increased the efficacy and the quality of life together with decreased unwanted side-effect for people living with HIV. The integrase inhibitor dolutegravir has in short time become part of the first-line treatment in many countries, but is not a recommended first-line drug in pregnancy. As there are few publications of dolutegravir use during pregnancy, we found it valuable to analyze the Stockholm pregnancy cohort. A retrospective analysis of all pregnant women and their infants exposed to dolutegravir at Karolinska University Hospital, 2014–August 2017. Information about maternal health, treatment, pregnancy, and child outcome were collected. Thirty-six women with singleton pregnancies were included. Four early spontaneous abortions occurred. One late termination was performed and one was lost to follow-up. Fourteen were on dolutegravir before and 22 started during pregnancy. Eighteen delivered by caesarean section, three of them because of HIV RNA > 50 copies/mL. The preeclampsia rate and the maternal liver function were normal. One infant was delivered in GW 34 on maternal indication and the rest in full term. No gross malformations were noted. All infants received antiretroviral prophylaxis and have tested negative on follow-up. No increased maternal or infant morbidity was detected in this retrospective study of dolutegravir during pregnancy. This is so far one of the largest observational studies of dolutegravir treatment during pregnancy, but the number is indeed small, and further studies are needed to evaluate the safety and efficacy.

Bornhede R et al. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(3):495-500.



Dolutegravir in pregnancy—effects on HIV-positive women and their infants

- Estudio retrospectivo
- Suecia. 2014-2017
- n=36
- 14 mujeres con DTG previo al embarazo
- 7 pacientes con elevación transaminasas
- 3 pacientes pre-eclampsia
- No malformaciones en RN
- 1 pequeño para la edad gestacional

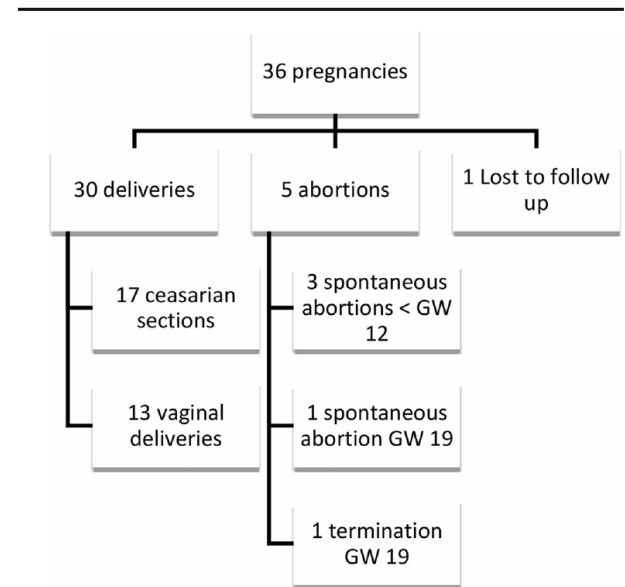


Fig. 1 Flowchart of the 36 pregnancies

Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review

Andrew Hill^{1*}, Polly Clayden², Claire Thorne³, Rachel Christie⁴ and Rebecca Zash⁵

¹ Department of Translational Medicine, University of Liverpool, UK

² HIV i-Base, London, UK

³ University College London Great Ormond Street Institute of Child Health, UK

⁴ Faculty of Medicine, Imperial College London, UK

⁵ Beth Israel Deaconess Medical Center, Division of Infectious Diseases, Boston, USA

Abstract

Background: The integrase strand transfer inhibitor dolutegravir (DTG) is being introduced into low- and middle-income countries (LMICs) as an alternative to first-line treatment with non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. However, DTG is not yet widely recommended for use in pregnant women. The aim of this systematic review was to analyse all available data on birth outcomes and congenital anomalies in the infants of pregnant women treated with DTG.

Methods: A PubMed and Embase search was conducted using the terms “dolutegravir” or “DTG” and “pregnancy” or “pregnant” from the earliest available date on the database to 26 July 2017. Any reports involving women who were pregnant, HIV positive and taking DTG were included. The percentage of pregnant women with adverse birth outcomes or congenital anomalies in their infants after taking dolutegravir was compared with five historical control databases.

Results: There were six databases included in the main analysis of birth outcomes and congenital anomalies, with a total of 1200 pregnant women. The percentage of pregnant women taking DTG with adverse birth outcomes and congenital abnormalities was similar to results from historical control studies of HIV-positive women. However, there was significant heterogeneity among the six databases – the percentage of infants with congenital anomalies ranged from 0.0% in Botswana (0/116 infants) to 13.3% in IMPAACT P1026S (2/15 infants).

Conclusions: Up to 15 million people could be on treatment with DTG in LMICs within the next 5 years, of whom a substantial percentage is likely to be women of child-bearing potential. In many countries with large HIV epidemics, unplanned

Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review

Table 1. Studies included in the systematic review

Study [ref]	Study design	<i>n</i>	Location	Trimester exposure
Included studies				
BOTSWANA [26]	Cohort study	845	Africa	2nd (median)
APR [27]	Prospective report	142	North America, Europe, South America and Australia	1st: 88 2nd–3rd: 54
EPPICC+PANNA+NEAT-ID [29,30]	Pooled analysis of prospective observational studies	101	Europe	1st: 58 2nd: 21 3rd: 18
DTG post-marketing surveillance [11,31]	ViiV safety database	67	International	No data
DTG Phase 3 trials [11,31]	ViiV safety database	30	International	No data
IMPAACT P1026s [32]	Pharmacokinetic study	15	US	2nd and 3rd

^aReported with EPPICC; ^bReported in APR



Safety and pharmacokinetics of dolutegravir in HIV-positive pregnant women: a systematic review

Table 4. Congenital anomalies reported for infants born from DTG-treated mothers

Studies [ref]	Congenital anomalies (N)	Percentage (%) (95% confidence interval)
Botswana [27]		
No major anomalies reported	0/116	0% (0.0–3.1%)
APR [28]		
Polydactyly	2/133	
Hypoglossia	1/133	
Down's syndrome	1/133	
Total	4/133	3.0% (0.8–7.5%)
EPPICC+PANNA+NEAT-ID [29]		
Patent foramen ovale	1/81	
Bilateral hexadactyly hands (polydactyly)	1/81	
Hypospadias		
Ankyloglossia	1/81	
Hyperpigmentation	1/81	
Total	4/81	4.9% (1.4–12.2%)
DTG post-marketing surveillance [31]		
Polydactyly	3/67	
Intracranial calcifications and growth retardation	1/67	
Bilateral hydroureter, hydronephrosis and pyelocaliectasis	1/67	
Total	5/67	7.5% (2.5–16.6%)
DTG Phase 3 trials [31]		
Ventricular septal defect	1/30	3.3% (0.1–17.2%)
IMPAACT P1026s [32]		
Multicystic dysplastic right kidney	1/15	
Cyst in left kidney	1/15	
Total	2/15	13.3% (1.7–40.5%)

OMS Dolutegravir en embarazo

Statement on DTG – Geneva 18 May 2018

Potential safety issue affecting women living with HIV using dolutegravir at the time of conception

The investigator of an independent NIH-funded study has identified a potential safety issue with the HIV antiretroviral medicine dolutegravir (DTG), and reported it to the World Health Organization (WHO) and ViiV Healthcare. The potential safety issue is related to neural tube defects in infants born to women who were taking DTG at the time of conception.

The issue has been identified from a preliminary unscheduled analysis of an ongoing observational study in Botswana, which has found 4 cases of neural tube defects out of 426 women who became pregnant while taking DTG. This rate of approximately 0.9% compares to a 0.1% risk of neural tube defects in infants born to women taking other antiretroviral medicines at the time of conception.

Information on Neural Tube Defects



Dolutegravir for HIV: a lesson in pregnancy safety research



Preliminary results prompted WHO, the European Medicines Agency, and the US Food and Drug Administration to issue warnings on May 18 about the use of dolutegravir, a first-line antiretroviral drug, by women at the time of conception. In an unplanned preliminary analysis of an ongoing 4-year observational study in Botswana, 0.9% (4/426) of babies whose mothers became pregnant while taking dolutegravir had a neural tube defect compared with 0.1% (14/11173) of babies whose mothers took other HIV medicines. An analysis from the same study in women who started treatment during pregnancy, published on June 4 in *The Lancet Global Health*, found no significant differences between dolutegravir and efavirenz-based treatments on any adverse birth outcomes.

Previous studies showed that the integrase inhibitor dolutegravir has superior efficacy, tolerability, and a higher barrier to resistance than other first-line antiretrovirals. In 2016, Botswana became the first country in sub-Saharan Africa to make dolutegravir available as part

including pregnant women, and in 2017, a breakthrough pricing agreement accelerated the availability of dolutegravir to the public sectors in low-income and middle income countries (LMICs). Treatment of HIV in high-income countries presents different challenges to those faced in LMICs, where many of the people living with HIV are women. As Jienchi Dorward and colleagues argue in a Viewpoint published on June 5 in *The Lancet HIV*, there is only limited safety data available to support the use of dolutegravir during pregnancy and breastfeeding. This lack of data is in part because pregnancy is an exclusion criteria in most clinical trials involving antiretroviral therapy.

The Botswana study highlights the importance of pregnancy safety research. Systematic birth surveillance—both of livebirths and stillbirths, with sufficient power and appropriate comparator groups—needs to be put in place before a new drug is rolled out. The global medical community also needs a better approach to test drug safety profiles in pregnant women, for treatment of HIV

For *The Lancet Global Health's* study see [Articles](#) *Lancet Glob Health* 2018; published online June 4. [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30218-3](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30218-3)

For *The Lancet HIV's Viewpoint* see [Viewpoint](#) *Lancet Infect Dis* 2018; published online June 5. <http://dx.doi.org/10.1016/>



En suma

- La transmisión vertical del VIH ha descendido en los últimos años en los países de la región y en Uruguay.
- La primoinfección, el diagnóstico e inicio de tratamiento antirretroviral tardío durante el embarazo se asocian a transmisión materno infantil.
- Testear y tratar precozmente en preconcepción y embarazo.
- Planes preferidos para inicio en embarazo: AZT/3TC/IP-r ó AZT/3TC/RAL ó AZT/3TC/EFV luego de semana 8.
- Tolerancia 0 a la carga viral detectable.
- Test de resistencia ante carga viral detectable sin retraso de medidas terapéuticas.
- AZT iv durante parto. Vía de finalización según carga viral. Antirretrovirales al recién nacido.
- Agregar raltegravir a las 24 semanas en pacientes con carga viral detectable.
- Se recomienda optimizar el uso de medidas de prevención de primoinfección materna durante embarazo-lactancia dado el alto riesgo de transmisión materno-infantil, incluyendo PrEP.
- No se recomienda el uso de dolutegravir en las primeras semanas de embarazo hasta obtener más datos de seguridad de su uso en este contexto.
- El uso de dolutegravir en mujeres en edad reproductiva requiere anticoncepción segura.





Believe it.
.....
Do it.



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2018.

