

CROI 2011

CROI lần thứ 18, Boston, MA, 27/2/2011 - 2/3/2011

Những trình bày chọn lọc về PMTCT, mang thai và Nhi

BS. Lynne Mofenson
Chi nhánh AIDS Bà mẹ, trẻ em và vị thành niên
Viện Sức khỏe Trẻ em và Phát triển
Viện Y tế Quốc gia

Người đại diện: CMTI Báo Đầu Việt
Địa chỉ: 75 Phố Nguyễn Trãi, Quận Đống Đa, Hà Nội
Số Điện thoại: 04-3525-11-11
2011



Phòng lây truyền HIV từ mẹ sang con



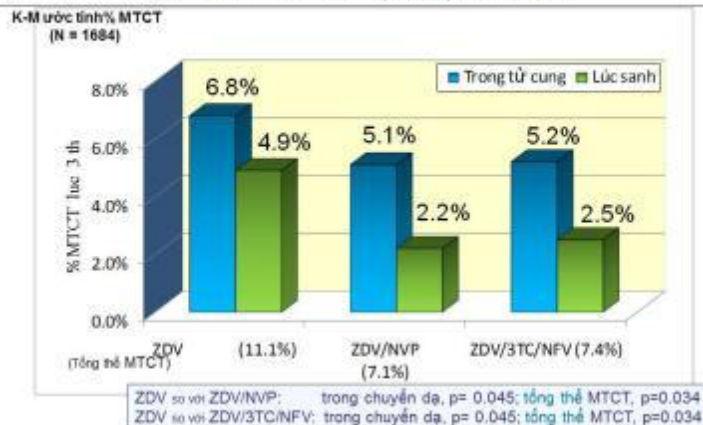
NICHD / HPTN 040 Phác đồ và liều lượng

Nielsen-Saines K et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 124LB

Nhóm	N	Phác đồ thuốc được bắt đầu trong vòng 48 giờ sau sinh
1 (ZDV kiểm chứng)	557	ZDV x 6 tuần 12 mg uống 2 lần/ngày nếu cân nặng > 2 kg 8 mg uống 2 lần/ngày nếu cân nặng ≤ 2 kg
2 (ZDV/ NVP)	557	<ul style="list-style-type: none"> ZDV như trên NVP: Liều 1 : trong vòng 48g sau sanh(sanh -48g) Liều 2 : cách 48g sau liều 1 Liều thứ 3 : 96g sau liều thứ 2 - Liều NVP : 12 mg uống 2 lần/ngày nếu cân nặng > 2 kg 8 mg uống 2 lần/ngày, nếu cân nặng ≤ 2 kg
3 (ZDV/ 3TC/ NFV)	557	<ul style="list-style-type: none"> ZDV như trên 3TC + NFV hàng ngày trong 2 tuần - Liều 3TC : 6mg uống 2lần/ ngày nếu cân nặng > 2kg 4mg uống 2 lần/ngày nếu cân nặng ≤ 2 kg - Liều NFV: 200mg uống 2 lần/ ngày nếu cân nặng > 3kg 150mg uống 2 lần/ngày nếu cân nặng > 2 và < 3kg 100mg uống 2 lần/ ngày nếu cân nặng ≤ 2 kg

NICHD / HPTN 040: MTCT trong tử cung & trong chuyển dạ xác định lúc 3 tháng tuổi

Nielsen-Saines K et al. 18 CROI, Boston, 2011 Abs 124LB



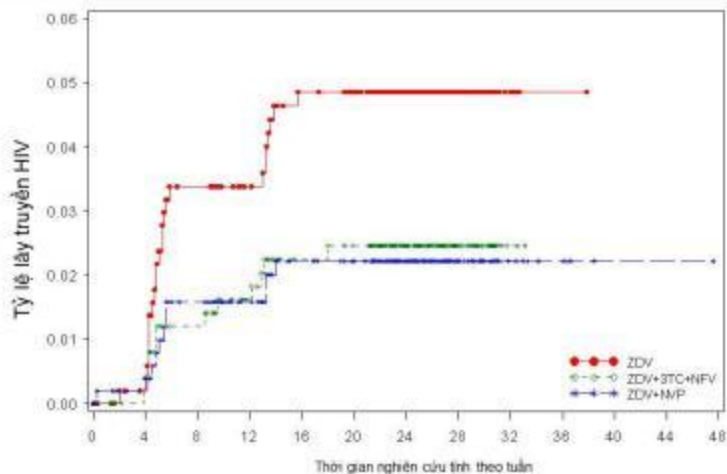
NICHD/HPTN 040: MTCT trong tử cung & trong chuyển dạ xác định lúc 3 tháng tuổi

Nielsen-Saines K et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 124LB

Trẻ sơ sinh nhiễm HIV	ZDV N = 566	ZDV/NVP N = 562	ZDV/ 3TC/ NFV N = 556	Tổng cộng N = 1684	P Giá trị
Lấy truyền trong TC (IU)	N = 37	N = 28	N = 28	N = 93	
KM (IU) 95% CI	6.8% 5.0 - 9.3	5.1% 3.5 - 7.3	5.2% 3.6 - 7.4	5.7% 4.7 - 7.0	0.243
Lấy truyền trong chuyển dạ (IP)	N = 24	N = 11	N = 12	N = 47	
KM (IP) 95% CI	4.9% 3.3-7.2	2.2% 1.2-4.0	2.5% 1.4-4.3	3.2% 2.4-4.2	0.045*
Lấy truyền chung	N = 61	N = 39	N = 40	N = 140	
KM (IP) 95% CI	11.0% 7.4-14.0	7.1% 4.0-9.0	7.4% 4.4-9.4	8.5% 6.1-10.9	0.034*

NICHD / HPTN 040: Phân nhóm trẻ chỉ lây truyền lúc sanh theo nhóm phác đồ điều trị

Nielsen-Saines K et al. 18 CROI, Boston, 2011 Abs 124LB



NICHD / HPTN 040: các yếu tố nguy cơ cho MTCT Phân tích hồi quy Logistic đa biến điều chỉnh

Nielsen-Saines K et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 124LB

Nhóm điều trị	OR (95% CI)	P Giá trị	Không liên quan
ZDV	1.0		Tuổi
ZDV+NVP	0.41 (0.19 - 0.82)	0.017	Chủng tộc
ZDV+3TC+NFV	0.48 (0.24 - 0.99)	0.045	Chăm sóc trước khi sinh
Log₁₀ HIV RNA (tiếp tục)	2.09 (1.42 - 3.09)	0.0002	ZDV lúc sinh
CD4 (trên 100 tế bào/uL)	0.96 (0.86-1.07)	0.428	Mẹ bị Giang mai
			Khu vực sinh
			Cách sanh
			Tuổi thai
			Lượng tế bào CD4

NICHD/HPTN 040: Số trẻ sơ sinh có tác dụng phụ độ ¼ trên cận lâm sàng, chia theo nhóm phác đồ
Nielsen-Saines K et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 124LB

XN Bất thường	ZDV	ZDV/NVP	ZDV/3TC/NFV	Tổng cộng	P Giá trị
Thiếu máu	153	131	147	431	0.31
Bạch cầu giảm	93	84	153	330	<0.0001
AST tăng	18	11	14	43	0.43
Tiểu cầu giảm (< 75,000)	9	7	10	26	0.75

HPTN 046: Thiết kế nghiên cứu

Giai đoạn III, nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, kiểm soát- giả được ở trẻ sinh ra từ bà mẹ nhiễm HIV và nuôi bằng sữa mẹ



NICHD/HPTN 040: Tóm tắt

- * MTCT lúc chuyển dạ giảm đáng kể trong nhóm dùng 2 & 3- thuốc so với dùng ZDV đơn thuần.
- * MTCT chung (trong chuyển dạ + trong tử cung) cũng thấp hơn đáng kể trong nhóm dùng 2 & 3- thuốc so với dùng ZDV đơn thuần.
- * Yếu tố nguy cơ MTCT: nhóm phác đồ và RNA mẹ .
- * Trẻ sơ sinh có nguy cơ nhiễm HIV cao (ví dụ, được sinh ra từ các bà mẹ không nhận được điều trị ARV trong khi mang thai) nên được cho một phác đồ điều trị ARV 2 hoặc 3 thuốc bắt đầu càng sớm càng tốt sau khi sinh để giảm nguy cơ nhiễm HIV.
- * Độ tính cá nhân (ít giảm bạch cầu) và sự dễ sử dụng cho cho thấy phác đồ 2 thuốc ZDV / NVP có thể được ưa chuộng hơn (thử nghiệm kháng thuốc đang được tiến hành).

HPTN 046: đặc điểm của mẹ và trẻ chọn ngẫu nhiên

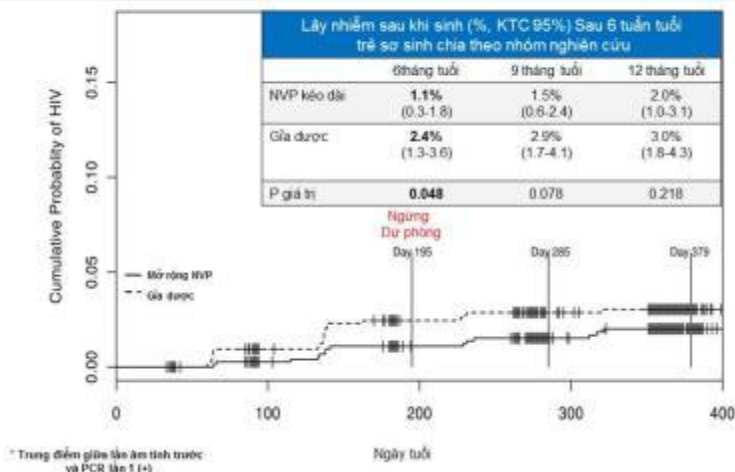
Coovadia H et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 123LB

- * 1.522 trẻ bú sữa mẹ, không nhiễm sinh ra từ 1.505 bà mẹ nhiễm HIV chọn ngẫu nhiên ở độ tuổi thai 6 tuần:
 - N = 759 nevirapine kéo dài
 - N = 763 giả được
- * Bà mẹ dùng ART cho bản thân:
 - lúc chọn ngẫu nhiên: 29% trong mỗi nhóm nghiên cứu
 - lúc 6 tháng : 31% nhóm NVP kéo dài, 32% ở nhóm giả được
- * CD4 trung vị của các bà mẹ lúc chọn ngẫu nhiên (6 tuần sau sanh):
 - Nhóm NVP kéo dài: 560 tế bào/mm3
 - Nhóm giả được : 528 tế bào/mm3
- * Hầu hết trẻ cai sữa ở độ tuổi từ 6 đến 12 tháng

	Tỷ lệ % Trẻ sơ sinh vẫn bú sữa mẹ theo nhóm nghiên cứu		
	6 tháng	9 tháng	12 tháng
Mở rộng NVP	85.2%	48.5%	4.6%
Giả được	86.2%	50.7%	4.5%

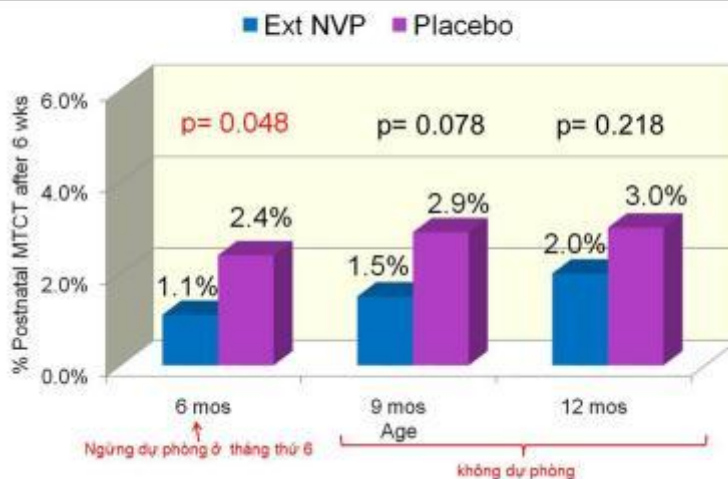
HPTN 046: Thời gian trẻ sơ sinh nhiễm HIV* (Trẻ sơ sinh không bị nhiễm ở tuần thứ 6: Kaplan Meier)

Coovadia H et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 123LB



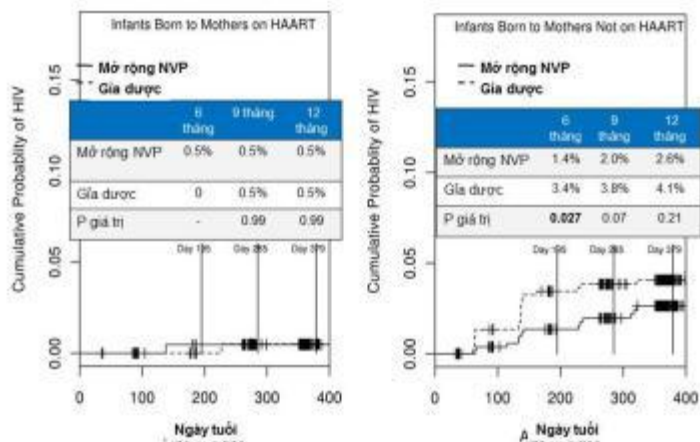
HPTN 046: Tích lũy% MTCT sau khi sinh ở trẻ sơ sinh không bị nhiễm lúc 6 tuần tuổi

Coovadia H et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 123LB



HPTN 046: Trẻ sơ sinh nhiễm HIV phân theo tình trạng ART của mẹ ở thời điểm chọn ngẫu nhiên (Trẻ sơ sinh không bị lây nhiễm lúc 6 tuần tuổi: Kaplan Meier)

Coovadia H et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 123LB



HPTN 046: Nhiễm HIV ở trẻ sơ sinh của bà mẹ có và Không điều trị ART

Coovadia H et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 123LB

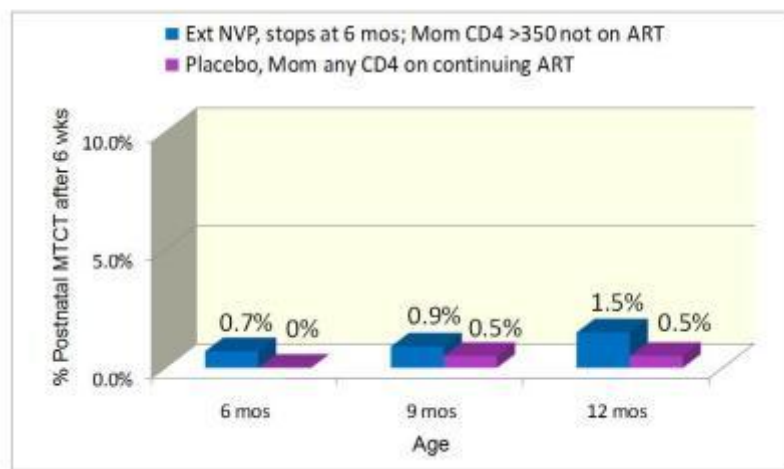


HPTN 046: Nhiễm HIV ở trẻ sơ sinh của bà mẹ Không điều trị HAART chia theo CD4 và nhóm nghiên cứu
Coovadia H et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 123LB

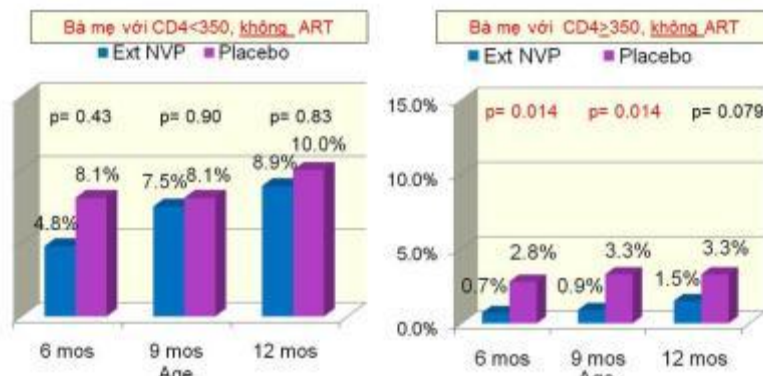
	Tỷ lệ % lây truyền sau sanh (95% CI) sau 6 tuần tuổi					
	6 tháng tuổi		9 tháng tuổi		12 tháng tuổi	
	CD4 <350	CD4 ≥350	CD4 <350	CD4 ≥350	CD4 <350	CD4 ≥350
NVP Kéo dài	4.8% (0.2-9.4)	0.7% (0-1.5)	7.5% (1.7-13.3)	0.9% (0-1.9)	8.9% (2.5-15.2)	1.5% (0.3-2.7)
Già được	8.1% (1.3-14.8)	2.8% (1.3-4.4)	8.1% (1.3-14.8)	3.3% (1.7-4.9)	10.0% (2.4-17.6)	3.3% (1.7-4.9)
P giá trị	0.438	0.014	0.901	0.014	0.831	0.079

Hướng dẫn của WHO : CD4 <350: đủ tiêu chuẩn điều trị ART cho bản thân (ARV để điều trị)
CD4 ≥ 350: không đủ tiêu chuẩn điều trị ART (ARV chỉ sử dụng dự phòng)

Tích lũy MTCT sau sinh ở trẻ sơ sinh không bị lây nhiễm lúc 6 tuần tuổi: Nhóm trẻ sinh ra từ mẹ tiếp tục ART so với nhóm dùng NVP kéo dài và dừng ở tháng thứ 6 nếu CD4 > 350
Coovadia H et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 123LB



HPTN 046: Nhiễm HIV ở trẻ sơ sinh của bà mẹ Không điều trị HAART chia theo CD4 và nhóm nghiên cứu
Coovadia H et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 123LB



Hướng dẫn của WHO : CD4 <350: đủ tiêu chuẩn đtr ART cho bản thân (ARV để điều trị)
CD4 ≥ 350: không đủ tiêu chuẩn đtr ART (ARV chỉ sử dụng dự phòng)

HPTN 046: Tử vong sơ sinh sau 6 tuần tuổi
Coovadia H et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 123LB

	% Tỷ lệ tử vong sơ sinh (95% CI) sau khi sanh 6 tuần theo nhóm nghiên cứu		
	6 tháng tuổi	9 tháng tuổi	12 tháng tuổi
NVP kéo dài	1.2% (0.4-2.0)	2.2% (1.1-3.3)	3.1% (1.7-4.5)
Già được	1.1% (0.3-1.8)	2.6% (1.5-3.8)	3.7% (2.3-5.2)
P Giá trị	0.81	0.59	0.54

Hầu hết tử vong sơ sinh xảy ra sau khi sanh 6 tháng (sau cai sữa)

HPTN 046: An toàn

Coovadia H et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 123LB

	NVP kéo dài N=758	Giá được N=761
Tác dụng ngoại ý (AE) chung	83%	83%
AE có thể hoặc chắc chắn liên quan đến thuốc nghiên cứu	12 trẻ sơ sinh (1.6%)	8 trẻ sơ sinh (1.1%)
Tác dụng ngoại ý (AE) nặng (SAE)*	19%	17%
SAE: giảm bạch cầu độ 3/4	1 trẻ sơ sinh	2 trẻ sơ sinh
SAE: tăng ALT độ 3/4	1 trẻ sơ sinh	1 trẻ sơ sinh
SAE: da phát ban độ 3/4	0	0

* Hầu hết các bệnh chung của SAEs: viêm dạ dày ruột (6%), bệnh sốt rét (5%), viêm phổi (3%), nhiễm trùng huyết (1%), không có sự khác biệt giữa nhóm nghiên cứu

Dùng LPV/r đơn thuần trong phòng LTMC khi mang thai: PRIMEVA / ANRS 135, Pháp

Tubiana R et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs. 125LB

* 105 phụ nữ (chưa từng dùng PI, không kể những lần mang thai trước đó) với RNA <30.000 / CD4 ≥ 350 ngẫu nhiên ở tuổi thai 26 tuần, tỷ lệ 2:1 cho:
- LPV / r 400/100, uống 2 lần/ ngày, đơn thuần
- LPV / r 400/100 + AZT/3TC 300/150, uống 2 lần/ ngày
* Tất cả phụ nữ dùng AZT lúc sanh và tất cả trẻ sơ sinh dùng AZT 4-6 tuần
* "Hiệu quả": định nghĩa là > 75% với RNA <200 lúc dùng ARV được 8 tuần

	LPV/r (n=69)	LPV/r+ZDV+3TC (N=36)	P giá trị
HIV RNA lúc khởi điểm (trung vị; c / mL)	2952	2928	NS
CD4 lúc khởi điểm (trung vị; tế bào/mm ³)	525	523	NS
ARVs trước đó	57%	38%	0.05
HIV-1 RNA <200 c / mL lúc thai 8 tuần tuổi	88% (95%CI 78-95)	94% (95%CI 81-99)	0.18
Thay đổi ARV do không dung nạp	1.4%	11.1%	0.046
HIV-1 RNA <50 c / mL lúc sinh	80% (95%CI 63-88)	97% (95%CI 86-100)	0.01
Trẻ sơ sinh nhiễm HIV	0 (0%)	1 (2.8%)	NS

HPTN 046: Tóm tắt

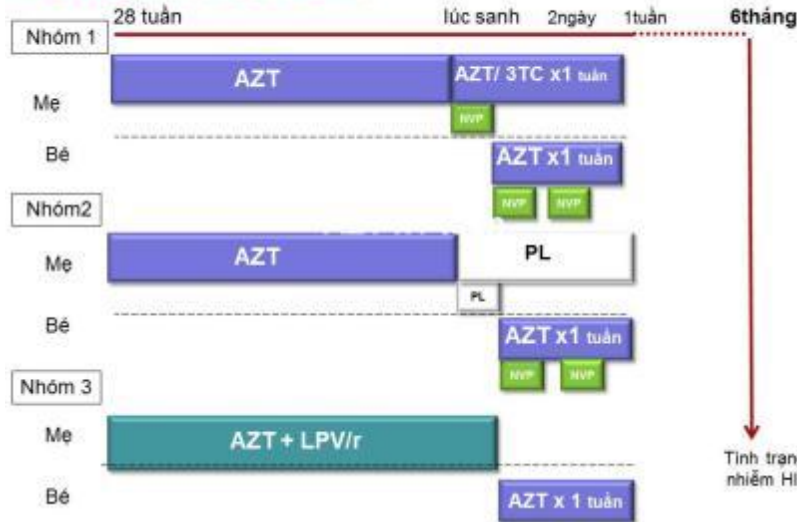
- * Ở độ tuổi 6 tháng, NVP kéo dài đến 6 tháng so với 6 tuần thì hiệu quả hơn trong việc ngăn ngừa lây nhiễm HIV sau sinh.
- * Giảm nhiễm trùng hậu sản ở trẻ sơ sinh dùng NVP kéo dài chủ yếu được thấy trong số các con của người mẹ không ART và với số lượng CD4 > 350 tế bào/mm³ (chưa đủ tiêu chuẩn điều trị theo hướng dẫn WHO hiện hành).
- * Những dữ liệu này chứng tỏ các lợi ích và sự an toàn của việc dùng NVP kéo dài ở trẻ sơ sinh mà mẹ chúng chưa cần ART cho sức khỏe bản thân.

Kết luận: LPV/r đơn thuần để phòng LTMC

- * LPV/r đơn thuần đạt được hiệu quả an toàn về mặt virus học sau 8 tuần điều trị ARV dựa trên định nghĩa (75% với <200 c / mL) và có tỷ lệ không dung nạp thấp hơn so với phác đồ 3 thuốc.
- * Tuy nhiên, lúc sanh, tỷ lệ ức chế < 50, thấp hơn đáng kể với 1 thuốc đơn thuần.
- * MTCT rất thấp trong cả hai nhóm.
- * LPV vượt qua hàng rào nhau thai tối thiểu làm tăng lo ngại về sự dự phòng đầy đủ trước phơi nhiễm (nhưng tất cả các bà mẹ dùng AZT trong lúc sanh đều đi qua nhau thai tốt).

Thiết kế nghiên cứu PHPT-5 (Thái Lan, nuôi trẻ bằng sữa công thức)

435 phụ nữ với CD4 ≥ 250 (≥ 350 sau 5/10)



**Mang thai, ARV,
và kết quả thai kỳ**



PHPT-5: AZT + NVP mẹ / trẻ sơ sinh, trẻ sơ sinh chỉ dùng NVP, hoặc LPV/r cho PMTCT, Thái Lan

Lallemant M et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs. 741

- * 435 phụ nữ mang thai với 430 trẻ sinh ra sống.
- * Đặc tính lúc khởi điểm tương tự giữa các nhóm : CD4 trung vị đầu vào: 459 (368-578); HIV RNA 4.0 (3,4-4,4), tuổi thai đầu vào: 28,6 tuần tuổi (28,1-30,4).
- * Nghiên cứu dừng sớm vì Hướng dẫn quốc gia của Thái Lan thay đổi: dùng 3 loại thuốc mà không phụ thuộc CD4. Tỷ lệ MTCT ngay thời điểm đó:

Nhóm nghiên cứu	MTCT lúc 6 tháng (ITT)	P Giá trị
AZT-NVP/NVP	3.6% (1.2-8.2%)	p=0.3
AZT-giã dược/NVP	1.6% (0.2-5.5%)	
AZT/LPV-r	1.4% (0.2-4.9%)	p=0.5

- * Các yếu tố độc lập liên quan đến MTCT: thời gian dùng ZDV trước sinh (aOR 1.8/tuần giảm); tải lượng virus lúc sanh (aOR 2.3 /log tăng)

Nguy cơ MTCT thấp trong số phụ nữ dùng HAART Trước khi thụ thai: Pháp ANRS NC Chu sinh thuần tập

Tubiana R et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs. 735

- * ~ 1900 phụ nữ nhiễm HIV trong NC thuần tập ANRS, những người đã dùng HAART trước sinh và sinh ra trẻ đẻ sống, không cho con bú và biết tình trạng nhiễm HIV của trẻ, 2000-2008

Tỷ lệ MTCT theo thời điểm bắt đầu HAART

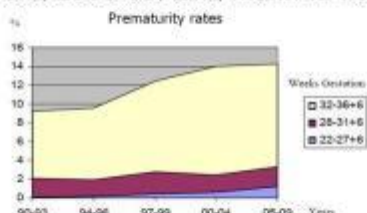
RNA lúc gần sanh	Trước khi thụ thai	3 tháng đầu <14 tuần	3 tháng giữa 14-27 tuần	3 tháng cuối >28 tuần	P giá trị
Tổng cộng	0.5%	0.6%	1.2%	2.6%	< 0.01
<400 cp/mL	0.1%	0.4%	0.9%	1.8%	< 0.01
<50 cp/mL	0	0	0.5%	0.8%	0.045

Kết luận: Nguy cơ MTCT rất thấp nếu bắt đầu HAART trước 14 tuần, đặc biệt là nếu VL đạt mức ức chế, nhưng thời điểm tối ưu nếu khởi đầu trước 3 tháng giữa thai kỳ?

Phụ nữ nhiễm HIV sinh non gia tăng tại Pháp từ năm 1990 - 2009

Sibiude et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs. 743

- Sinh non tăng lên đáng kể theo thời gian ở Pháp ANRS NC thuần tập chu sinh (n = ~ 11.500), từ 9,2% năm 1990-1993 đến 14,3% trong 2005-09, tăng mạnh từ năm 1997 và 2004:



- Trong số phụ nữ được điều trị ARV, nguy cơ sinh non có liên quan đến các loại ARV đã dùng và nguy cơ cao hơn trong số phụ nữ đã dùng ARV lúc thụ thai so với phụ nữ bắt đầu điều trị ARV trong mang thai.

Tỷ lệ sinh non cao Trong số các bà mẹ dùng LPV/r/ZDV/3TC so với Trizivir: MmaBana

Powis K et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs. 746

- 530 sản phụ HIV(+) chưa từng dùng ARV có CD4 > 200 chia ngẫu nhiên theo nhóm dùng LPV/r/ZDV/3TC hoặc Trizivir lúc tuổi thai 26-34 tuần (trung vị 27,1 tuần)
- Sinh non: sinh tự nhiên đơn thai sống lúc <37 tuần
- Nhóm LPV/r có tỷ lệ sinh non cao hơn đáng kể (21,4%) so với nhóm TZV (11,8%) [p = 0,003], không kể tuổi thai lúc bắt đầu ART (bao gồm cả sau khi điều chỉnh thu nhập, CD4, HIV RNA)
- Non tháng (nhưng không phải phác đồ) làm cho nhiều trẻ sơ sinh mắc bệnh hô hấp, nhập viện và tử vong hơn

Bệnh tật / tử vong trẻ sơ sinh đến 6 tháng tuổi theo tình trạng non & Phác đồ điều trị ARV

Event	(N, %)	(N, %)	p-value ¹	(N, %)	(N, %)	p-value ¹
Resp Tract Infect	8 (9.1%)	9 (2.0%)	0.003	10 (3.8%)	7 (2.6%)	0.47
Diarrheal Disease	0 (NA)	12 (2.7%)	0.23	9 (3.4%)	3 (1.1%)	0.09
Meningitis	1 (1.1%)	4 (0.9%)	1.0	5 (1.9%)	0 (NA)	0.03
Sepsis	4 (4.6%)	11 (2.5%)	0.29	10 (3.8%)	5 (1.9%)	0.20
Hospitalization	20 (22.7%)	56 (12.7%)	0.02	40 (15.2%)	36 (13.5%)	0.62
Death	6 (6.8%)	6 (1.4%)	0.002	5 (1.9%)	7 (2.6%)	0.77

Phụ nữ nhiễm HIV sinh non gia tăng tại Pháp từ năm 1990 - 2009

Sibiude et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs. 743

Phác đồ/thời gian	N	% sinh non
NRTI dự phòng 1 thuốc đơn thuần	2,904	9.6%
NRTI dự phòng 2 thuốc	1,664	11.3%
HAART	6,738	14.7% aOR 1.7 (1.4-2.1)
ARVs bắt đầu trong khi mang thai	7,413	11.2%
ARVs bắt đầu trước khi mang thai	3,893	15.9% aOR 1.3 (1.1-1.6)

- HAART tăng sinh non 1,7 lần
- ARVs trước khi mang thai tăng sinh non 1,3 lần
- Trong 1.253 phụ nữ bắt đầu PIs trước sinh, tỷ lệ sinh non cao hơn với RTV-tăng so với PI không tăng (ko boosted): 14,4% so với 9,1% (aHR = 2,0, 95% CI 1,1 -3,9) và cũng có nhiều độc tính gan/chuyển hóa

Thiết kế nghiên cứu Mma Bana : Theo dõi dài hạn tử vong bà mẹ và trẻ sơ sinh

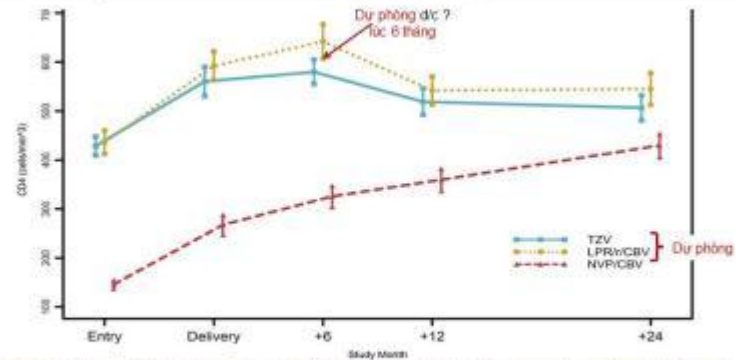


Mma Bana:
Tử vong mẹ trong 24 tháng, chia theo nhóm nghiên cứu
Shapiro RS et al. 18th CROI, Boston, MA, 2011 Abs. 747



8 / 9 ca tử vong ở phụ nữ xảy ra sau 6 tháng (sau khi ngừng điều trị 3-thuốc dự phòng, 5 ca đã không khởi động lại sau khi ngừng ART)
 p = 0.18 cho tổng thể tử vong <6 tháng so với > 6 tháng sau sinh

Mma Bana:
CD4 theo nhóm nghiên cứu và Thời gian
Shapiro RS et al. 18th CROI, Boston, MA, 2011 Abs. 747



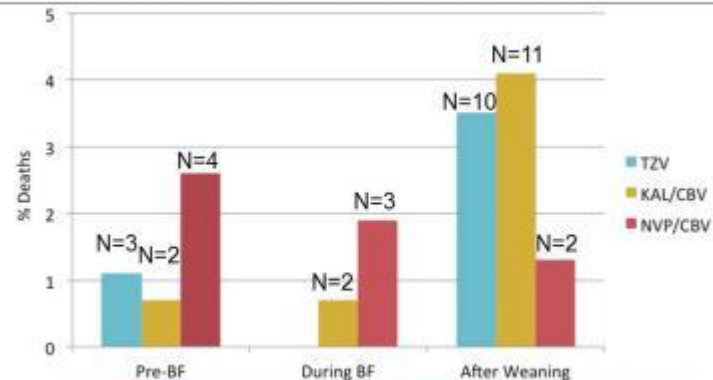
- > CD4 trung bình tăng lên ở tất cả phụ nữ (15% phụ nữ ngẫu nhiên khởi động lại ART sau khi ngừng sau sinh)
- > Đối với phụ nữ có CD4 > 250, CD4 tăng hơn nếu dùng LPV/r (+86) kể đến là TZV (+46) (p = 0,04)

Mma Bana: Kết quả bà mẹ (tình trạng ART, CD4 thay đổi, tử vong) trong 24 tháng
Shapiro RS et al. 18th CROI, Boston, MA, 2011 Abs. 747

	Total (N=730)	Chọn ngẫu nhiên, CD4 ≥200		CD4 <200
		AZT/3TC/LPV-r (N=285)	AZT/3TC/ABC (N=275)	AZT/3TC/NVP (N=170)
D/C 3 thuốc ≤6 tháng	75%	95%	97%	4%
Tiếp tục 3 thuốc >6 tháng for ART	25%	5%	3%	96%
Bắt đầu dùng lại 3 thuốc for ART	9%	11%	12%	-
CD4 đầu vào	366	429	436	146
CD4 lúc 24 tháng	+134	+68	+98	+283
Tử vong mẹ	14 (1.9%)	6 (2.1%)	3 (1.1%)	5 (2.9%)

Trong khi tử vong mẹ thấp, 89% tử vong trong nhóm ngẫu nhiên xảy ra > 6 tháng (sau khi ngừng điều trị dự phòng)

Mma Bana:
Tử vong sơ sinh theo nhóm và thời gian
Shapiro RS et al. 18th CROI, Boston, MA, 2011 Abs. 747



- > 23 / 28 ca tử vong trẻ sơ sinh (82%) xảy ra sau khi cai sữa
- Tỷ lệ tử vong trong nhóm bú mẹ 1.76/100 bệnh nhân/năm trong vòng 6 tháng cai sữa 5.71/100 bệnh nhân/năm, p = 0,02

Mma Bana:
**Kết quả trẻ sơ sinh (bị nhiễm HIV hoặc chết)
 ở trẻ sinh sống lúc 24 tháng**

Shapiro RS et al. 18th CROI, Boston, MA, 2011 Abs. 747

Tử vong sơ sinh/HIV trong 24 tháng	Tổng (N=709)	Ngẫu nhiên, CD4 ≥200		CD4 <200
		AZT/3TC/LPV-r (N=283)	AZT/3TC/ABC (N=270)	AZT/3TC/NVP (N=156)
Tử vong	37 (5.2%)	13 (4.6%)	15 (5.6%)	9 (5.8%)
HIV(+)	8 (1.1%)	6 (2.1%)	1 (0.3%)	1 (0.6%)
Tử vong or HIV(+)	43 (6.2%)	18 (6.4%)	16 (5.9%)	9 (5.8%)

Cải sửa ở độ tuổi 6 tháng, tỷ lệ tử vong trẻ sơ sinh cao mặc dù tỷ lệ lây nhiễm HIV thấp 5 ca tử vong (0,7%) trong nhóm bú mẹ so với 23 (3,2%) ca tử vong sau ngừng bú mẹ (14/23 ca dừng bú mẹ trước 3 tháng)

CD4 giảm ở phụ nữ dùng 3-thuốc PMTCT và dừng sau sinh - Chương trình MTCT-mở rộng ở 9 quốc gia

Ekouevi DK et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 753

- * Trong số những phụ nữ có CD4 đầu vào > 250 :
 - 11,6% đã giảm CD4 đến <200 trong 24 tháng sau sinh
- * Trong số những phụ nữ có CD4 đầu vào > 400 :
 - 28,0% (24.6,31.6) đã giảm CD4 đến <350 trong 24 tháng
 - Mức CD4 đầu vào có liên quan đến giảm đến <350:
 - Nếu CD4 400-499, tổng thể giảm 47.8% (41.2, 54.8)
 - Nếu CD4 >500, tổng thể giảm 18.3% (14.9, 54.8)

- * CD4 giảm đáng kể liên quan với:
 - 3-thuốc PMTCT dự phòng
 - Độ tuổi 25-35 tuổi
 - Mức CD4 đầu vào

CD4 giảm ở phụ nữ dùng 3-thuốc PMTCT và dừng sau sinh - Chương trình MTCT-mở rộng trong 9 quốc gia

Ekouevi DK et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 753

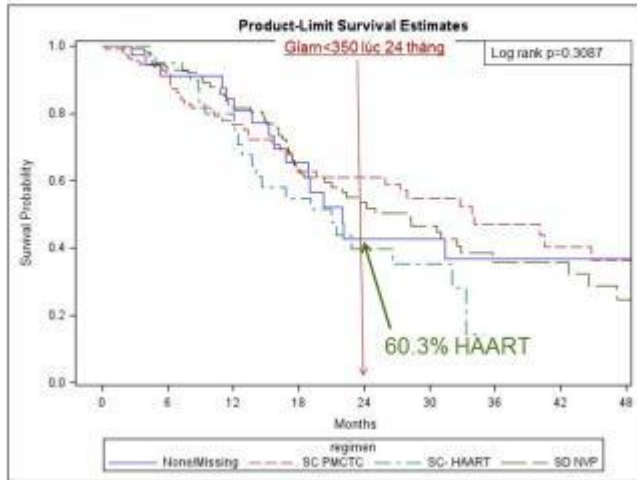
- Dữ liệu từ chương trình MTCT-Plus tại 9 quốc gia ở châu Phi và Thái Lan ở phụ nữ không đủ điều kiện cho ART (CD4 > 250), những người dùng PMTCT và ngừng sau sinh
- Mục tiêu: mô tả sự suy giảm CD4 trong 1.583 phụ nữ nhiễm HIV không đủ điều kiện cho ART dùng 3-thuốc PMTCT trong khi mang thai & dừng sau sinh so với các phác đồ PMTCT khác.
 - 33,6% dùng AZT ngắn ngày hoặc AZT/3TC
 - 43,5% dùng NVP liều đơn
 - 0,9% dùng 3-thuốc ARV phòng LTMC
- 80,7% có WHO giai đoạn 1 ở đầu vào; CD4 trung bình 469, trung bình theo dõi, 26,1 tháng.

(KM) Xác suất tế bào CD4 <350 lúc 24 tháng tùy theo phác đồ PMTCT, khảo sát trên 1,027 phụ nữ mang thai nhiễm HIV với CD4 đầu vào > 400

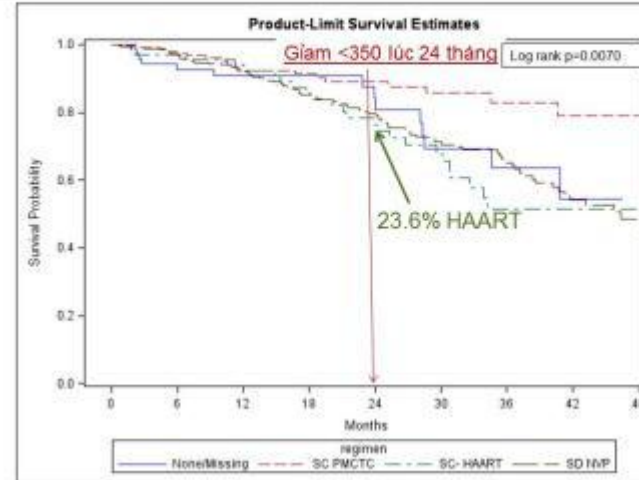
Ekouevi DK et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 753



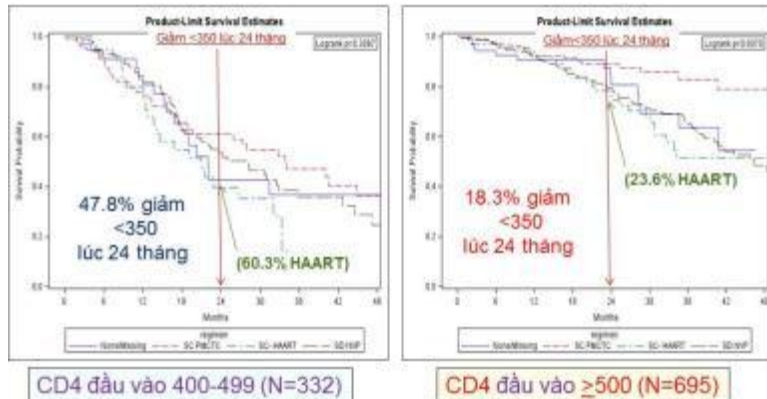
(KM) Xác suất CD4 <350 lúc 24 tháng sau sanh theo Phác đồ PMTCT ở 332 phụ nữ mang thai nhiễm HIV với CD4 đầu vào 400-499
 Ekouevi DK et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 753



(KM) Xác suất CD4 <350 lúc 24 tháng sau sanh theo Phác đồ PMTCT ở 695 phụ nữ mang thai nhiễm HIV với CD4 đầu vào ≥ 500
 Ekouevi DK et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 753



(KM) Xác suất giảm CD4 <350 lúc 24 tháng sau sanh ở Phụ nữ HIV(+) theo Phác đồ PMTCT và CD4 đầu vào
 Ekouevi DK et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 753



Phân tích đa biến: Các biến số, bao gồm Phác đồ PMTCT, liên quan đến tiến triển CD4 <350 ở Phụ nữ mang thai HIV (+) với CD4 đầu vào > 250
 Ekouevi DK et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 753

Đa biến	Điều chỉnh HR	P giá trị
Phác đồ PMTCT : Không ghi nhận	1.7 (1.1-2.6)	0.02
NVP liều đơn	1.7 (1.2-2.3)	0.001
ARV ngắn ngày	1.0	-
3 loại thuốc	2.2 (1.5-3.3)	<0.0001
Tuổi (yrs): <25	1.0	-
25-30	1.4 (1.1-1.9)	0.02
31-35	1.6 (1.1-2.3)	0.01
36-40	1.4 (0.9-2.2)	0.16
CD4 đầu vào (tế bào/uL): 400-499	1.0	-
500-650	0.5 (0.4-0.7)	<0.0001
>650	0.3 (0.2-0.4)	<0.0001
Giai đoạn WHO đầu vào : Gđ 1	1.0	-
Gđ 2	1.3 (0.9-1.8)	0.11
Gđ 3	1.6 (0.9-2.7)	0.09

Tóm tắt: CD4 giảm ở phụ nữ dùng 3 loại thuốc ARV cho PMTCT và ngừng sau sinh

- Phụ nữ mang thai có CD4 > 400 dùng 3 thuốc ARV dự phòng LTMC (ngừng sau sinh) đã tăng 2,2 lần trong giảm CD4 < 350 lúc 24 tháng sau sanh so với dùng những phác đồ PMTCT khác (36% 3 thuốc so với 22% AZT/ liều đơn NVP và 28% liều đơn NVP).
- Bất kể phác đồ PMTCT nào, phụ nữ có CD4 400-499 có nguy cơ giảm CD4 cao hơn những người có CD4 > 500 (48% so với 18% theo thứ tự trên).
- CD4 giảm liên quan độc lập với phác đồ PMTCT 3 thuốc, CD4 đầu vào và độ tuổi 25-35.
- Trong khi cần được khẳng định, những dữ liệu này cho thấy phụ nữ mang thai với CD4 ban đầu < 500 sẽ được hưởng lợi nếu bắt đầu ART.

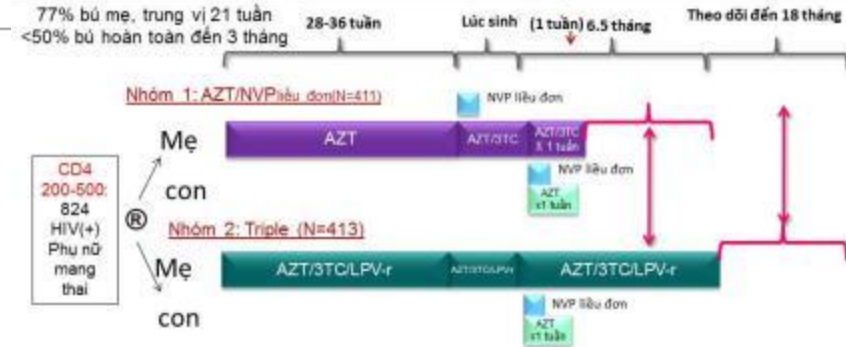
Kesho Bora: Đặc điểm bà mẹ

	Ba thuốc n=412	AZT/liều đơn NVP n=412
Tuổi trung bình	27	27
Sanh con sơ (%)	18.0	18.0
Học vấn thấp nhất là bậc tiểu học (%)	85.4	84.7
Làm việc (%)	32.8	27.7
Đã lập gia đình/ban tình thường xuyên (%)	95.2	97.1
CD4 đầu vào (tế bào trung bình/mm ³)	336	339
Tải lượng virus đầu vào (log ₁₀ bản sao/ml)	4.23	4.21
Thời gian dự phòng ARV (trung bình tuần)		
- trước sanh	6.0	6.4
- sau sanh	19.0	NA



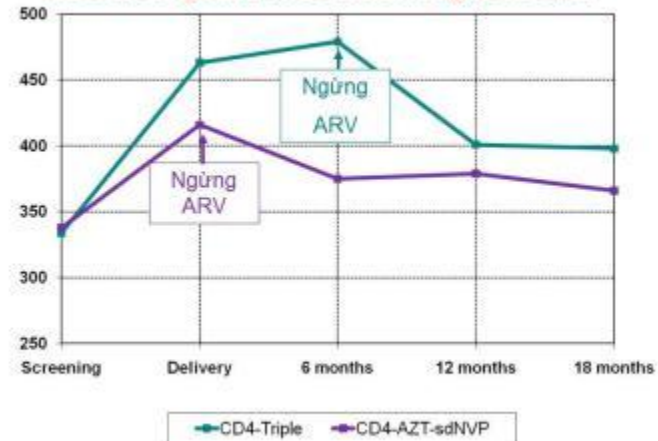
Nghiên cứu Kesho Bora

Kesho Bora Study Group. XVIII IAS Conf, Vienna, July 2010 Abs ThLB B105



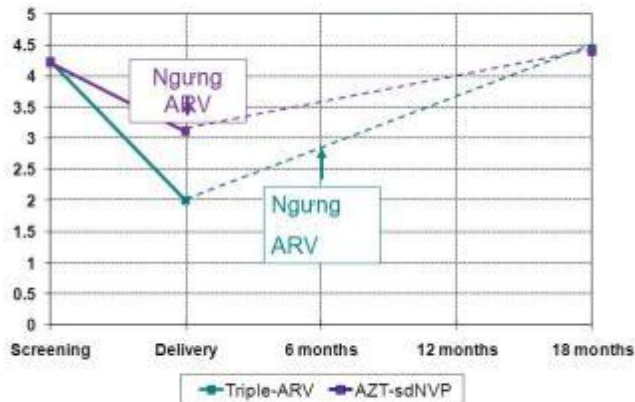
- So sánh sự tiến triển từ lúc sanh đến 18 tháng trong nhóm AZT, so sánh nhóm dùng 3 thuốc ARV trong 6 tháng với nhóm không dùng ARV sau sanh
- So sánh từ thời điểm dùng 3 thuốc ARV cho phép so sánh tiến triển ở cả hai nhóm không thuốc ARV.

Kesho Bora: CD4 trung vị của mẹ Thay đổi theo thời gian, theo nhóm nghiên cứu*



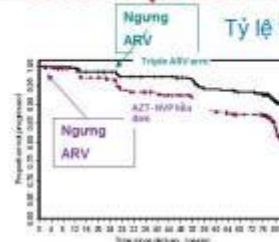
* Dữ liệu thu thập lúc bắt đầu ART

Kesho Bora: VL của mẹ thay đổi theo thời gian, chia theo nhóm nghiên cứu*



* Dữ liệu thu thập lúc bắt đầu ART

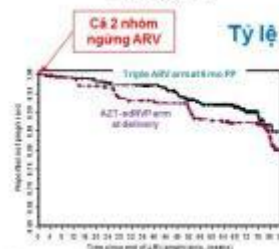
Kesho Bora: Tỷ lệ bà mẹ tiến triển tới Giai đoạn 4 WHO hoặc CD4 <200 - Tất cả phụ nữ (CD4 200-500)



Tỷ lệ tiến triển từ lúc sanh

	6 tháng	12 tháng	18 tháng
AZT-đơn liềuNVP	(408) 6.4%	(362) 11.8%	(303) 19.6%
3-ARV	(405) 2.8%	(376) 6.1%	(332) 12.4%

P=0.003

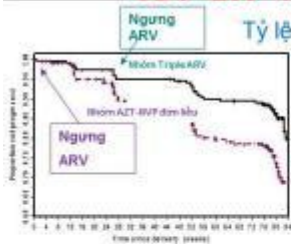


Tỷ lệ Tiến triển từ lúc ngưng Dự phòng ARV

	6 tháng	12 tháng	18 tháng
AZT-đơn liềuNVP	(408) 6.4%	(362) 11.8%	(303) 19.6%
3-ARV	(386) 2.6%	(358) 7.9%	(213) 14.7%

P=0.159

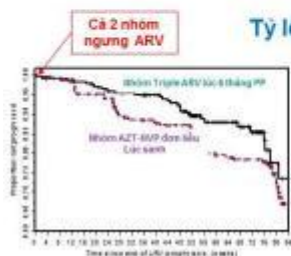
Kesho Bora: Tỷ lệ của bà mẹ Tiến tới Giai đoạn 4 WHO hoặc CD4 <200 - Phụ nữ có CD4 đầu vào 200-349



Tỷ lệ tiến triển từ lúc sanh

	6 tháng	12 tháng	18 tháng
AZT-đơn liềuNVP	(226) 10.6%	(192) 20.0%	(152) 32.4%
3-ARV	(226) 4.9%	(209) 10.1%	(186) 20.4%

P=0.002

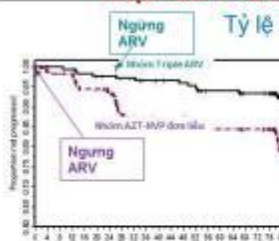


Tỷ lệ Tiến triển từ lúc ngưng Dự phòng ARV

	6 tháng	12 tháng	18 tháng
AZT-đơn liềuNVP	(226) 10.6%	(192) 20.0%	(152) 32.4%
3-ARV	(217) 4.7%	(199) 12.0%	(107) 25.9%

P=0.107

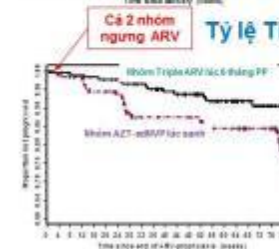
Kesho Bora: Tỷ lệ của bà mẹ Tiến tới Giai đoạn 3 WHO hoặc CD4 <350 - Phụ nữ có CD4 đầu vào 350-500



Tỷ lệ tiến bộ từ lúc sanh

	6 tháng	12 tháng	18 tháng
AZT-đơn liềuNVP	(182) 12.0%	(151) 15.7%	(129) 24.1%
3-ARV	(179) 2.9%	(162) 6.1%	(138) 10.4%

P=0.002



Tỷ lệ Tiến triển từ lúc ngưng Dự phòng ARV

	6 tháng	12 tháng	18 tháng
AZT-đơn liềuNVP	(182) 12.0%	(151) 15.7%	(129) 24.1%
3-ARV	(168) 3.7%	(152) 8.2%	(98) 9.5%

P=0.013

Kesho Bora so với MTCT-mở rộng (Plus)

- Cả hai nghiên cứu cho thấy CD4 đầu vào ảnh hưởng đáng kể đến thời gian tiến triển CD4 sau khi ngừng điều trị dự phòng ARV.
- Nhưng tỷ lệ giảm CD4 < 350 sau khi ngừng điều trị dự phòng 3 thuốc ARV khác nhau đáng kể giữa các nghiên cứu:
 - Kesho Bora: nếu CD4 đầu vào 350-500, chỉ có **10%** tiến đến < 350 trong 18 tháng.
 - Ekouevi MTCT-Plus: nếu CD4 đầu vào > 400, có **36%** tiến đến < 350 trong 24 tháng (nếu CD4 400-499, tỷ lệ tiến triển là 60% so với 24% nếu CD4 > 500)
- Sử dụng phân loại CD4 đầu vào như trên, trong Kesho Bora, dùng dự phòng 3 thuốc ARV ba có thể có tiến triển chậm hơn so với AZT / đơn liệu NVP (10% so với 24% lúc 18 tháng), trong khi ở Ekouevi / MTCT-Plus, 3 thuốc ARV đã tiến triển nhanh hơn so với AZT ngắn ngày (36% vs 22%).



Nhiễm trùng Nhi

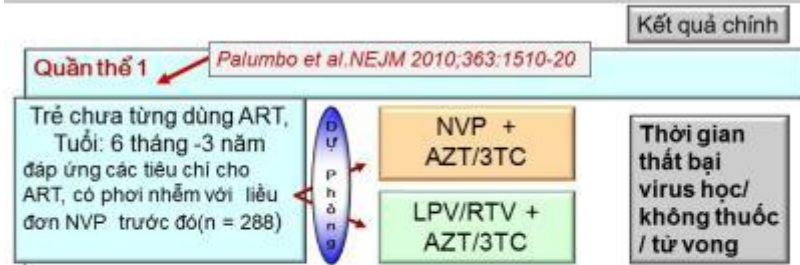
Điều trị



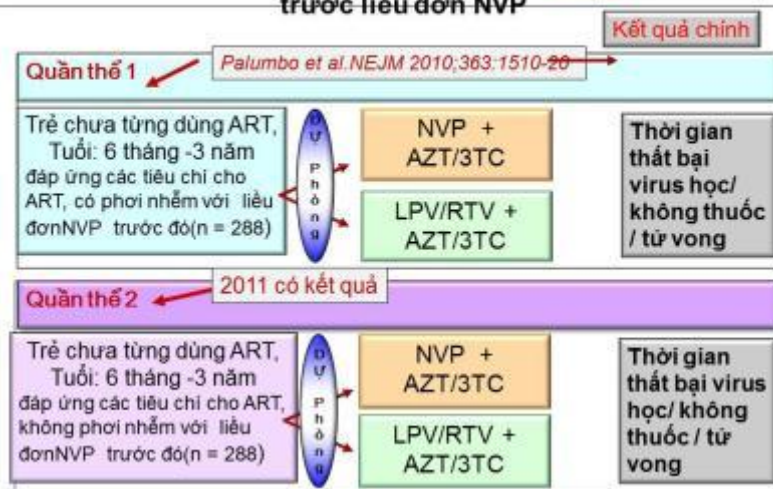
Kesho Bora so với MTCT-Plus

- Trong Kesho Bora, 26-32% phụ nữ có CD4 đầu vào 200-349 giảm đến < 200 trong vòng 18 tháng sau khi dừng ARV bất kể phác đồ PMTCT nào.
 - * Cùng cố khuyến cáo của WHO bắt đầu ART khi CD4 < 350
- Dữ liệu MTCT-Plus cho thấy các ngưỡng CD4 để bắt đầu điều trị lâu dài ở phụ nữ mang thai thậm chí có thể cao hơn (CD4 < 500).
- Sự an toàn của việc dùng 3 thuốc ARV chỉ cho mục đích PMTCT ở phụ nữ với CD4 còn cao đòi hỏi phải có đánh giá cụ thể (như lời hứa trong các thử nghiệm ngẫu nhiên P1077).

P1060: NVP so với LPV-r HAART cho trẻ nhiễm HIV có hoặc không phơi nhiễm với liệu đơn NVP trước đó

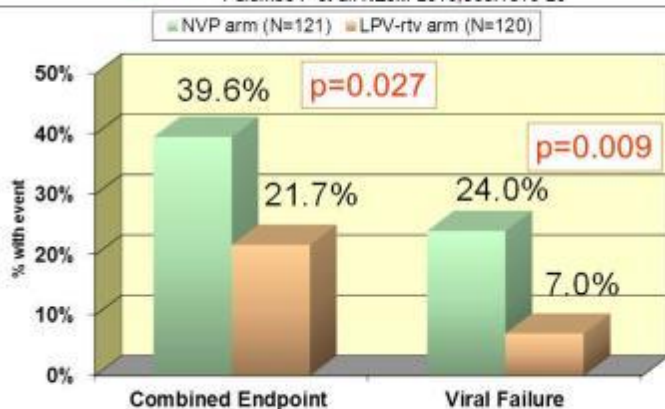


P1060: NVP so với LPV-r HAART trong nhiễm HIV
Trẻ sơ sinh bị phơi nhiễm Có, Không tiếp xúc
trước liều đơn NVP



P1060 Quần thể 1: Trẻ sơ sinh nhiễm HIV, có phơi nhiễm liều đơn NVP, có tỷ lệ thất bại virus học, ngừng thuốc, hoặc tử vong cao hơn trong nhóm điều trị phác đồ có NVP so với phác đồ có RTV-LPV

Palumbo P et al. NEJM 2010;363:1510-20

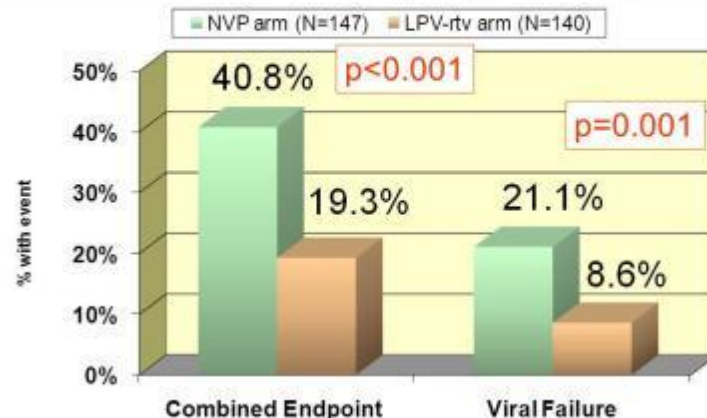


P1060: Đặc điểm của So sánh đặc tính của
quần thể 1 (có phơi nhiễm với NVP)
và quần thể 2 (không phơi nhiễm với NVP)

Đặc điểm	quần thể 1 (phơi nhiễm với NVP)	quần thể 2 (không phơi nhiễm với NVP)
Số mẫu	164	287
Tuổi đầu vào	0.7 năm	1.7 năm
Tỷ lệ CD4% trung bình	19-20%	15%
Lượng TB HIV RNA	>750,000	536,000
Giai đoạn III/IV theo WHO (đầu vào)	50-62%	
Thời gian theo dõi trung bình	48 tuần	72 tuần

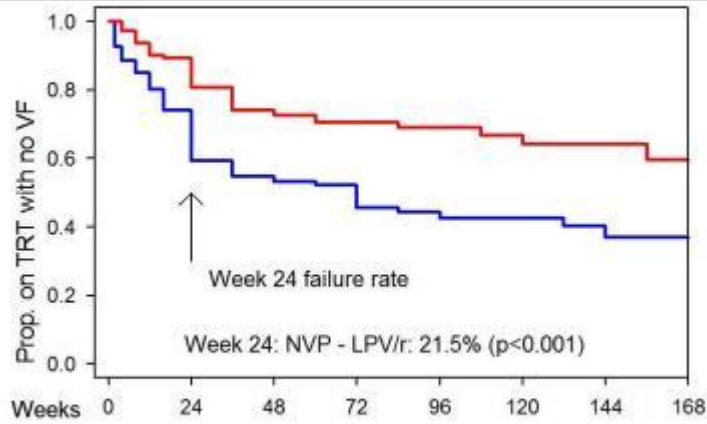
P1060 NC Quần thể 2: Trẻ sơ sinh nhiễm HIV, Không phơi nhiễm liều đơn NVP, cũng có tỷ lệ thất bại virus học, ngừng thuốc, hoặc tử vong cao hơn trong nhóm điều trị phác đồ có NVP so với phác đồ có RTV-LPV

Palumbo P et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 129LB



P1060 Quần thể 2: Thời gian ngừng điều trị / thất bại virus học

Palumbo P et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 129LB

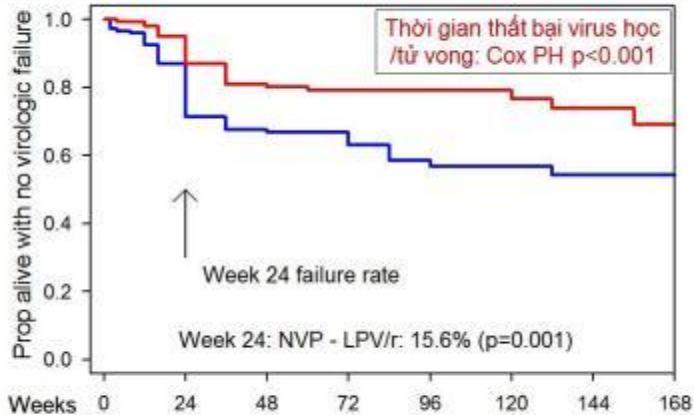


N at risk:

NVP	147	109	68	47	25	20	12	7
LPV/r	140	125	93	54	33	26	17	9

P1060 Quần thể 2: Thời gian thất bại virus học hoặc tử vong

Palumbo P et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 129LB

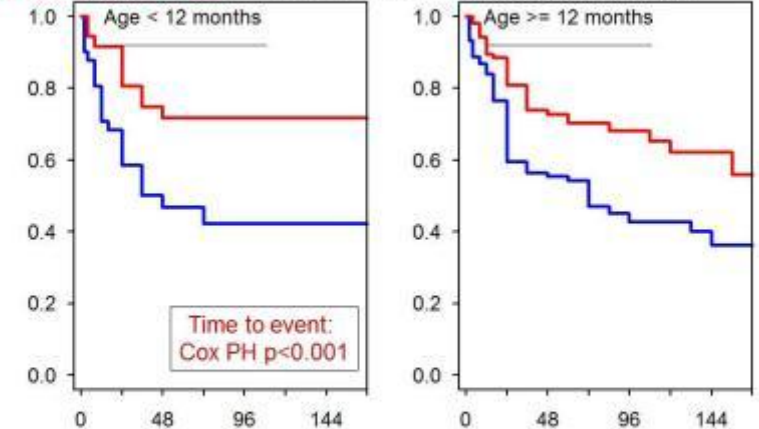


N at risk:

NVP	147	124	78	55	31	24	16	7
LPV/r	140	131	100	60	37	30	19	10

P1060 Quần thể 2: Thời gian ngừng điều trị / thất bại virus học, chia theo tuổi

Palumbo P et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 129LB



N at risk:

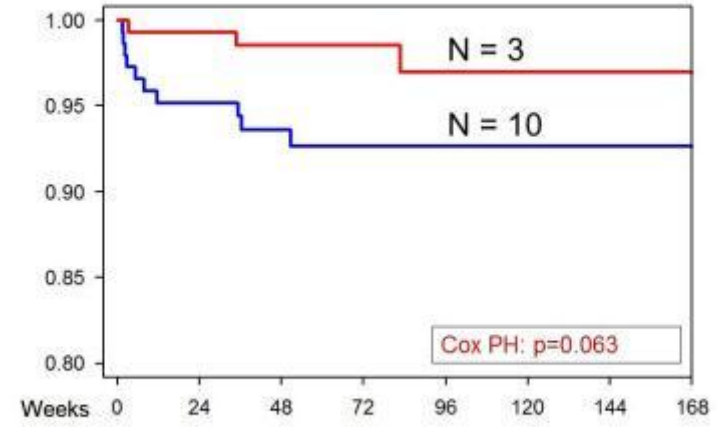
NVP	41	28	15	10	5	3	2	2
LPV/r	36	33	25	13	7	6	5	3

N at risk:

NVP	106	81	53	37	20	17	10	5
LPV/r	104	92	68	41	26	20	12	6

P1060 NC Quần thể 2: Thời gian tử vong

Palumbo P et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 129LB



N at risk:

NVP	147	132	107	71	45	36	25	13
LPV/r	140	135	112	74	45	35	23	12

P1060: Kết quả so sánh quần thể 1 (NVP-tiếp xúc) và quần thể 2 (không NVP-tiếp xúc)

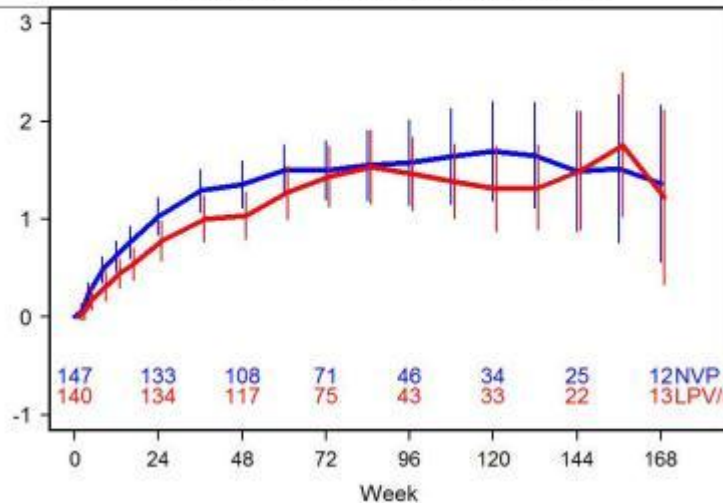
Cohort 1: Palumbo P et al. NEJM 2010;363:1510-20

Cohort 2: Palumbo P et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 129LB

Kết quả (lúc 24 tuần)	Quần thể 1 NVP	Quần thể 2 NVP	Quần thể 1 LPV/r	Quần thể 2 LPV/r
Số mẫu	82	147	82	140
Điểm dừng	40%	40%	22%	19%
Thất bại virus học /chết	27%	29%	10%	12%
Thất bại virus học	24%	20%	7%	4%
Độc tính theo định nghĩa trong đề cương	(N=2) 2%	(N=15) 10%	(N=1) 1%	(N=5) 4%
Tử vong	N=4	N=10	N=3	N=3

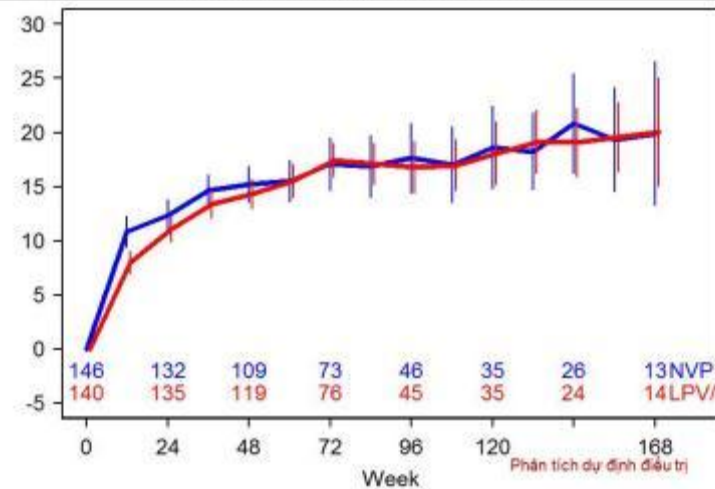
P1060 Quần thể 2 Trọng lượng z-score (CDC) trung bình(95% CI) Thay đổi từ lúc đầu vào

Palumbo P et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 129LB



P1060 Quần thể 2: trung bình (95% CI) Thay đổi kể từ đầu vào: % CD4

Palumbo P et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs 129LB

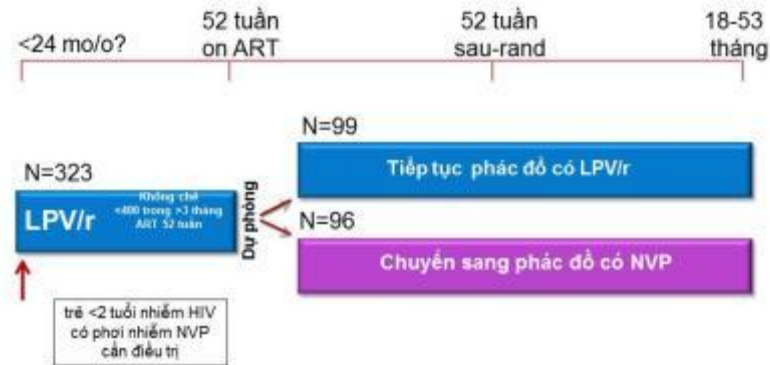


P1060 quần thể 2 : Những ảnh hưởng

- Kết quả khác nhau – NC OCTANE ở phụ nữ /P1060 ở trẻ em
 - ART lâu dài ở phụ nữ nhiễm HIV so với trẻ em nhiễm HIV sớm
 - Tải lượng virus đầu vào cao ở trẻ sơ sinh
- CD4 và quan sát sự tăng trưởng
 - ? Hiện tượng thật
 - ? Tác động chuyển hóa của ritonavir + / - PI
- Các vấn đề tiếp cận với phác đồ bậc 1 có PI cho trẻ nhỏ có phơi nhiễm với liệu đơn NVP và dựa trên NC thuần tập 2 cho tất cả trẻ sơ sinh <3 tuổi.
- Phát triển của phác đồ bậc 1 & 2 ARV mới.
- WHO thảo luận - NVP so với LPV / r cho phác đồ bậc 1.

Thiết kế nghiên cứu NEVEREST

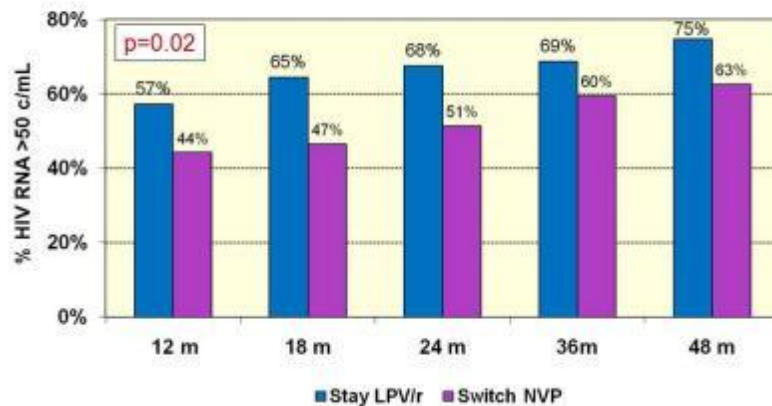
Giai đoạn III, nghiên cứu ngẫu nhiên ở trẻ nhiễm HIV <2 tuổi có phơi nhiễm với liệu đơn NVP đạt ức chế thành công với điều trị phác đồ LPV/r và ngẫu nhiên để chuyển sang phác đồ có NVP hoặc vẫn dùng LPV/r



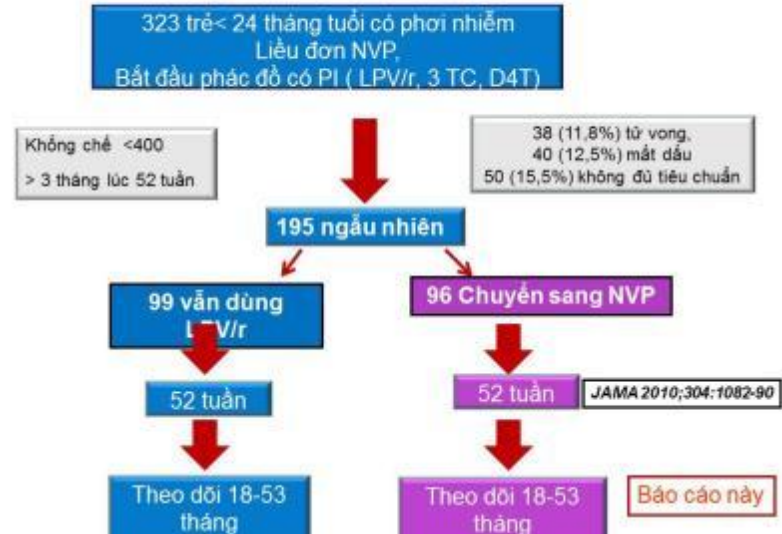
Post-ngẫu nhiên HIV RNA > 50 bản sao / ml
xác suất từng đạt đến điểm dừng này.

Chia theo nhóm nghiên cứu

Kuhn L et al. 18th CROI, Boston, MA, 2011, Abs.xxx



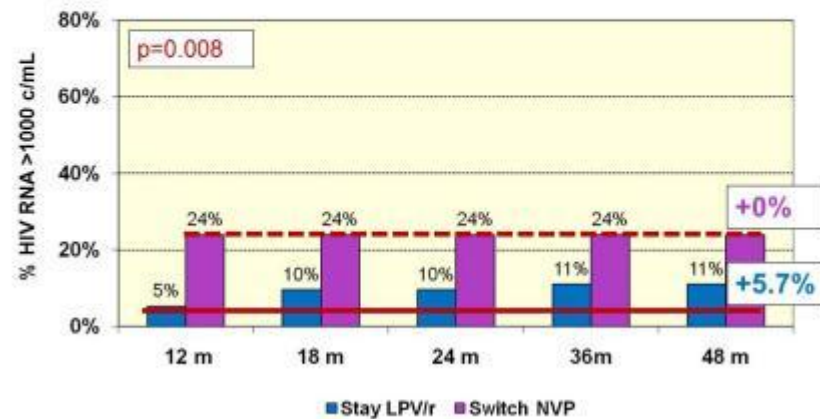
Đầu vào NEVEREST



Post-ngẫu nhiên HIV RNA > 1,000 bản sao / ml
xác suất từng đạt đến điểm dừng này.

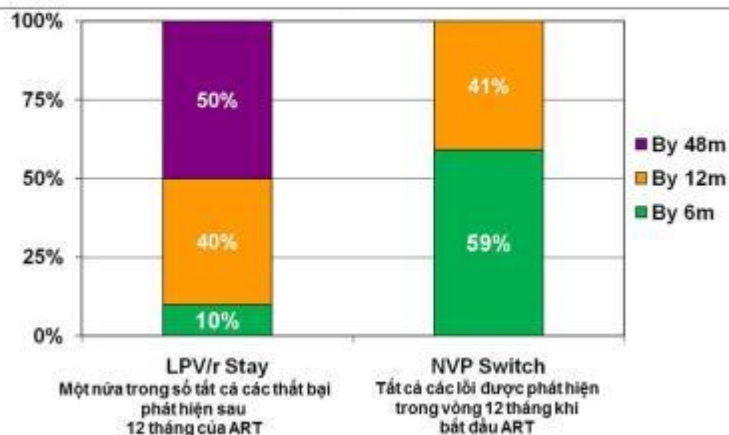
Chia theo nhóm nghiên cứu

Kuhn L et al. 18th CROI, Boston, MA, 2011, Abs.xxx



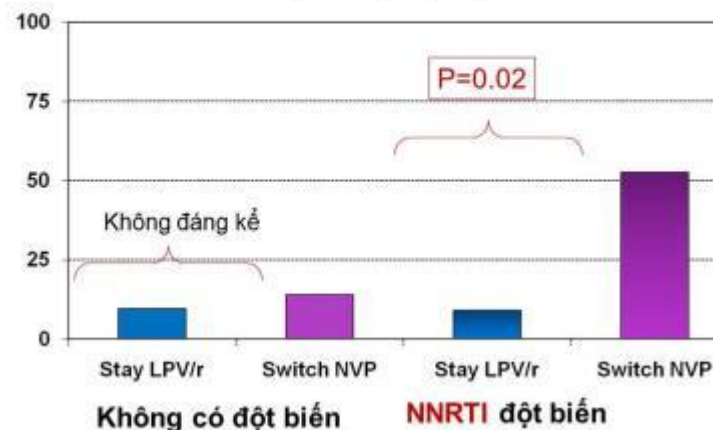
Tỷ lệ phần trăm của tất cả "các thất bại" (Xác nhận > 1000cp/mL) xảy ra ở các mốc thời gian khác nhau sau thử nghiệm ngẫu nhiên

Kuhn L et al. 18th CROI, Boston, MA, 2011, Abs.xxx



Sau ngẫu nhiên xác nhận HIV RNA > 1000 bản sao / ml lúc 48 tuần, chia theo nhóm nghiên cứu và gen kháng thuốc trước điều trị

Kuhn L et al. 18th CROI, Boston, MA, 2011, Abs.xxx



NEVEREST Kết luận theo dõi lâu dài

- Xét nghiệm tải lượng virus có thể xác định thất bại cần chuyển đổi sang phác đồ có PIs.
- Phần lớn thất bại sớm (trước 6 tháng) và tất cả trong vòng 12 tháng.
- Chuyển sang phác đồ có NNRTI ở trẻ em có phơi nhiễm với NVP có thể được thực hiện một cách an toàn nếu có thực hiện theo dõi tải lượng virus
- Sàng lọc kháng thuốc trước điều trị có thể tối ưu hóa các chiến lược chuyển đổi để xác định những người có thể có lợi.
- Chiến lược chuyển đổi cho phép XN kháng thuốc được sử dụng theo phương pháp mới.

Độc tính của LPV / RTV lên Trẻ sơ sinh / Trẻ sinh non

Boxwell D et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs. 708

- LPV /r syrup: 42% ethanol (E), 15,3% propylene glycol (P).
- Chuyển hóa LPV bởi CYP3A, E và P ban đầu bởi men khử hydro rượu (và E ức chế sự chuyển hóa của P).
- Giảm chuyển hóa gan và thanh thải thận, đặc biệt ở trẻ đẻ non, có thể dẫn đến sự tích lũy tất cả.
- Độc tính:
 - Propylene glycol: loạn nhịp tim, nhịp tim chậm, trầm cảm CNS, suy thận, toan lactic;
 - Ethanol: block nhĩ thất, tim loạn nhịp tim, thần kinh trung ương trầm cảm, toan lactic
- LPV liên quan đến chẹn tim và kéo dài QT

Báo cáo 10 Độc tính nghiêm trọng của LPV / RTV trong AERS FDA ở Trẻ sơ sinh / Trẻ sinh non

Boxwell D et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs. 708

Case #	Gestational Age at Birth (Wk, Days, Hours)	Cardiovascular	Acid-Base	Neurologic/Muscular	Renal	Hematologic	Respiratory	GI	
1	29 06 0.1	SX phù hợp với độc tố của thuốc:							
2	29 17 0.1	Tim, thận, chuyển hóa, thần kinh trung ương							
3	32 weeks Not reported Not reported	Complete AV block Congenitive cardiomyopathy L & R bundle branch block Junctional rhythm with AV dissociation			Acute renal failure		Respiratory failure Pulmonary hemorrhage		
4	32 weeks Not reported Not reported	Bradycardia		Thuốc tạm thời liên quan: Khởi phát trong vòng 1-6 ngày Đ / c kết quả cải thiện trong 1-5 ngày					
5	34 07 weeks 2.12	Bradycardia Sinus brad block Cardiac failure						Abdominal distention Gastrostomy	
6	34 07 weeks 2.12	Bradycardia	Lactate 11.7 mmol/L		Acute renal failure Hyperkalemia	Decreased Hemoglobin Inc reticulocyte count		Abdominal distention	
7	35 07 weeks 2.12	Bradycardia Cardiogenic shock	pH 7.03	HRV abnormal	Acute renal failure Hyperkalemia	Decreased Hemoglobin	Respiratory arrest	Failure to thrive	
8	8 / 10 non							GI disorder	
9	28-35 tuần								
10	33.75 wk			Altered state of consciousness	Ingested aspirin			Weight gain over neonatal feeding disorder Vomiting	
		7 trong ngày đầu, 1 ngày sau khi sinh, 1 ngày 34, 1 không rõ.			2 quá liều cấp tính trong đó có 1 tử vong				

Độc tính của LPV / RTV lên Trẻ sơ sinh / Trẻ sinh non

Boxwell D et al. 18th CROI, Boston, 2011 Abs. 708

- Dựa trên dữ liệu này, LPV/r uống không nên sử dụng ở trẻ sinh non trong giai đoạn ngay sau sinh vì có thể có nhiều độc tính
 - Thay đổi nhãn: LPV/r dung dịch uống không nên dùng cho trẻ sơ sinh:
 - trước 42 tuần kể từ ngày đầu kỳ kinh cuối cùng của mẹ (ngày đầu tiên chu kỳ kinh nguyệt cuối cùng của người mẹ đến lúc sinh cộng với thời gian còn lại sau khi sinh);
- và
- Thời kỳ hậu sản, trước khi được 14 ngày tuổi