

DOLUTEGRAVİR+LAMİVUDİN KİL TEDAVİ REJİMİ

Dr. Zuhâl Yeşilbağ
SBÜ Bakırköy Dr. Sadi Konuk EAH
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

ART (1→2→3 ilaç)

- 1994: 2 NRTI tedavisi monoterapiye üstün
 - **ACTG 175** (n=2467): Hammer NEJM 1996;335:1081-90
 - **Delta** (n=3308): Delta Study group Lancet 1996;348:283-91
 - **CPCRA** (n=1113): Saravolatz NEJM 1996;335:1099-106
 - **NUCA 3001** (n=366): Eron NEJM 1995;333:1662-9
 - **NUCB 3001** (n=223): Staszewski JAMA 1996;276:111-117
- 1996: 3 ilaç ile tedavi (2 NRTI + PI (veya NNRTI) 2 NRTI rejimine üstün
 - **ACTG 320** (n=1156): Hammer NEJM 1997;337:725-33
 - **MRK 035** (n=97): Gulick NEJM 1997;337:734-9
 - **INCAS** (n=153): Montaner JAMA JAMA 1998;279:930-7

İdame ART: 3 ilaç yerine 2 ilaç

- **Cochrane Systematic Review: Virolojik supresyonun kaybı**
Cochrane Rvw 2003;4:CD002037
- **ACTG 343** (n=509) *Havlir NEJM 1998;339:1261-1268*
 - ZDV/3TC/IDV → ZDV/3TC veya IDV veya 3 ilaçla devam
- **TRILEGE** (n=279) *Flandre AIDS 2002;16:561-8*
 - ZDV/3TC/IDV → ZDV/3TC veya ZDV/IDV veya 3 ilaçla devam (erken sonlandırılmış)
- **ADAM** (n=62) *Reijers Lancet 1998;352:185-190*
 - d4T/3TC/SQV/NFV → d4T/NFV veya SQV/NFV veya 4 ilaçla devam (erken sonlandırılmış)

Antiretroviral Tedavinin Gelişimine Genel Bakış

	Erken Tedavi	HAART Gelişimi	Güncel ART Çağı		
	1987-1996 Mono/Dual Tedavi	1996-2007 bPI, NNRTI	2007-2018 INI, bPI, FDC, STR, TAF		
Başlıca Endişeler	Tam olmayan viral supresyon; ilaç toksisitesi; direnç gelişimi ¹	Viral yükü baskılamak; immün fonksiyonu geri döndürmek; tedaviyi sınırlayan toksisiteleri yönetmek ²	Dozajı basitleştirmek; tolerabiliteyi artırmak; tedavi seçeneklerini korumak ¹	Etkililik sonuçlarını optimize etmek, tolerabilite, kullanım kolaylığı ve tedavi uyumu ³	
Viral Supresyon	Viral yük ölçümü prognoz göstergesi oldu ⁴	SQV/r: 48 haftada %61 <400 c/mL ⁵ EFV/ZDV/3TC: 48 haftada %69 <50 c/mL ⁶	LPV/r: 48 haftada %67 <50 c/mL ⁷ DRV/r: 48 haftada %84 <50 c/mL ⁸	RAL: 48 haftada %86 <50 c/mL ⁹ EVG STR: 48 haftada %88 <50 c/mL ¹⁰ DTG: 48 haftada %93 <50 c/mL ¹¹ TAF vs TDF bazlı rejim: 48 haftada sırasıyla %92 ve %90 <50 c/mL ¹²	
Yaşam beklentisi	Tanıdan 1 yıl sonra sağ kalma beklentisi %49 ¹³	39 ¹⁴	64 ¹⁴	64 ¹⁴	73 ¹⁴
		Sert vur, erken vur ¹	Tedavi için CD4 sayısı <200 hücre/mm ³ olana kadar bekle ¹	Tedavi için <350 hücre/mm ³ olana kadar bekle; Erken tedavi et; test et ve tedavi et ¹	

3TC, lamivudin; ART, antiretroviral tedavi; bPI, güçlendirilmiş proteaz inhibitörü; CD4, farklılaşma kümesi 4; c/mL, mililitredeki kopya sayısı; DRV, darunavir; DTG, dolutegravir; EFV, efavirenz; EVG, elvitegravir; FDC, sabit doz kombinasyonu; HAART, yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi; INI, integraz inhibitörü; LPV, lopinavir; NNRTI, nükleozid dışı ters transkriptaz inhibitörü; PI, proteaz inhibitörü; QoL, yaşam kalitesi; r, ritonavir; RAL, raltegravir; SQV, sakonavir; STR, tek tablet rejimi; TAF, tenofovir alafenamid; TDF, tenofovir disoproksil fumarat; ZDV, zidovudin

1. Tseng A, et al. Br J Clin Pharmacol. 2014;79:182-94; 2. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Department of Health and Human Services Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. <https://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL05051999011.pdf> Released May 5, 1999. Son erişim tarihi: Ocak 2020 3. Department of Health and Human Services. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. October 2018. Available from: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/vguidelines/adultandadolescentgl.pdf> 4. Mellors JW, et al. Science. 1996;272:1167-70 5. INVIRASE Prescribing Information, April 2010 6. SUSTIVA Prescribing Information, October 2017 7. Walmsley S, et al. N Engl J Med. 2002;346:2039-46 8. Ortiz R, et al. AIDS. 2008;22:1389-97 9. Lennox JL, et al. Lancet. 2009;374:796-806 10. ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01095796>. Son erişim tarihi: Ocak 2020 11. Gallant J, et al. Lancet. 2017; doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32299-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32299-7) 12. Sax PE, et al. Lancet. 2015;385:2606-15 13. Rothenberg R. N Engl J Med. 1987;317:1297-1302. 14. Marcus JL. J Acquir Immune Defic Syndr. 2016;73:39-46

PLHIV'de yaşam beklentisi normale yaklaşıyor

ART alan hastaların yaşam beklentisi neredeyse normale ulaşmıştır¹

Bununla birlikte, erken tedavi ve bakım erişimiyle bile HIV ile infekte bireylerin yaşam beklentisi, HIV ile infekte olmayanlardan 11.8 yıl daha kısadır²

PLHIV on yıllarca ART altında olacaktır; 2012'de tahmini yaşam boyu tedavi süresi 39.1 yıldır³

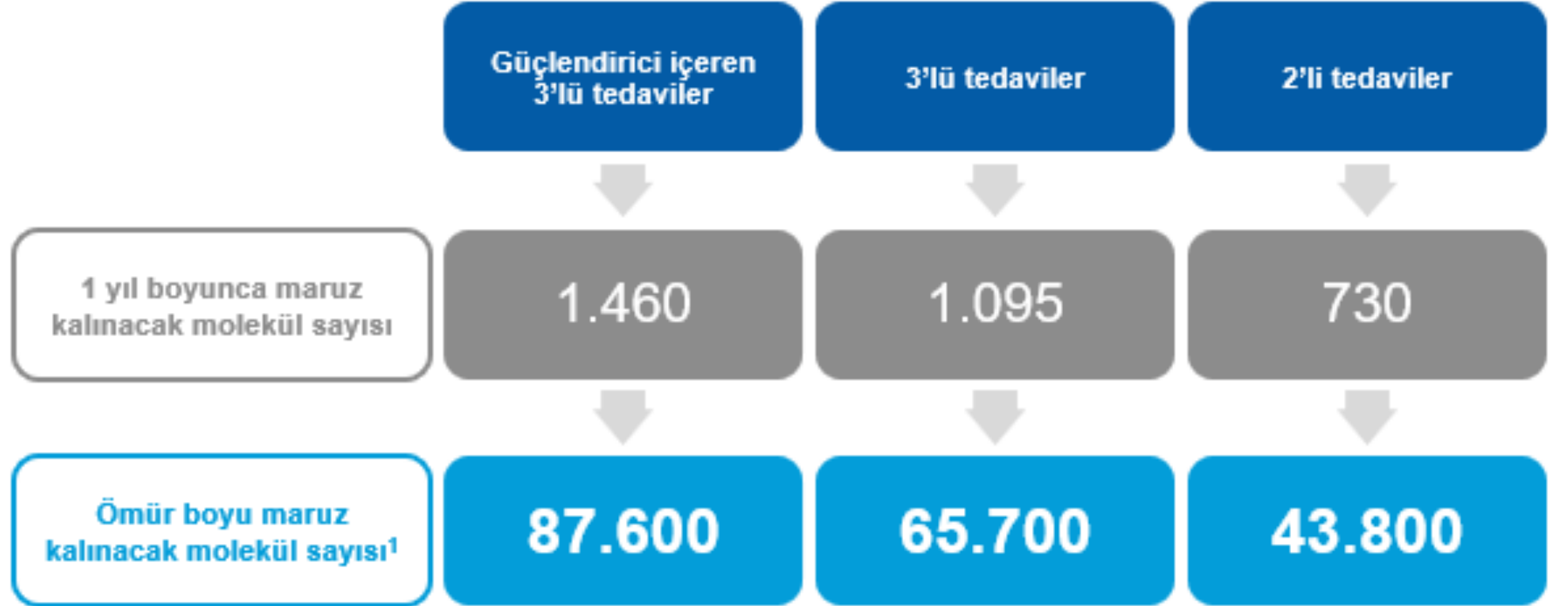
20 yaşında yaşam beklentisi daha yüksek eğitimle 60.0 yıldır (%95 GA 53.4-67.8)⁴

ART, antiretroviral tedavi; ARV, antiretroviral; PLHIV, HIV ile yaşayan insanlar;

1. ART Collaboration. Lancet HIV 2017; May 10 S2352-3018(17)30066-8. [Epub ahead of print]; 2. Marcus JL, et al. JAIDS 2016;73:39-46; 3. Nakagawa F, et al. AIDS 2012;26:335-43

4. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population AIDS. 2017 Jan 28;31(3):427-436. doi: 10.1097/QAD.0000000000001335.

Hastalar ilaçlara eskiye kıyasla daha uzun süre maruz kalıyor



1. Life expectancy in HIV-positive persons in Switzerland: matched comparison with general population AIDS. 2017 Jan 28;31(3):427-436. doi: 10.1097/QAD.0000000000001335.

Yıllık maruz kalınan doz sayıları, ilgili ARV tedavi ile alınması gereken günlük farklı molekül sayısının bir yıldaki gün sayısı olan 365 ile; ömür boyu maruz kalınacak molekül sayısı ise bulunan bu rakamların HIV ile yaşayan bireylerin ortalama yaşam beklentisi olan 60 (yıl) ile çarpılması yoluyla hesaplanmıştır.

ARV Maruziyetinin Azaltılmasının Potansiyel Yararları

Toksisite ve yan etkilerin azalması¹⁻⁷

Kısa ve uzun vadeli tolerabilite/AO'lar
Bilinmeyen toksisiteler, organ disfonksiyonu dahil

Maliyet azalması^{8,9}

İlaç maliyeti ve uzun vadeli bakım/toplumsal maliyet azalıyor

Yaşam kalitesinde artı¹⁰

Daha az ilaç-ilaç etkileşimi¹⁰

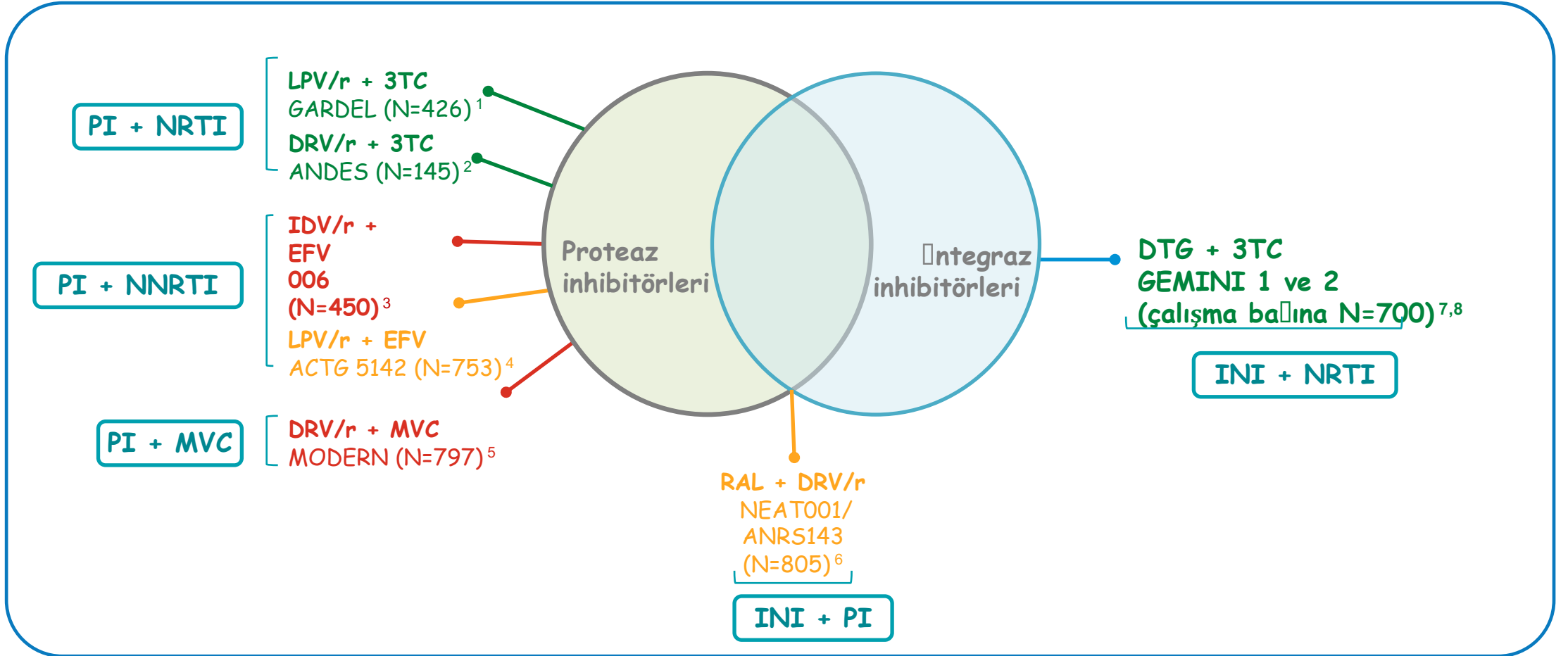
İlaçtan korunması¹¹

Rejime dahil edilmeyen ARV'ler için ilaç etkisi korunur

1. Saint-Marc T, et al. AIDS 1999;13(15):2188-9; 2. Saint-Marc T, et al. AIDS 1999;13(13):1659-1667; 3. Fris-Moller N, et al. N Engl J Med 2003;349(21):1993-2003; 4. D:A:D Study Group. Lancet 2008;371(9622):1417-26; 5. Cooper RD, et al. Clin Infect Dis 2010;51(5):496-505; 6. Bedimo R, et al. AIDS 2012;26(7):825-31; 7. Lee FJ, et al. JAIDS 2013;62(5):525-33; 8. Hill A. Curr Opin HIV AIDS 2013;8:34-40; 9. Girouard MP, et al. Clin Infect Dis 2016;62:784-91; 10. Pandit, N.S. et al. Curr Infect Dis Rep 21, 38 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0691-8>
11. Achhra et al. Volume 3, Issue 8, August 2016, Pages e351-e360

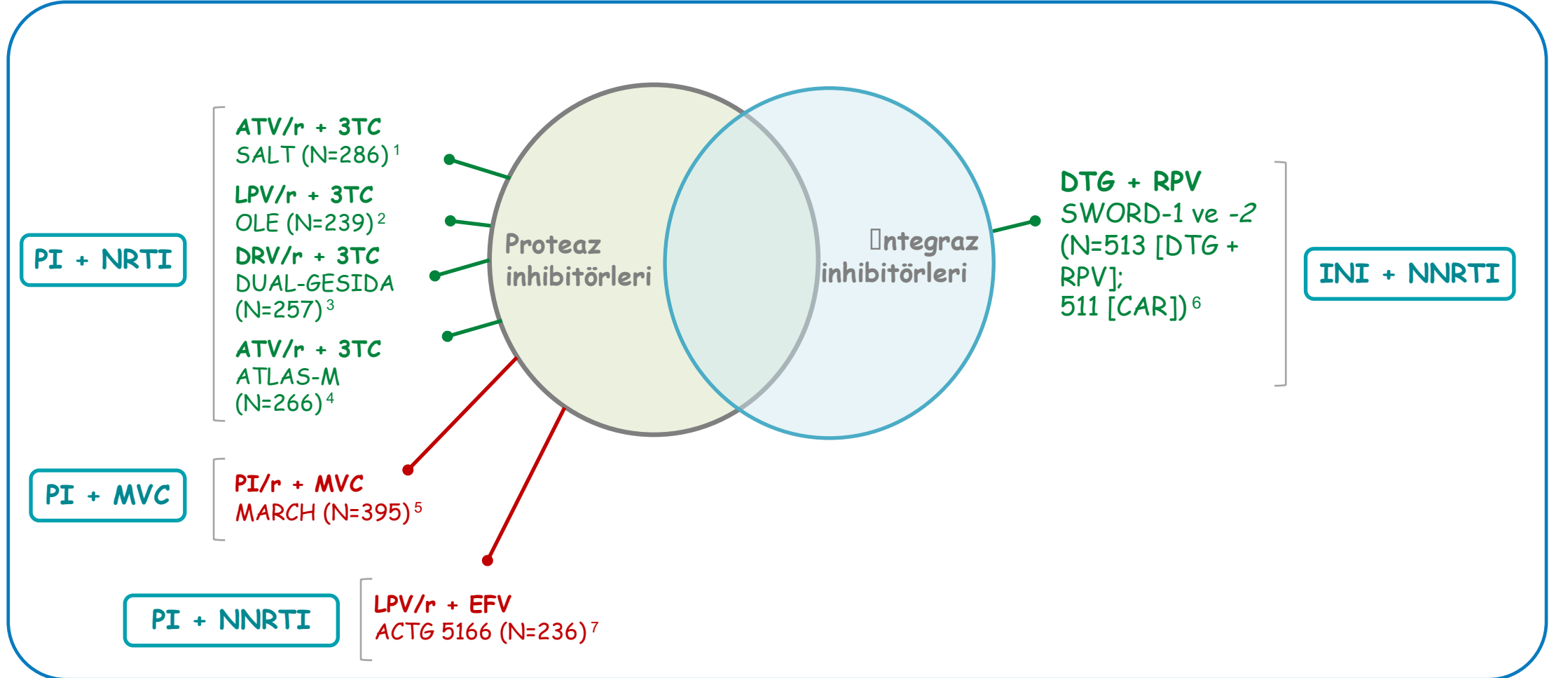
ART naif hastalarda ikili tedaviler

2DR, 3DR kadar etkilidir; bulgular kesin sonuç değildir; 2DR, 3DR kadar etkili DEĞİLDİR



Viral baskılanma sağlanmış hastalarda ikili tedaviler

2DR, 3DR kadar etkilidir; 2DR, 3DR kadar etkili DEĞİLDİR



ATV/r, ritonavir ile güçlendirilmiş atazanavir; CAB, kabotegravir; CAR, güncel antiretroviral tedavi; EFV, efavirenz; RPV, rilpivirin

1. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, Volume 72, Issue 1, January 2017, Pages 246–253, <https://doi.org/10.1093/jac/dkw379> 2. Arribas JR. Lancet Infect Dis 2015;2015;15:785-92 3. Clin Infect Dis. 2017 Nov 29;65(12):2112-2118. doi: 10.1093/cid/cix734. 4. Di Giambenedetto S, et al. Antimicrob Chemother 2017;72(4):1163-1171 5. Pett SL, et al. Clin Infect Dis 2016;63:122–321 6. Lancet. 2018 Mar 3;391(10123):839-849. doi: 10.1016/S0140-6736(17)33095-7. Epub 2018 Jan 6. 7. Fischl MA, et al. AIDS 2007;21:325-333.

PI rejimleri

Çalışma	Tedavi tipi	N	Rejim	Sonuçlar
NEAT001 ^[1]	Başlangıç	805	DRV/RTV + RAL	DRV/RTV + FTC/TDF ile benzer etkinlik; yüksek HIV-1 RNA, düşük CD4+ hücre sayısı varlığında zayıf etkinlik
GARDEL ^[2]	Başlangıç	426	LPV/RTV + 3TC	LPV/RTV + 2 NRTIs benzer etkinlik
MODERN ^[3]	Başlangıç	813	DRV/RTV + MVC	DRV/RTV + FTC/TDF düşük etkinlik
SPARTAN ^[4]	Başlangıç	94	ATV + RAL	Yüksek VF and hyperbilirubinemi oranları ATV/RTV + FTC/TDF
ANDES ^[5]	Başlangıç	145	DRV/RTV + 3TC	DRV/RTV + 3TC/TDF benzer etkinlik
OLE ^[6]	İdame	250	LPV/RTV + 3TC	Standard ART ile benzer etkinlik
KITE ^[7]	İdame	60	LPV/RTV + RAL	Küçük bir çalışma, etkinlik cesaretlendirici
SALT ^[8]	İdame	286	ATV/RTV + 3TC	ATV/RTV + 2 NRTIs benzer etkinlik
ATLAS-M ^[9]	İdame	266	ATV/RTV + 3TC	ATV/RTV + 2 NRTIs ile etkinlik
DUAL-GESIDA ^[10]	İdame	257	DRV/RTV + 3TC	DRV/RTV + 2 NRTIs benzer etkinlik

Dolutegravir bazlı rejimler

Rejim	Tedavi Tipi	Çalışmalar
DTG + RPV	İdame	<ul style="list-style-type: none">DTG/RPV STR İdame tedavide FDA tarafından onaylandı [1,2]
DTG + 3TC	Başlangıç	<ul style="list-style-type: none">GEMINI 1/2 (randomize faz III)[3,4]PADDLE* (açık-etiketli faz IV)[5]ACTG A5353* (faz II)[6]
	İdame	<ul style="list-style-type: none">ASPIRE* (randomize faz III)[7]
DTG + DRV/RTV	İdame	<ul style="list-style-type: none">DUALIS (randomize faz III)[8]
DTG + ATV/RTV	İdame	<ul style="list-style-type: none">DOLATAV (faz II)[9]
DTG + MVC	İdame	<ul style="list-style-type: none">HP-00056162 (tek-kol faz III)[10]

İdeal bir ikili rejimin özellikleri

- Potent antiviral aktivite¹
- Olumlu FK/FD profili¹
 - İyi eşleşmiş yarı ömür
- Yüksek genetik direnç bariyeri¹
- Sık kullanılan ilaçlarla az sayıda ilaç ilaç etkileşimi²
- Düşük toksisite ve kümülatif ARV maruziyetinin azalmasıyla uzun vadeli yan etki riskinde azalma³⁻⁹

1. Boffito et al. AIDS Res Hum Retroviruses. 2020 Jan;36(1):13-18. doi: 10.1089/AID.2019.0171. Epub 2019 Oct 21. 2. Pandit, N.S. et al. Curr Infect Dis Rep 21, 38 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0691-8> 3. Saint-Marc T, et al. AIDS 1999;13(15):2188-9; 4. Saint-Marc T, et al. AIDS 1999;13(13):1659-1667; 5. Fris-Moller N, et al. N Engl J Med 2003;349(21):1993-2003; 6. D:A:D Study Group. Lancet 2008;371(9622):1417-26; 7. Cooper RD, et al. Clin Infect Dis 2010;51(5):496-505; 8. Bedimo R, et al. AIDS 2012;26(7):825-31; 9. Lee FJ, et al. JAIDS 2013;62(5):525-33;

İkili rejimleri destekleyen temel ajan olarak DTG

Etki gücü

Hızlı ve potent antiviral aktivite¹

Düşük doz, kolay koformülasyon, güçlendirici yok

- Klinik açıdan önemli ilaç-ilaç etkileşimi az sayıda⁹

Dirence karşı genetik bariyer^{2,3}

- WT INI'ye uzun bağlanma⁴
- *In vitro* pasajda direnç seleksiyonunun BIC ve EVG'den daha yavaş oranda ilerlediği gösterilmiştir⁴
- INSTI dirençli mutantlara karşı aktivite⁴

FK/FD profili

- DTG (50 mg 1x1) IC₉₀'ın 19 kat üzerinde maruziyet sağlar⁵

Kanıtlanmış kısa ve uzun süreli tolerabilite

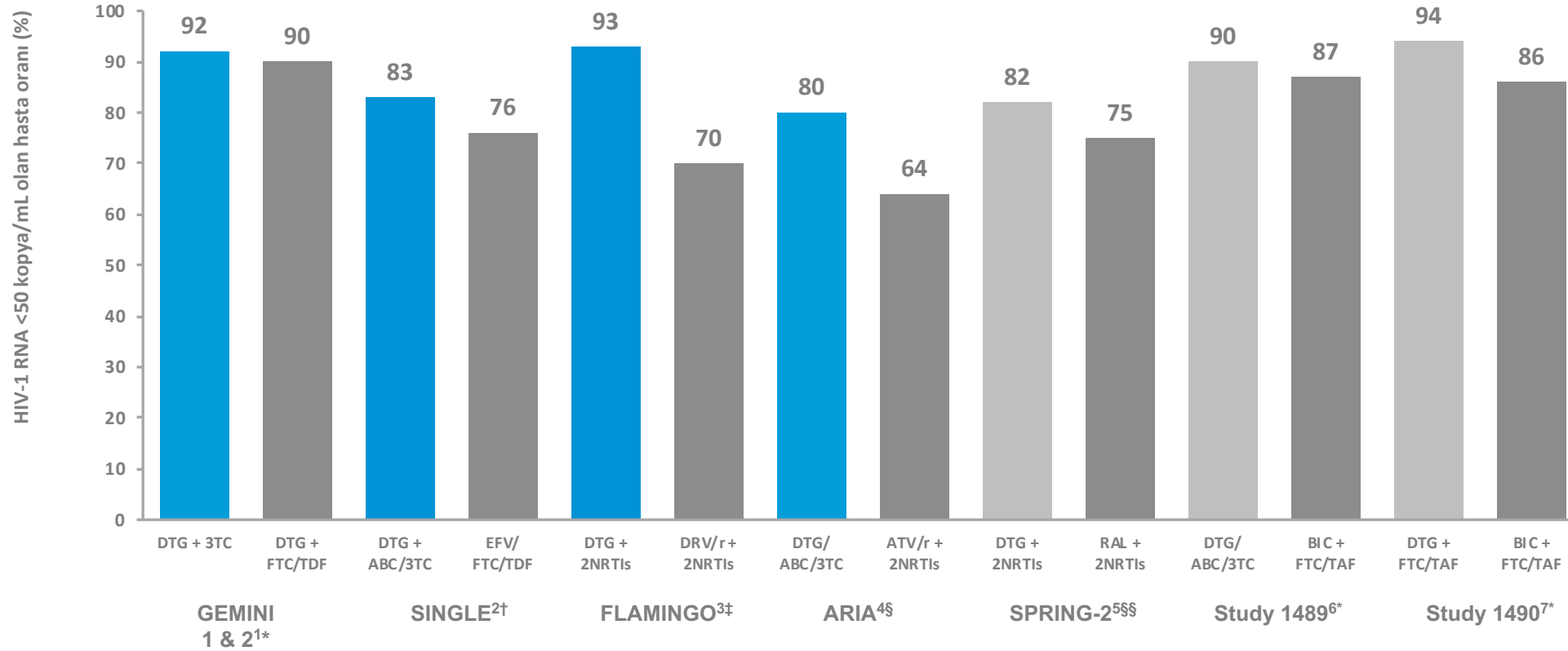
- INI almamış hasta klinik çalışmalarında yan etki nedeniyle tedaviyi bırakma az sayıdadır^{2,6-8}

Klinik çalışma verilerinin genişliği ve derinliği^{2,6-7}

- DTG bazlı 2DR: 4 Faz III çalışmada eş etkililik
- DTG bazlı 3DR'ler: 5 Faz III çalışmada üstünlük ve 2 Faz III çalışmada eş etkililik
- Farklı hasta popülasyonlarında değerlendirme

DTG bazlı rejimler başlangıçtaki viral yükten bağımsız olarak etkilidir

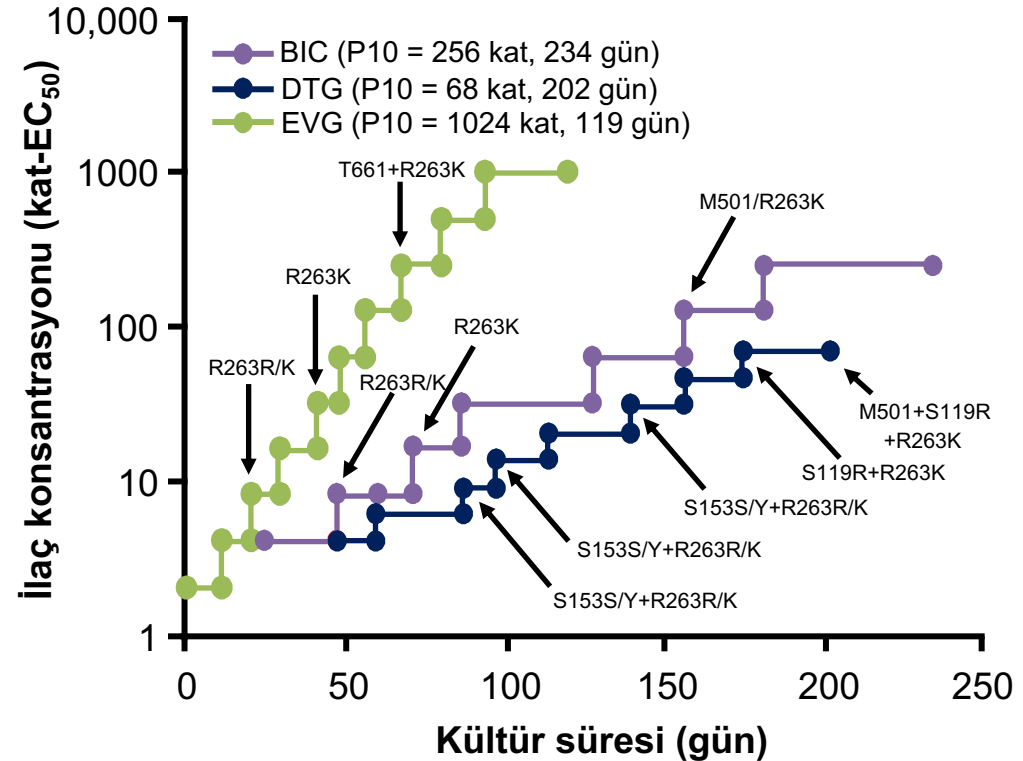
48. hafta kesitsel analiz; Başlangıç viral yük >100,000 kopya/mL



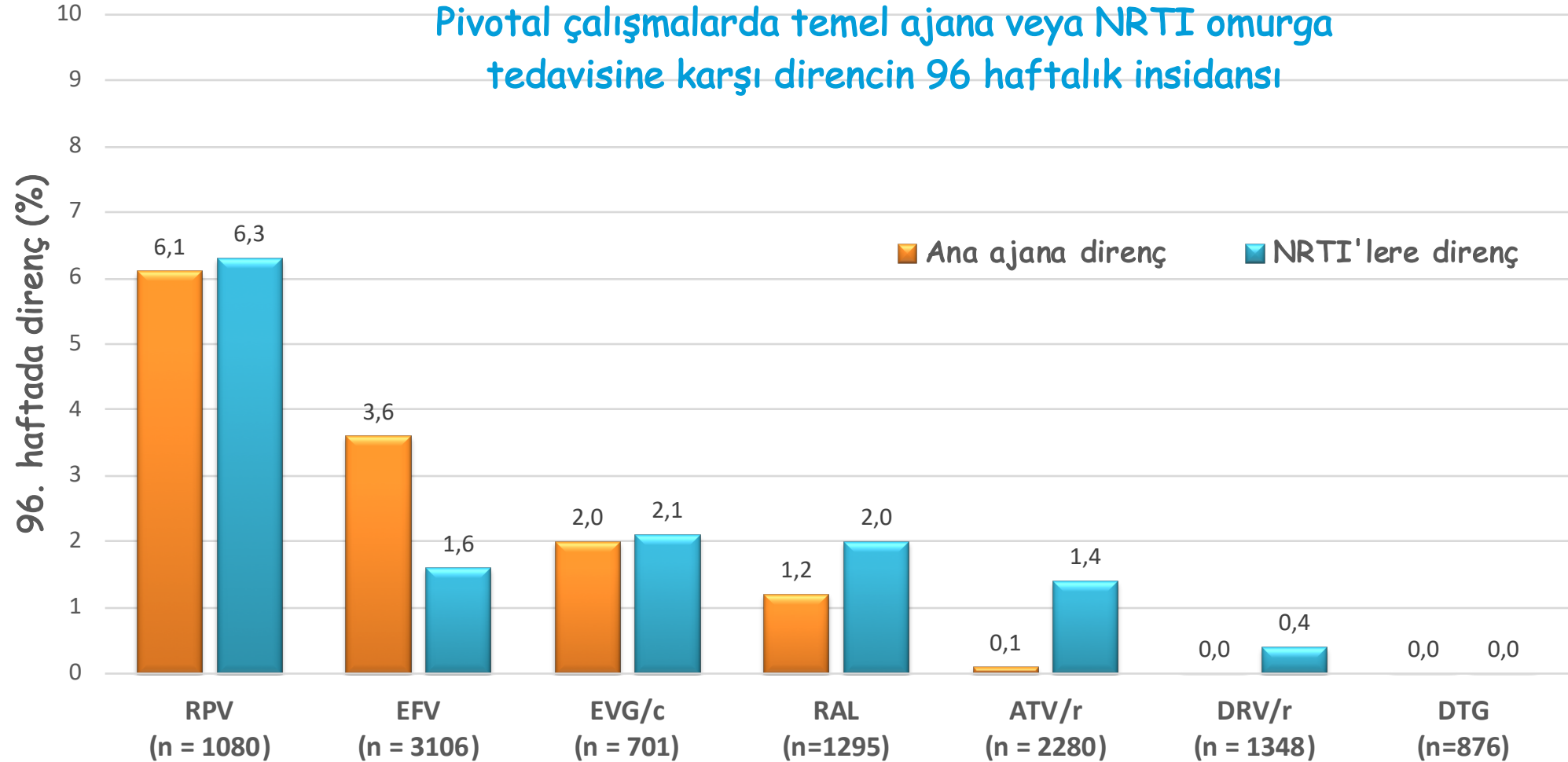
1. Cahn P. et al., AIDS 2018, Oral Abstract TUAB0106LB 2. Walmsley et al. N Engl J Med 2013;369:1807-18; 3. Clotet et al. Lancet 2014;383:2222-31; 4. Orrell et al. Lancet 2017;4:e536-e546; 5. Raffi et al. Lancet 2013;381:735-43. 6. Gallant J, et al. Lancet 2017;390:2063-72; 7. Sax PE, et al. Lancet 2017;390:2073-82

Dirençle ilişkili mutasyonların *in vitro* seçimi BIC ve DTG'in dirence EVG'den daha yüksek bariyerleri olduğunu göstermektedir

- Doz artışı seleksiyonu BIC, DTG ve EVG için paralel yürütülmüştür
 - EVG ile direnç seleksiyonları BIC ve DTG'ye kıyasla daha hızlı ilerler
 - EVG ile BIC ve DTG'den daha yüksek katta EC_{50} değişikliği bildirilmiştir
 - BIC ve DTG'nin direnç gelişimine karşı EVG'den daha yüksek bir bariyeri vardır



DTG klinik çalışmalarında tedavi almamış hastalarda direnç ilişkili başarısızlık gözlemlenmemiştir



Bir DTG ortađı olarak Lamivudin

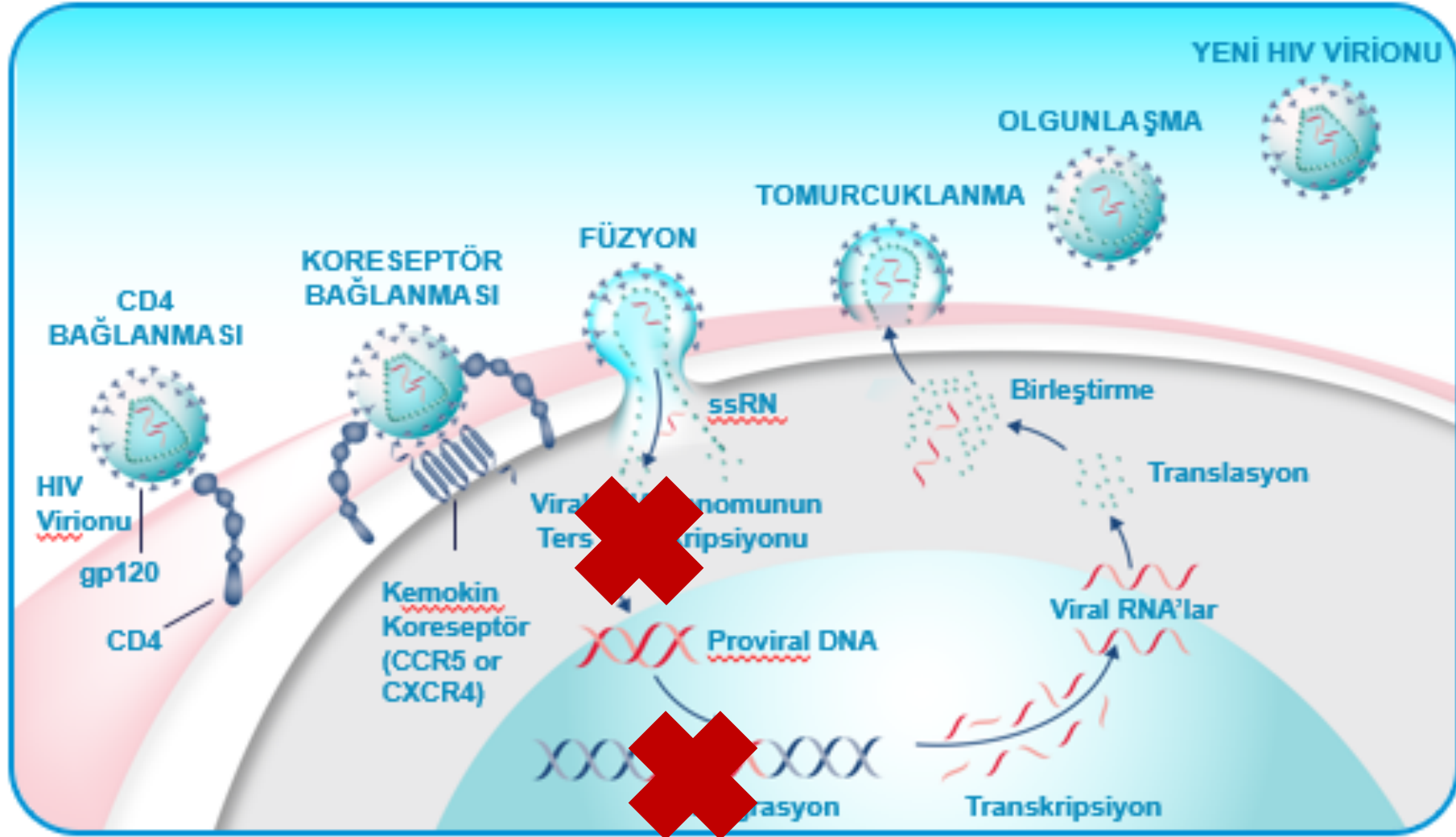
Uzun süreli ilaç deneyimi mevcuttur¹

Genel olarak iyi tolere edilir^{1,2}

Tüm majör kılavuzlarda yer almıştır⁶⁻⁹

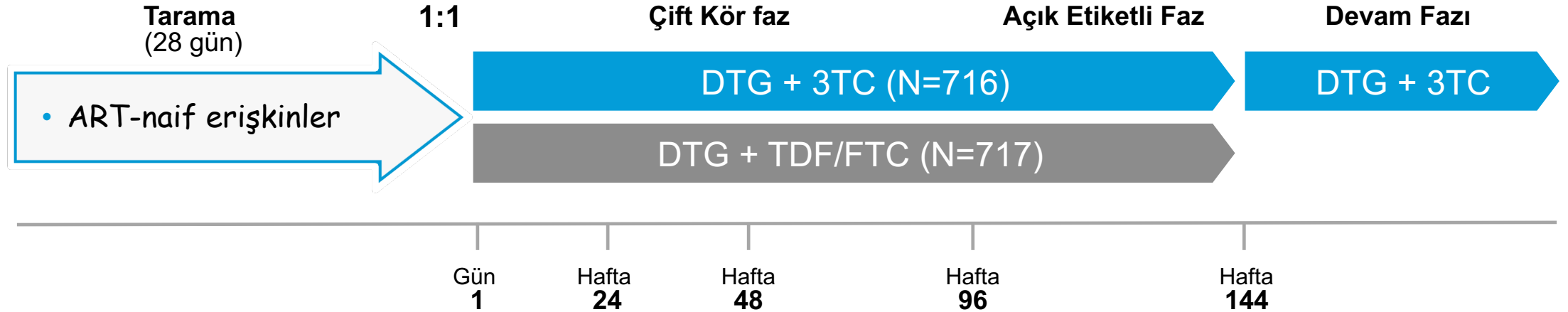
Üçlü tedavinin ve güçlendirilmiş PI bazlı 2DR'nin bir parçası olarak etkisi kanıtlanmıştır¹⁻⁵

Kalıcı viral supresyon için iki intraselüler viral replikasyon süreci hedeflenmektedir



GEMINI 1&2 Faz 3 Çalışma Tasarımı

Aynı şekilde tasarlanmış, randomize, çift kör, paralel grup, çok merkezli, e-eflilik çalışmaları



Dahil olma kriterleri

- Virüs yükü taramada 1.000-500.000 c/mL
- ≤10 gün önce ART
- Major RT veya PI direnç mutasyon olmaması
- HBV enfeksiyonu veya HCV tedavi ihtiyacı olmaması

48. haftada birincil sonlanım noktası:
HIV-1 RNA <50 c/mL olan katılımcılar (ITT-E Snapshot)^a

Ülkeler

Arjantin, Avustralya, Belçika
Kanada, Fransa, Almanya
Kore Cumhuriyeti, Meksika
Hollanda, Peru, Polonya
Portekiz, Romanya, Rusya Federasyonu, Güney Afrika,
İspanya İsviçre, Tayvan, Birleşik Krallık, Amerika Birleşik Devletleri

Temel tabakalaşma faktörleri: plazma HIV-1 RNA (≤100.000 vs >100.000 c/mL) ve CD4+ hücre sayısı (≤200 vs >200 hücre/mm³).

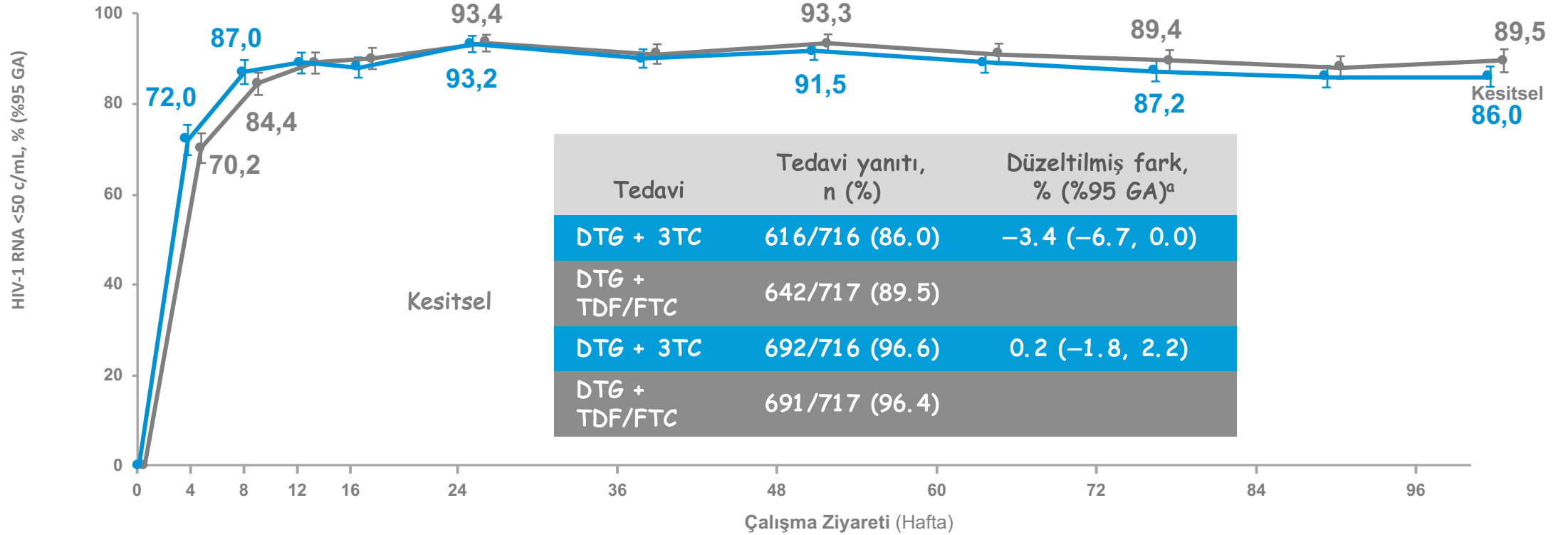
^a~%10 bireysel çalışmalar için non-inferiorite marjı.

GEMINI 1&2 katılımcılarının demografik ve temel özellikleri

Temel özellikler	DTG + 3TC (N=716)	DTG + TDF/FTC (N=717)
Yaş, medyan (aralık), y	32 (18-72)	33 (18-70)
≥50 y, n (%)	65 (9)	80 (11)
Kadın, n (%)	113 (16)	98 (14)
İrk, n (%)		
Afro-Amerikan/Afrika kökenli	97 (14)	76 (11)
Asyalı	71 (10)	72 (10)
Beyaz	480 (67)	497 (69)
Diğer	68 (9)	72 (10)
Etnik köken, n (%)		
Hispanik veya Latin	215 (30)	232 (32)
Hispanik ya da Latin olmayan	501 (70)	485 (68)
HIV-1 RNA, medyan (aralık), log₁₀ c/mL	4.43 (1.59-6.27)	4.46 (2.11-6.37)
≤100.000	576 (80)	564 (79)
>100.000 ^a	140 (20)	153 (21)
CD4+ hücre sayısı, medyan (aralık), hücre/mm³	427.0 (19-1399)	438.0 (19-1497)
>200	653 (91)	662 (92)
≤200	63 (9)	55 (8)

^a Her gruptaki katılımcıların %2'sinin başlangıç HIV-1 RNA'sı >500.000 c/mL'dir ve ITT-E analizine dahil edilmiştir.

96. haftada HIV-1 RNA <50 c/mL sonuçları ile DTG + 3TC, DTG + TDF/FTC eş etkili bulunmuştur



GEMINI-1, GEMINI-2 ve birleştirilmiş analizde eş etkililik kriterleri karşılanmıştır.

Tedaviye bağlı bırakma=başarısızlık (TRDF) doğrulanmış virolojik başarısızlık, etkinlik yetersizliğinden kaynaklanan bırakma, tedaviye bağlı AO nedeniyle bırakma ve protokol tanımlı durdurma kriterlerini karşılayan katılımcılar

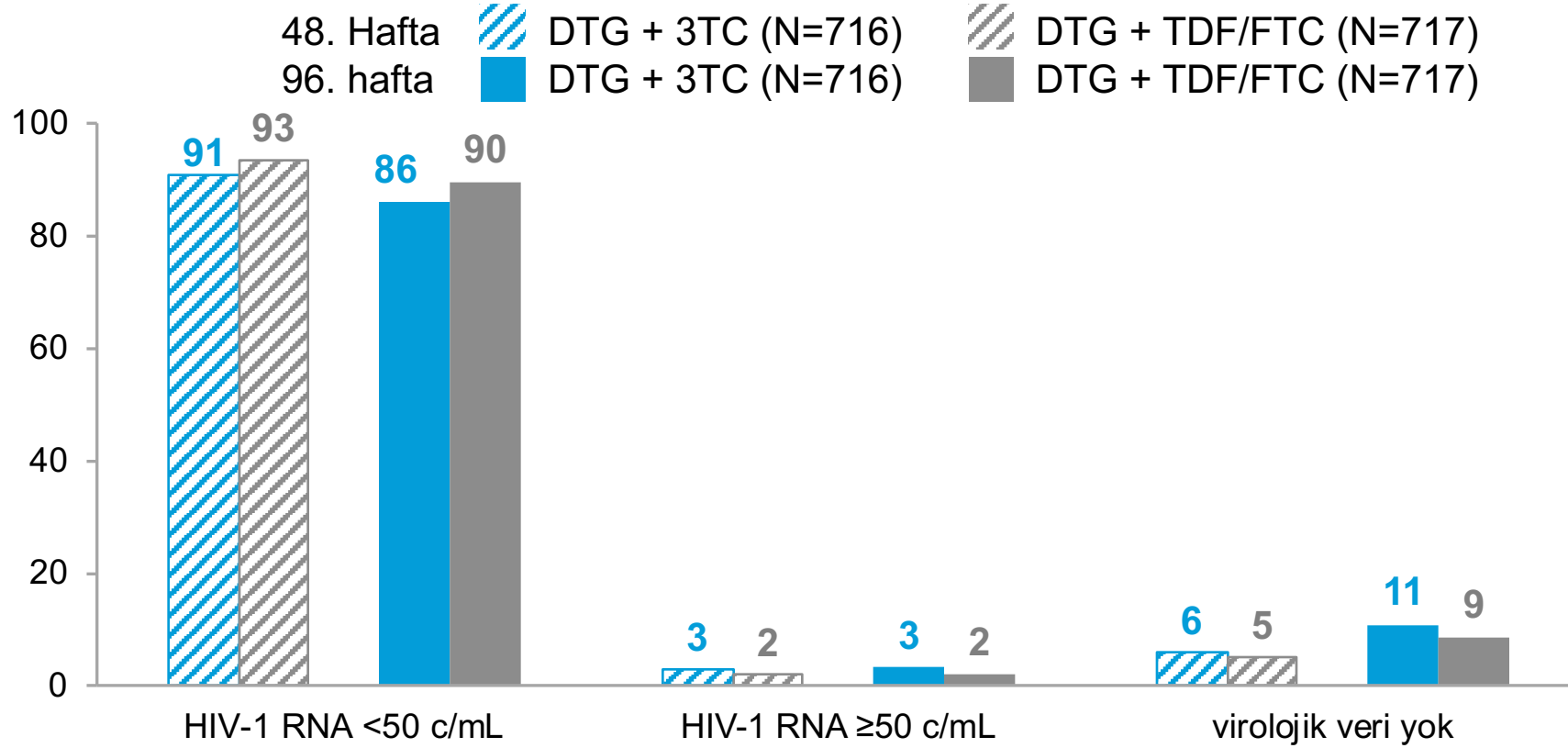
^a Cochran-Mantel-Haenszel tabakalaşmış analizine göre şu temel tabakalaşma faktörlerine göre ayarlanmıştır: plazma HIV-1 RNA (≤ 100.000 vs >100.000 c/mL), CD4+ hücre sayısı (≤ 200 vs >200 hücre/mm³) ve Çalışma (GEMINI-1 vs GEMINI-2). Toplu analizdeki %95 GA üst limiti %0.0007'dir. ^b GEMINI-1'de, HIV-1 RNA <50 c/mL (%95 GA), DTG + 3TC grubunda 300/356 (%84.3 [80.5-88.1]) ve DTG + TDF/FTC grubunda 320/358 (%89.4 [86.2-92.6]) katılımcıda ulaşılmıştır (düzeltilmiş tedavi farkı [%95 GA], -%4.9 [-9.8, 0.03]). GEMINI-2 çalışmasında, ilgili değerler sırayla, 316/360 (%87.8 [84.4-91.2]) ve 322/359 (%89.7 [86.5-92.8]), olarak gerçekleşmiştir. (düzeltilmiş tedavi farkı [%95 GA], -1.8% [-6.4, 2.7]).

Doğrulanmış virolojik başarısızlık (DVB) kriterlerini karşılayan katılımcılar arasında tedavi kaynaklı direnç saptanmadı

		GEMINI-1		GEMINI-2		Toplu	
Değişken, n (%)		DTG + 3TC (N=356)	DTG + TDF/FTC (N=358)	DTG + 3TC (N=360)	DTG + TDF/FTC (N=359)	DTG + 3TC (N=716)	DTG + TDF/FTC (N=717)
48. Hafta	DVB	4 (1.1)	2 (0.6)	2 (0.6)	2 (0.6)	6 (0.8)	4 (0.6)
96. Hafta	DVB	5 (1.4)	4 (1.1) ^a	6 (1.7)	3 (0.8)	11 (1.5)	7 (1.0) ^a
	Tedavi Kaynaklı Direnç	0	0	0	0	0	0

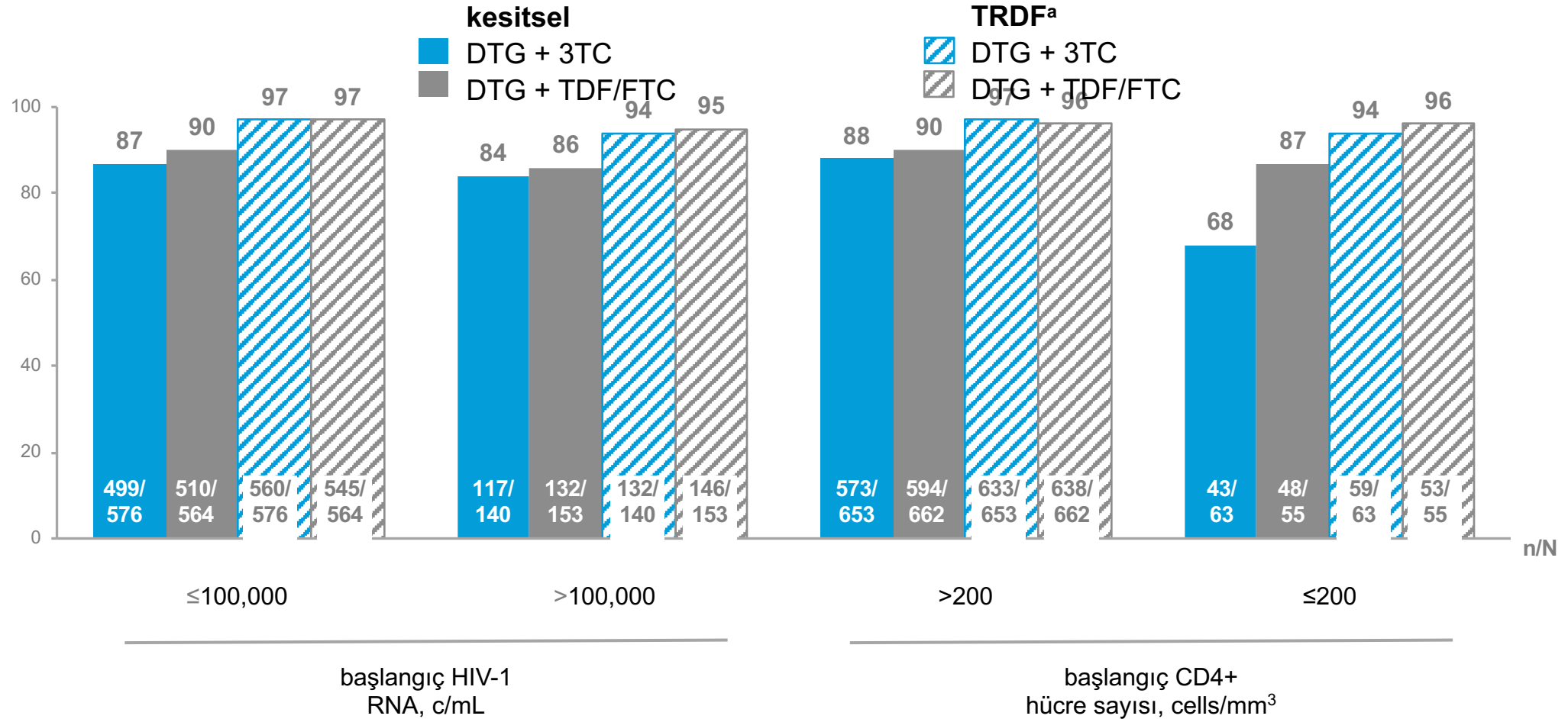
^aBir hasta 12. haftada DVB kriterini karşılamış ama bu rapor hatası 48 haftadan sonra anlaşıldığı için 48. haftada raporlanamamıştır

Her iki grupta 48. haftadan 96. haftaya katılımcıların kesitsel HIV-1 ≥ 50 c/mL oranı benzerdir



a DTG +TDF/FTC grubundaki 1 katılımcı dışında 96. haftada virolojik verisi olmayan katılımcıların hiçbirinin son HIV-1 RNA değeri >50 c/mL değildi. b 96. haftada bırakmanın diğer nedenleri arasında protokol sapması, takipte kaybedilmesi, doktor kararı, katılımcı tarafından çekilme ve etkinlik eksikliği (DTG + TDF/FTC grubunda 1 katılımcı) yer almaktadır.

96. haftada HIV-1 RNA <50 olan katılımcıların bazal viral yük ve CD4 sayısına göre oranı: anlık ve TRDF analizi



96. haftada başlangıç CD4 < 200 olanlardan DTG + 3TC grubunda 3, DTG + TDF/FTC grubunda 2 virolojik geri çekilme doğrulandı.

Başlangıç CD4+ T hücresi sayısı ≤ 200 hücre/mm³: kesitsel yanıtızsızlık nedenleri

	DTG/3TC (n=20/63)	DTG + TDF/FTC (7/55)
Doğrulanmış virolojik başarısızlık[†]	3	1
HIV-1 RNA ≥ 50 Kopya/mL aralıkta	2 (1 tekrar baskılandı)	0
Yan etki nedeniyle durduruldu	3 (TB [‡] ; Chagas Hastalığı [‡] ; Kötüleşen Yorgunluk, Anksiyete ve Sinirlilik)	0
Protokol ihlali	3 (1 Gebelik, 2 yanlış randomize)	0
Takipte kayıp	3	3
İzni geri çeken	4 (3 Taşındı; 1 tedaviye bağlı olmayan bir yan etkiden dolayı)	2 (1 Taşındı)
ART'de değişiklik	1 (hapsedilmiş)	0
Araştırmacı takdiri	1 (HCV tedavisine başlandı)	1 (hapsedilmiş)

* ITT-E, GEMINI 1 ve 2'nin anlık toplu analizi. †virolojik cevapsızlık (12. Haftaya göre plazma HIV-1 RNA'sında $<1 \log_{10}$ kopya/mL'de azalma, konfirmasyonlu, plazma HIV-1 RNA <200 kopya/mL değilse veya 24 haftasında veya sonrasında plazma HIV-1 RNA düzeyleri ≥ 200 kopya/mL) veya virolojik geri tepme olarak tanımlanmıştır.

Tedavi dışı AO

§ Bir hasta 12. haftada DVB kriterini karşılamış ama bu rapor hatası 48 haftadan sonra anlaşıldığı için 48. haftada raporlanamamıştır

† AO=advers olay; ART=antiretroviral tedavi; DTG=dolutegravir; FTC=emtrisitabin; HCV=hepatit C virüsü; TB=tüberküloz; TDF=tenofovir disoproksil fumarat.

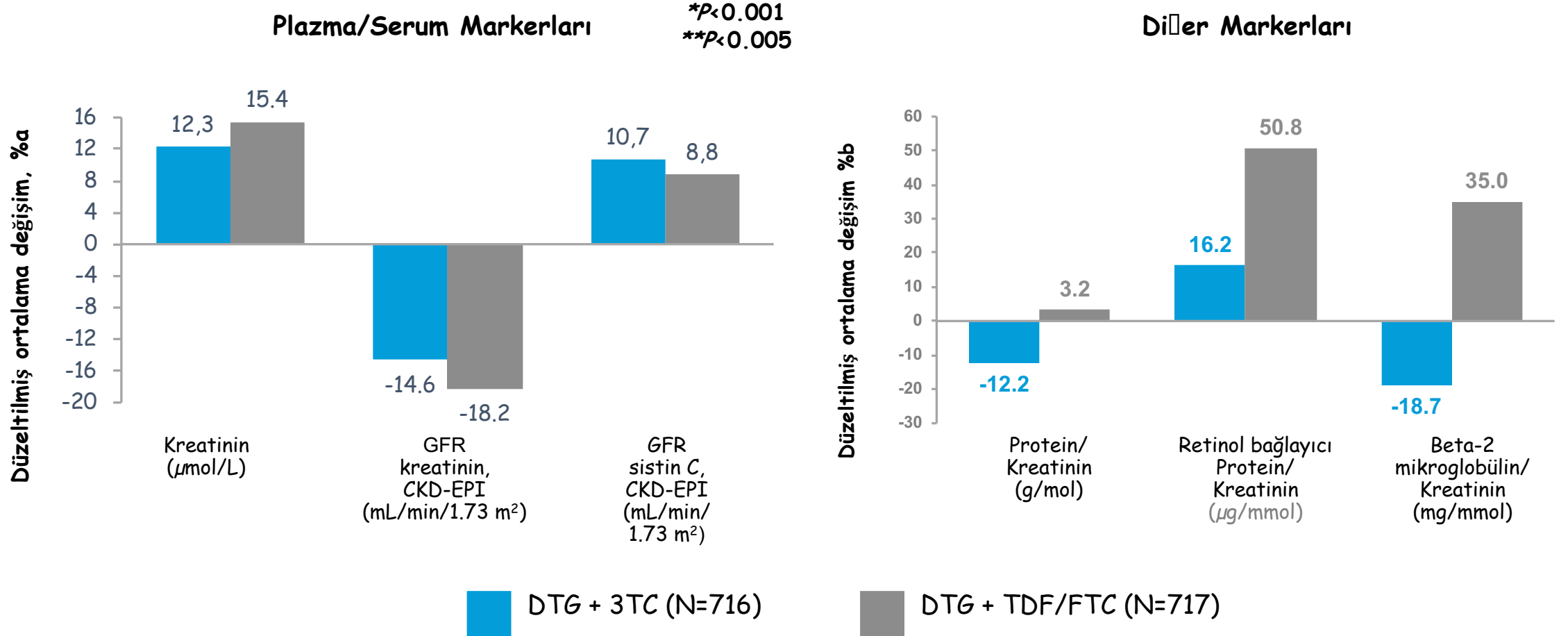
Yan etki profilleri benzer; ancak, 96. haftada DTG+3TC grubunda ilaçla ilişkili yan etki riski daha az

n (%)	DTG + 3TC (N=716)	DTG + TDF/FTC (N=717)
Herhangi bir yan etki	591 (83)	609 (85)
Her iki gruptaki katılımcıların \geq%10'unda meydana gelen yan etkiler		
Nazofarenjit	71 (10)	114 (16)
İshal	89 (12)	93 (13)
Baş ağrısı	79 (11)	87 (12)
İlaçla ilişkili yan etki^a	140 (20)	179 (25)
Herhangi bir ilaçla ilişkili grade 2-5 yan etki	50 (7)	57 (8)
Katılımcıların \geq1 'inde görülen grade 2-5 ilaca bağlı yan etkiler		
Baş ağrısı	8 (1)	8 (1)
Çalışmadan çekilmeye yol açan yan etkiler	24 (3)	23 (3)
Çalışmadan çekilmesine yol açan yan etkiler		
Nöropsikiyatrik	10 (1)	5 (1)
Böbrek ile ilişkili	2 (<1)	7 (1)
Osteoporoz	0	2 (<1)
Herhangi bir ciddi yan etki^b	64 (9)	67 (9)

Yan etki olarak kilo alımı DTG+3TC de 13 (%1.8) ve DTG+TDF/FTC de 10 (%1.4) olarak bildirilmiştir.

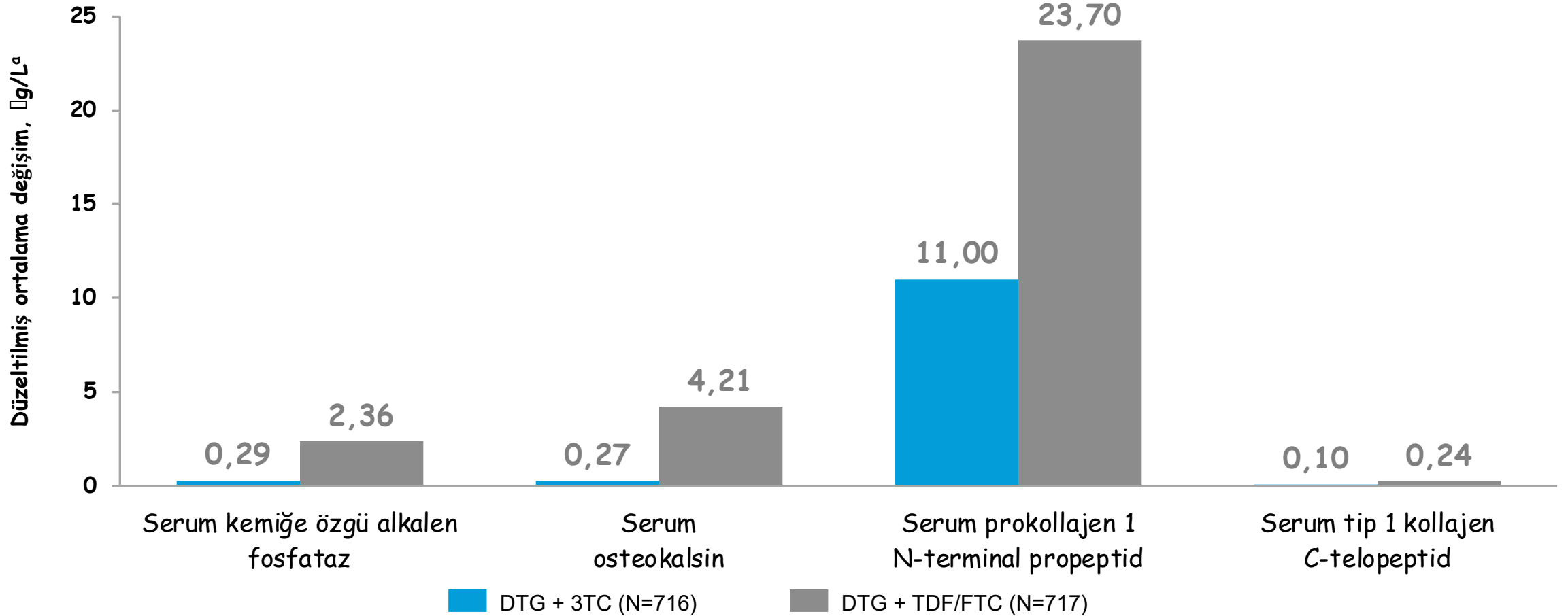
Ortalama değişiklik DTG+3TC için 3.1 kg, DTG+TDF/FTC için 2.1 kg idi.

96. hafta böbrek biyomarkerlerindeki değişim DTG+3TC lehinedir



a Her grupta tahmini ortalama değişim, çalışma için ayarlanan tekrarlanan ölçüler modelinden hesaplanmıştır (tedavi, ziyaret, temel plazma HIV-1 RNA, temel CD4 + hücre sayısı, yaş, cinsiyet, ırk, diabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı, bazal biyomarker değeri, tedavi ve ziyaret etkileşimi ve temel biyomarker değeri ve ziyaret etkileşimi) Katılımcıların biyomarkerleri korelasyonu için varsayımda bulunulmamıştır. (katılımcı içi hatalar için korelasyon matrisi yapılandırılmamış). b Başlangıç ve 96. hafta geometrik ortalama oranında hesaplanmıştır. Plazma/serum biyomarkerleri ile aynı modele göre sadece başlangıç biyomarkerleri log ile dönüştürülmüştür.

96. hafta kemik biyomarkerlerindeki değişim DTG+3TC lehinedir



a Her grupta tahmini ortalama değişim, çalışma için ayarlanan tekrarlanan ölçüler modelinden hesaplanmıştır (tedavi, ziyaret, temel plazma HIV-1 RNA, temel CD4 + hücre sayısı, yaş, cinsiyet, ırk, diabetes mellitus varlığı, hipertansiyon varlığı, bazal biyomarker değeri, tedavi ve ziyaret etkileşimi, ve temel biyomarker değeri ve ziyaret etkileşimi) Katılımcıların biyomarkerlerinin korelasyonu için varsayımda bulunulmamıştır. (katılımcı içi hatalar için korelasyon matrisi yapılandırılmamış).

GEMINI 1&2 Sonuç

Sürdürülebilir Etkililik

- DTG + 3TC, ART naif hastalarda 96 haftayı aşkın bir süre DTG + TDF/FTC karşı eş etkililiğini korumuştur.

Direnç Bariyeri

- 96. haftada onaylanmış düşük virolojik başarısızlık görülmüştür ve her iki kolda direnç gelişmemiştir.

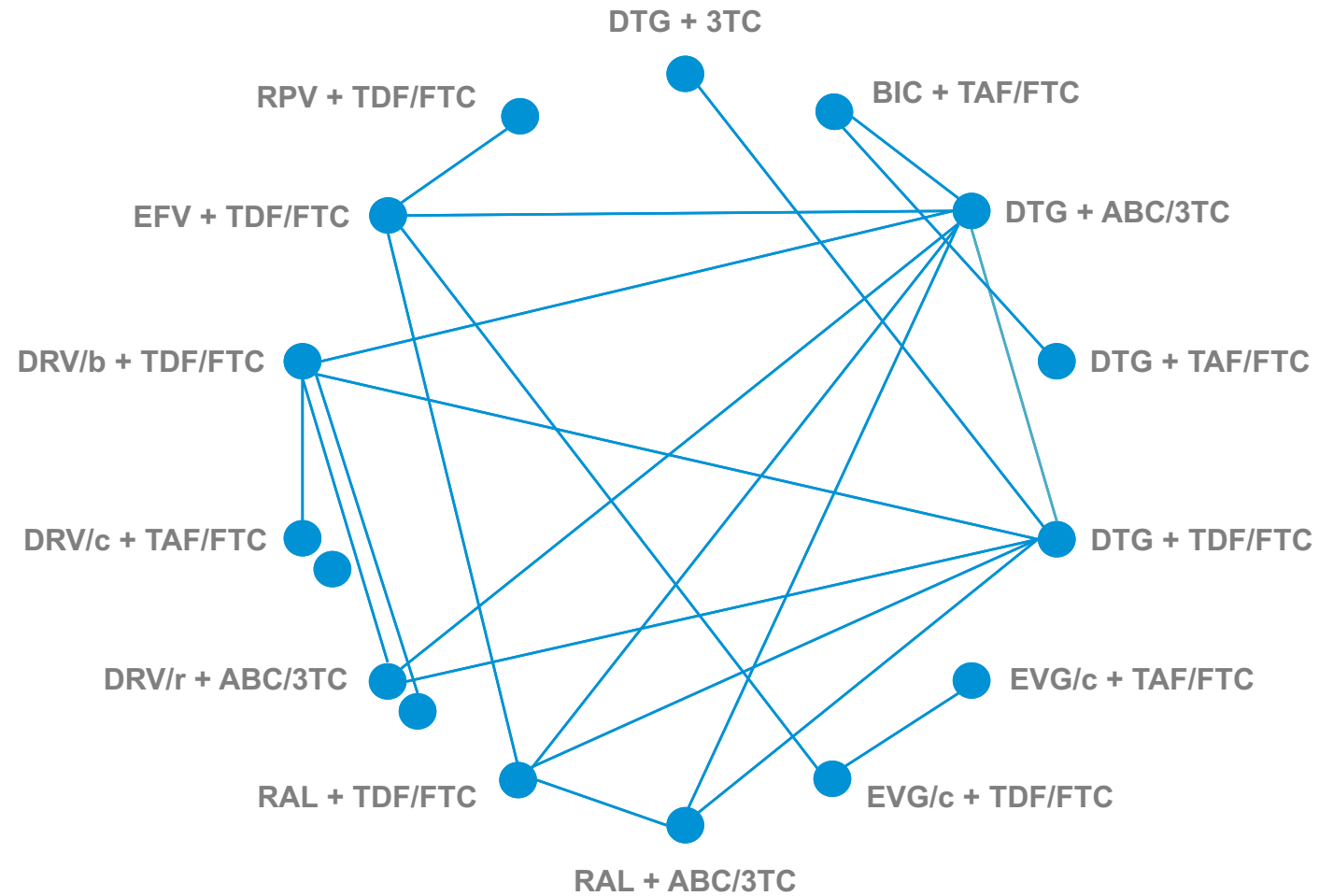
Güvenlilik

- Genel güvenlilik ve tolere edilebilirlik gruplar arasında benzerdir.
- DTG + 3TC ile ilaca bağlı yan etkilerde daha düşük risk
- Böbrek ve kemik biyomarkerlerinde değişiklik önemli ölçüde DTG + 3TC lehine

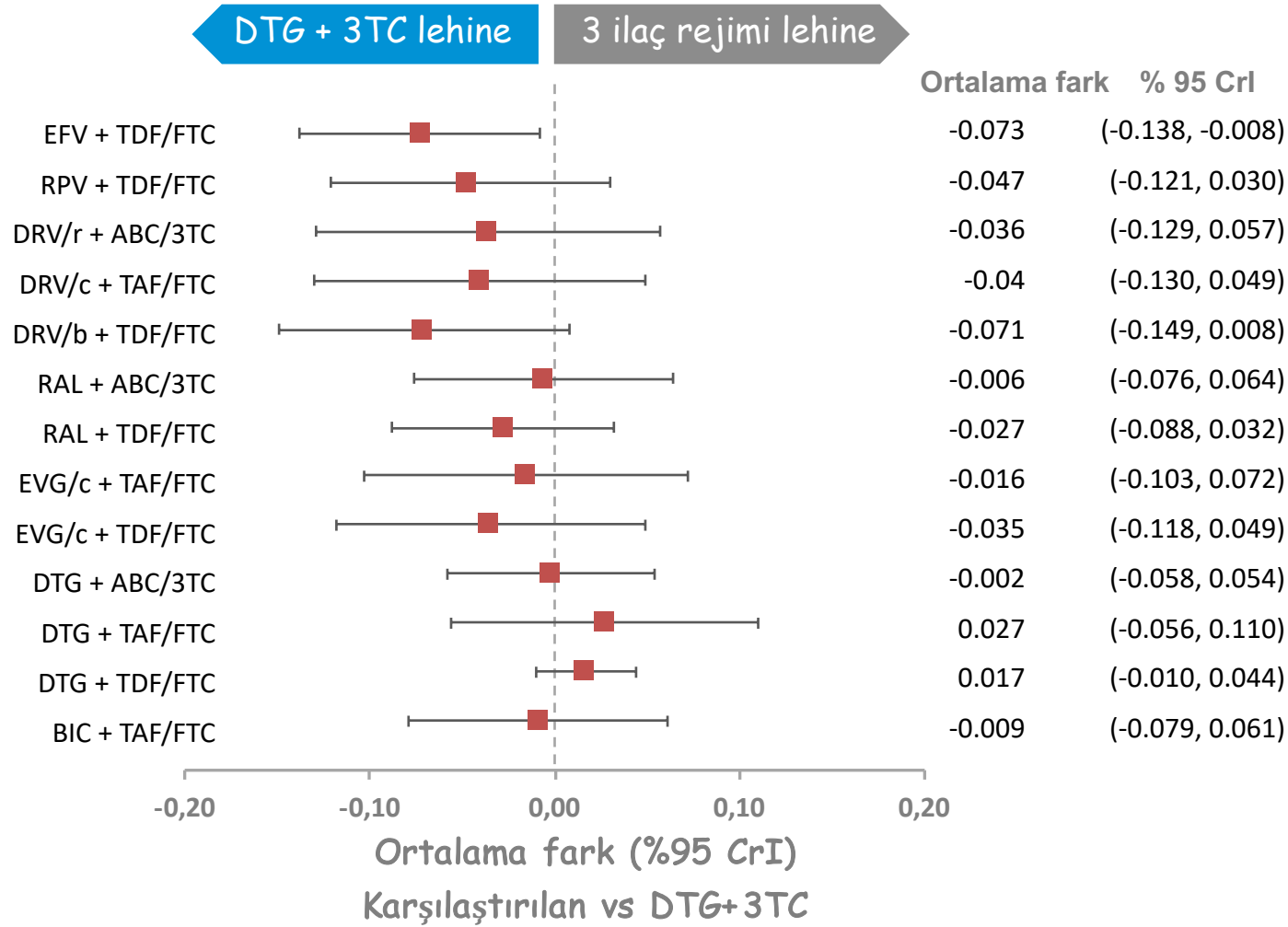
Bu sonuçlar DTG + 3TC HIV'li bireyler için önemli bir tedavi seçeneği olduğunu teyit etmiştir

Tedavi naif HIV ile infekte hastalarda
dolutegravir + lamivudine (DTG+3TC)
Network meta analizi

RKÇ Verilerinin Çalışma Network'ü



48. Haftada Viral Supresyon (VS)

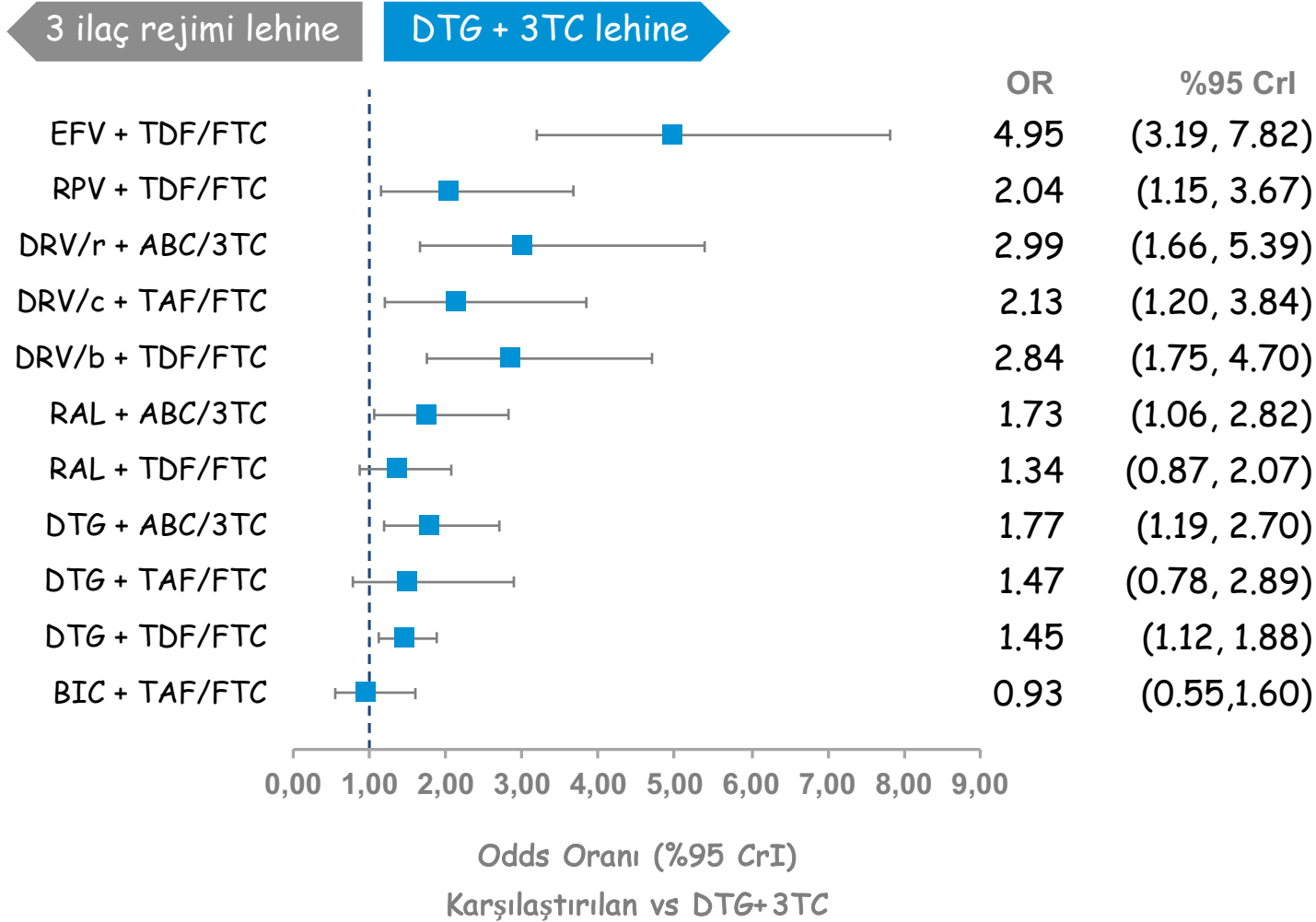


10.043 tedavi naif HIV hastaları da kapsayan 14 RKÇ'ye dayanarak

DTG+3TC, kılavuzda önerilen tüm 3 ilaç rejimine kıyasla benzer viral baskılama elde eder

DTG+3TC, EFV+TDF/FTC'ye göre üstün viral baskılama elde eder

48. Haftada İlaça Bağlı Advers Olaylar



6.824 tedavi naif HIV hastaları da içeren 10 RKÇ'ye dayanarak

DTG+3TC ile tedavi edilen hastalar, 3DR'ye göre ilaca bağlı ek yan etki yaşamamıştır.

DTG+3TC ile tedavi edilen hastalar, RAL+TDF/FTC, DTG+TAF/FTC and BIC+TAF/FTC dışında kılavuzda önerilen 3DR'lere göre yan etki olasılığı daha düşüktür.

Network meta analiz sonuçları

DTG+3TC ile tedavi edilen hastaların elde ettiği VS, kılavuzda önerilen 3DR'ler ile benzerdir

DTG+3TC hastalarının yaşadığı yan etki ve ilaca bağlı yan etkiler kılavuzlarda önerilen 3DR'ler ile benzerdir

Örnek ikili tedavi pozoloji ve uygulama



Dolutegravir
(50mg)

Lamivudin
(300 MG)



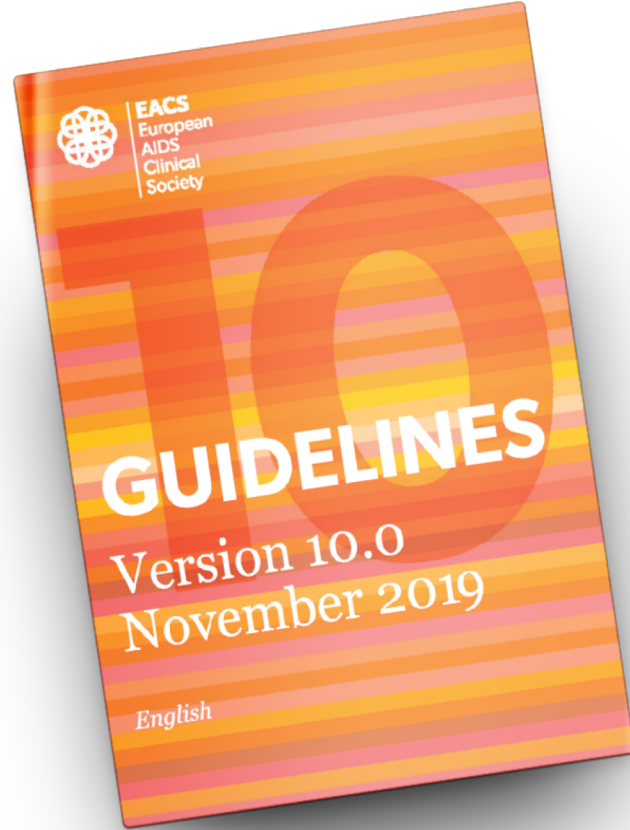
Günde 1 kez, saat kısıtlaması olmadan^{1,2}



Yemeklerden bağımsız^{1,2}



Düşük ilaç-ilaç etkileşimi^{1,2}



EACS ve DHHS KILAVUZLARI GÜNCELLENDİ

Tedavi naif HIV ile yaşıyan bireylerde **DTG + 3TC ikili tedavi rejimi**, birinci basamakta tavsiye edilen tedavi seçenekleri arasına alınmıştır

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI (PREFERRED)		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) III Weight increase
TAF/FTC/BIC		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
DTG + 3TC	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL CD4 count > 200 cells/μL	
2 NRTIs + NNRTI		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DOR TDF/3TC/DOR		II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) V (DOR: HIV-2)
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RPV TAF/FTC/RPV TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/μL HIV-VL < 100,000 copies/mL Not on proton pump inhibitor With food	II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
2 NRTIs + PI/r or PI/c		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DRV/c or DRV/r TAF/FTC/DRV/c	With food	

Recommended Initial Regimens for Most People with HIV

Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.

INSTI plus 2 NRTIs:

Note: For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.

- BIC/TAF/FTC (AI)
- DTG/ABC/3TC (AI)—if HLA-B*5701 negative
- DTG plus (TAF or TDF)^a plus (FTC or 3TC) (AI)
- RAL plus (TAF or TDF)^a plus (FTC or 3TC) (BI for TDF/[FTC or 3TC], BII for TAF/FTC)

INSTI plus 1 NRTI:

- DTG/3TC (AI), except for individuals with HIV RNA >500,000 copies/mL, HBV coinfection, or in whom ART is to be started before the results of HIV genotypic resistance testing for reverse transcriptase or HBV testing are available

1. https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf

2. <https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>

Özet olarak DTG + 3TC;

Etkin ve Güvenli¹

- Tedavi naif hastalarda karşılaştırılan 3DR kadar etkin
- Gözlemlenen daha az ilaca bağlı yan etki

Yüksek Direnç Bariyeri¹

- 96. haftada 0 direnç gelişimi

Kılavuzlarca Tavsiye Edilen^{2,3}

- EACS ve DHHS kılavuzlarında birinci basamakta tavsiye edilen **İLK ve TEK** ikili tedavi rejimi

Olgu 1

- 38 yaşında erkek
- Evli (ilk eşinden 6 yıl önce boşanmış), lise mezunu, otelde çalışıyor
- Heteroseksüel
- Aktif şikayeti yok, evlilik öncesi yapılan tetkiklerinde anti HIV pozitif saptanmış, WB pozitif
- Özgeçmiş: özellik yok
- Soygeçmiş: Babada KAH (ex)
- Sigara 40 paket/yıl, alkol haftada 6-8 bira, ilaç kullanımı yok

Olgu 1

- Boy: 182 cm, kilo: 78.5 kg
- Fizik muayenede patolojik bulgu yok
- Laboratuvar:

WBC: 7740/mm³
Hb: 15.1 g/dL
PLT: 305000/mm³
BUN: 36 mg/dL
Kre: 0.9 mg/dL
AST/ALT: 49/85 IU/mL
T.kol: 270 mg/dl
HDL: 52 mg/dl
Trigliserid: 202 mg/dl
LDL: 170 mg/dl

Toksoplazma IgG: negatif
Rubella IgG: pozitif
CMV IgG: pozitif
VDRL: negatif
TPHA: negatif
Anti HAV IgG: pozitif
HBs Ag: negatif
Anti HBs: negatif
Anti HBc IgG: negatif

TİT: normal

HIV RNA: 9520 kopya/mL
CD4 sayısı: 439 (%14)

Olgu 1

- PA akciğer grafisi: normal
- PPD: 0 mm
- HLA B5701: negatif

25/12/2019: DTG+3TC başlandı

Hepatit B aşısı önerildi

23/01/2020: 1. ay kontrolü

Olgu 2

- 39 yaşında erkek
- Bekar, MSM, üniversite mezunu, turizm sektöründe çalışıyor
- Aktif şikayeti yok
- 6 ayda bir anti-HIV kontrolü yapıyormuş, en son Mayıs 2019'da anti HIV negatif. Ağustos 2019'da korunmasız şüpheli cinsel ilişki öyküsü? Kasım 2019'da bakılan anti HIV pozitif, WB pozitif
- Özgeçmiş: 2004 yılında sifiliz
- Soygeçmiş: Annede HT, DM, MI (ex)
- Sigara 10 paket/yıl, alkol sosyal içici, madde kullanımı yok
- Antidepresan (vortioksetin) kullanıyor

Olgu 2

- Boy: 185 m, kilo: 80 kg
- Fizik muayenede özellik yok
- Laboratuvar

WBC: 5000/mm³
Hb: 15 g/dL
PLT: 226000/mm³
BUN: 24 mg/dL
Kre: 0.7 mg/dL
AST/ALT: 29/15 IU/mL
T.bil/D.bil: 0.26/0.06 mg/dL

Toksoplazma IgG: negatif
Rubella IgG: pozitif
CMV IgG: pozitif
VDRL: zayıf pozitif
TPHA: pozitif
Anti HAV IgG: negatif
HBs Ag: negatif
Anti HBs: negatif
Anti HBc IgG: negatif

TİT: normal

HIV RNA: 53243 kopya/mL
CD4 sayısı: 583 (%26)

Olgu 2

- PA akciğer grafisi normal
- PPD:5 mm
- 09/01/2020: DTG+3TC başlandı
Hepatit B aşısı önerildi

TEŞEKKÜR EDERİM