

# HIV Tedavisinde Güçlü Başlangıç: Dolutegravir + Lamivudin

Moderatör

**Prof. Dr. Dilara İNAN**

*Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi*

Konuşmacılar

**Prof. Dr. Selda SAYIN KUTLU**

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi*

**Doç. Dr. Asuman İNAN**

*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi*

Aşağıdaki firmalar ile konuşma ücreti, danışmanlık ücreti, proje desteği vb. sebeplerle çıkar çatışmam bulunmaktadır:

Gilead, Abbvie, MSD, İlko, SantaFarma

Dr. Dilara İNAN, Dr. Selda SAYIN KUTLU, Dr. Asuman İNAN

# Antiretroviral Tedavinin Gelişimine Genel Bakış



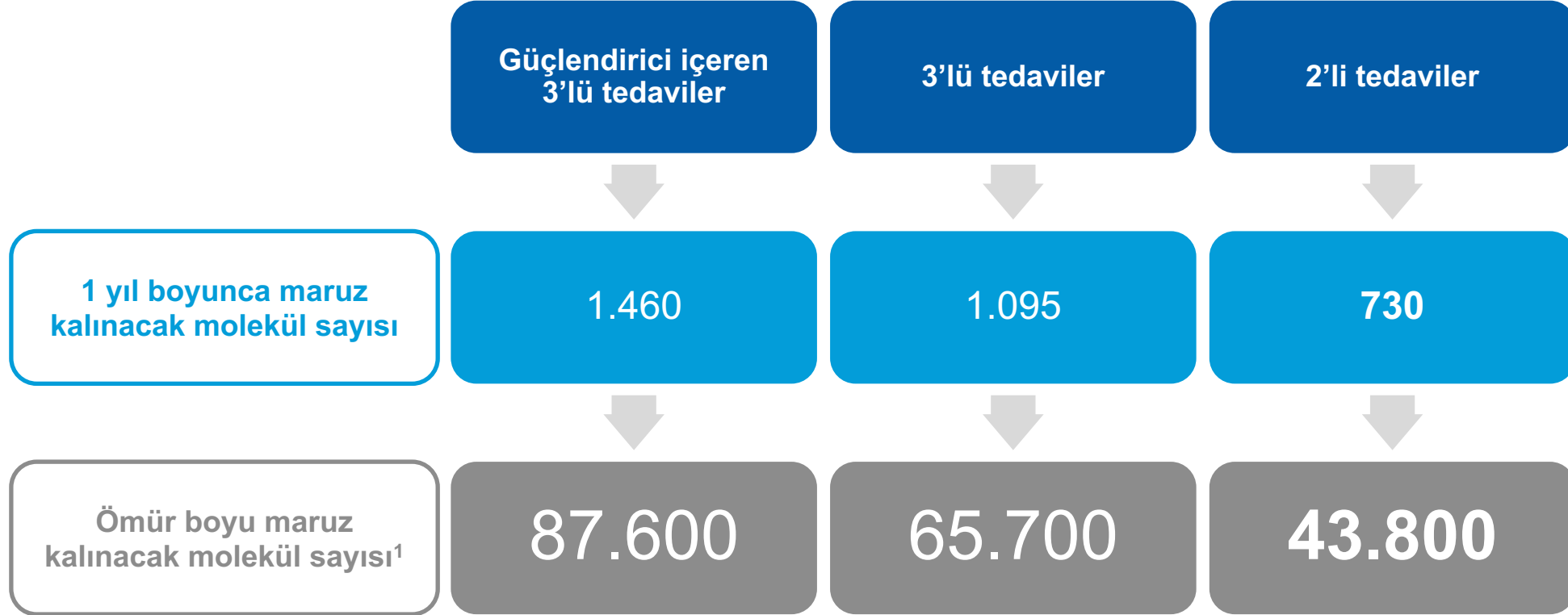
ART, antiretroviral tedavi; gPI, güçlendirilmiş proteaz inhibitörü; SDK, sabit doz kombinasyonu; kART/HAART, yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi; INI, integraz inhibitörü; NNRTI, nükleozid dışı ters transkriptaz inhibitörü; TTR, tek tablet rejimi; TAF, tenofovir alafenamid

# HIV ile Yaşayan Bireylerde Yaşam Beklentisi Normale Yaklaşıyor

**ART alan olguların yaşam beklentisi neredeyse HIV ile enfekte olmayan bireylerinkine eşdeğerdir.<sup>1</sup>**

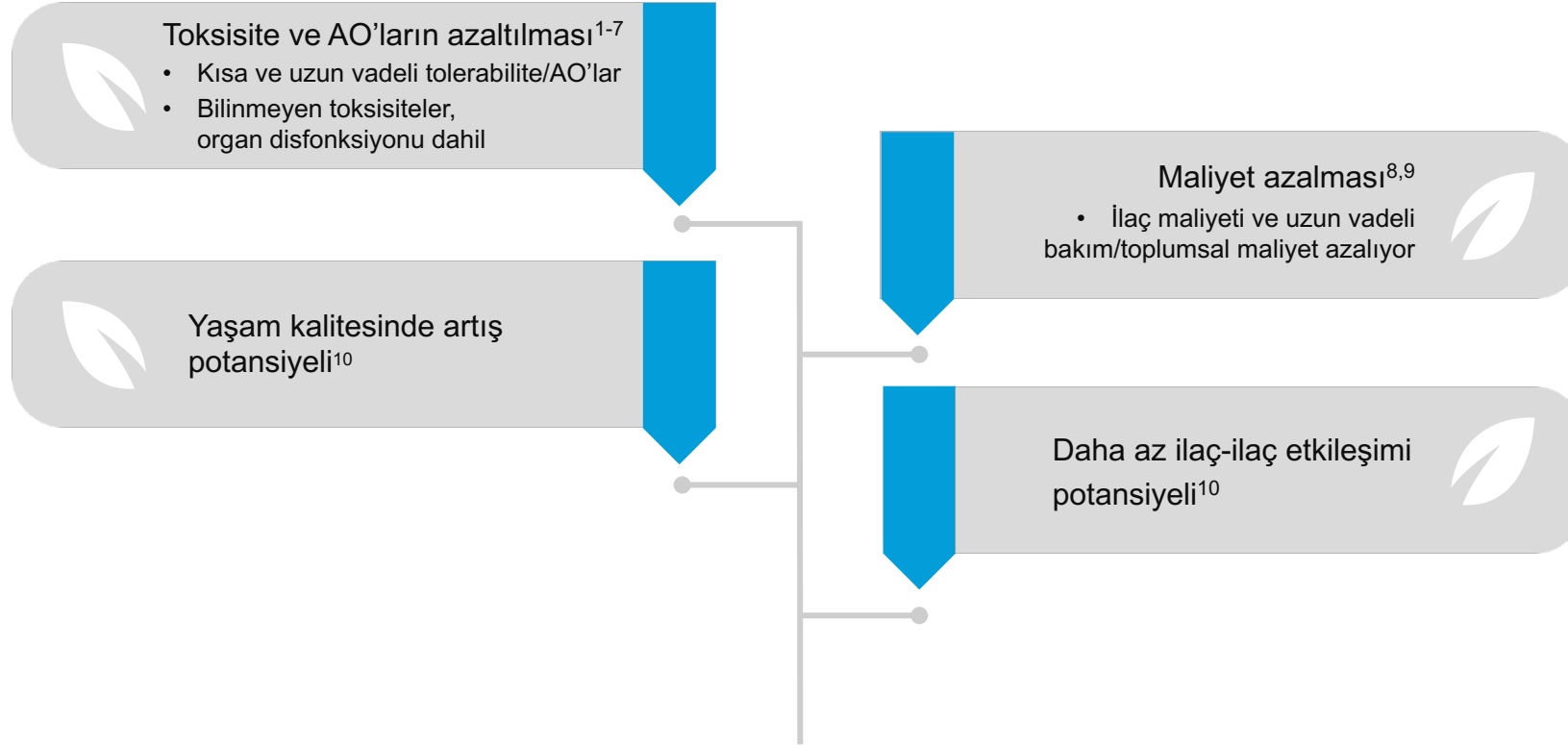
- 2012'de tahmini yaşam boyu tedavi süresi 39,1 yıl olarak belirtilmiştir.<sup>2</sup>
- Günümüzde 20 yaşında HIV ile enfekte yüksek eğitimli bir bireyin yaşam beklentisi 60 yıla ulaşmıştır (%95 GA 53.4–67.8)<sup>3</sup>
- HIV ile yaşayan bireyler on yıllarca ART kullanacaktır.

# Hastalar Eskiye Kıyasla İlaçlara On Yıllarca 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.

# ARV İlaç Maruziyetinin Azaltılmasının Birçok Potansiyel Yararı Vardır



## ARV Maruziyetinin Azaltılmasının Potansiyel Yararları

ARV, antiretroviral.

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>



Dünya genelinde yaklaşık 2400 HIV'le yaşayan bireyde yapılan bir çalışmaya göre, hastaların yüzde kaçını tedavileri etkili bir şekilde virolojik supresyon sağladığı müddetçe daha az molekülle tedavi almayı tercih ediyor?

**%73**



# Dr. Asuman İNAN

*Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji*

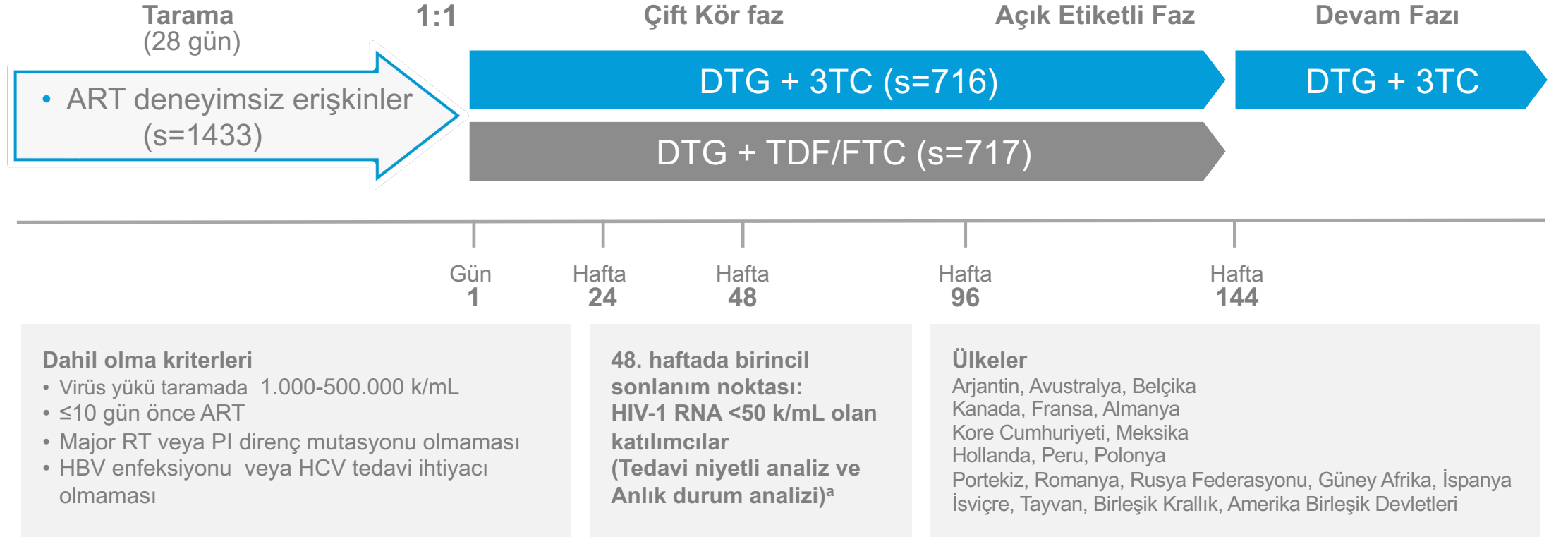
# HIV-1 enfeksiyonu olan antiretroviral tedavi almamış erişkin hastalarda dolutegravir (DTG) artı lamivudin (3TC) tedavisinin uzun süreli etkisi – GEMINI çalışmalarının 3 yıllık sonuçları

P Cahn,<sup>1</sup> J Sierra Madero,<sup>2</sup> JR Arribas,<sup>3</sup> A Antinori,<sup>4</sup> R Ortiz,<sup>5</sup> AE Clarke,<sup>6</sup> C-C Hung,<sup>7</sup> JK Rockstroh,<sup>8</sup> P-M Girard,<sup>9</sup> J Sievers,<sup>10</sup> CY Man,<sup>11</sup> R Urbaityte,<sup>12</sup> M Underwood,<sup>11</sup> KA Pappa,<sup>11</sup> KY Smith,<sup>11</sup> M Gartland,<sup>11</sup> M Aboud,<sup>10</sup> J van Wyk,<sup>10</sup> B Wynne<sup>11</sup>

<sup>1</sup>Fundación Huésped, Buenos Aires, Arjantin; <sup>2</sup>Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Mexico City, Meksika; <sup>3</sup>Hospital La Paz, Madrid, İspanya; <sup>4</sup>Istituto Nazionale per le Malattie Infettive Lazzaro Spallanzani, Rome, İtalya; <sup>5</sup>Bliss Healthcare Services, Orlando, FL, ABD; <sup>6</sup>Royal Sussex County Hospital and Brighton & Sussex Medical School, Brighton, BK; <sup>7</sup>National Taiwan University Hospital, Taipei, Tayvan; <sup>8</sup>Rheinische Friedrich-Wilhelms Universität, Bonn, Almanya; <sup>9</sup>Hôpital Saint Antoine, Paris, Fransa; <sup>10</sup>ViiV Healthcare, Brentford, BK; <sup>11</sup>ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, ABD; <sup>12</sup>GlaxoSmithKline, Stockley Park, BK

# GEMINI 1&2 Faz 3 Çalışma Tasarımı

Aynı şekilde tasarlanmış, iki adet randomize, çift kör, paralel gruplu, çok merkezli, eşdeğerlik çalışması



**Temel sınıflamalar:** plazma HIV-1 RNA ( $\leq 100.000$  ve  $> 100.000$  k/mL) ve CD4+ hücre sayısı ( $\leq 200$  ve  $> 200$  hücre/mm<sup>3</sup>).

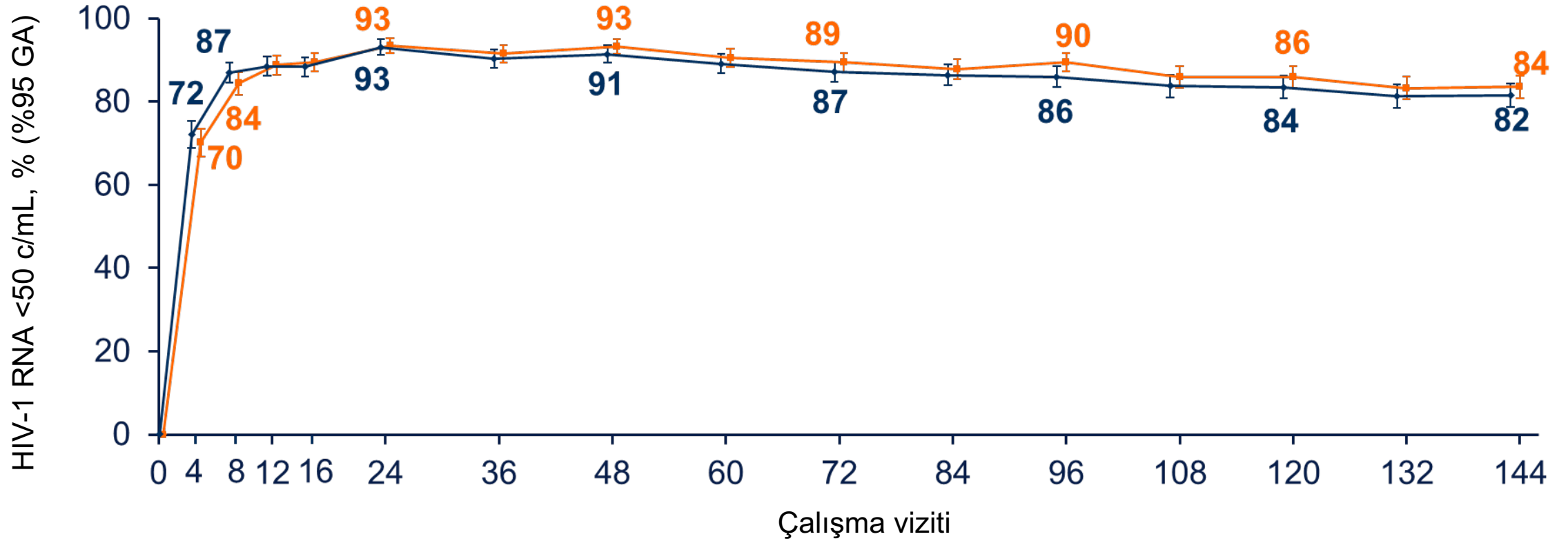
a-%10 bireysel çalışmalar için non-inferiorite marjı.

# GEMINI 1&2 Katılımcılarının Demografik ve Temel Özellikleri

Temel özellikler	DTG + 3TC (s=716)	DTG + TDF/FTC (s=717)
<b>Yaş, ortalama (aralık), yıl</b>	32 (18-72)	33 (18-70)
≥50 y, s (%)	65 (9)	80 (11)
<b>Kadın, s (%)</b>	113 (16)	98 (14)
<b>İrk, s (%)</b>		
Afro-Amerikan/Afrika kökenli	97 (14)	76 (11)
Asyalı	71 (10)	72 (10)
Beyaz	480 (67)	497 (69)
Diğer	68 (9)	72 (10)
<b>Etnik köken, s (%)</b>		
Hispanik veya Latin	215 (30)	232 (32)
Hispanik ya da Latin olmayan	501 (70)	485 (68)
<b>HIV-1 RNA, ortalama (aralık), log<sub>10</sub> k/mL</b>	4,43 (1,59-6.,27)	4,46 (2,11-6,37)
≤100.000	576 (80)	564 (79)
>100.000 <sup>a</sup>	140 (20)	153 (21)
<b>CD4+ hücre sayısı, ortalama (aralık), hücre/mm<sup>3</sup></b>	427.0 (19-1399)	438.0 (19-1497)
>200	653 (91)	662 (92)
≤200	63 (9)	55 (8)

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

# Birleşik ITT-E Popülasyonunda 144. Haftaya Kadar Göre Plazma HIV-1 RNA <50 k/mL Olan Katılımcı Oranının Anlık Durum Analizi



- 144. Haftada GEMINI-1, GEMINI-2 ve birleşik toplumunun anlık durum analizinde, HIV-1 RNA <50 k/mL açısından DTG+3TC, DTG + TDF/FTC'ye eşdeğer bulunmuştur.

# 144. Haftada Çalışma Sonuçlarının Özeti: Anlık Durum Analizi (ITT-E Popülasyonu)

Anlık durum analizi sonucu, s (%)	DTG + 3TC (N=716)	DTG + TDF/FTC (N=717)
<b>HIV-1 RNA &lt;50 c/mL</b>	<b>584 (82)</b>	<b>599 (84)</b>
<b>HIV-1 RNA ≥50 c/mL</b>	<b>23 (3)</b>	<b>21 (3)</b>
Veriler pencere içinde ve HIV-1 RNA ≥50 k/mL	4 (<1)	5 (<1)
Etkililik olmaması nedeniyle ayrılmış	10 (1)	4 (<1)
Diğer bir nedenle ayrılmış ve HIV-1 RNA ≥50 k/mL	7 (1)	11 (2)
ART değişikliği	2 (<1)	1 (<1)
<b>Virolojik veri yok</b>	<b>109 (15)</b>	<b>97 (14)</b>
İO ya da ölüm nedeniyle ayrılmış	29 (4)	32 (4)
Diğer nedenlerle çalışmadan ayrılmış <sup>a</sup>	78 (11)	64 (9)
Çalışmada, ancak pencere içinde eksik veri var	2 (<1)	1 (<1)

<sup>a</sup>144. haftada ayrılma için diğer nedenler protokol ihlali, takip sırasında kayıp, hekim kararı, katılımcının çekilmesi ve etkililik olmamasını (GEMINI-2'de her bir tedavi grubunda 1 katılımcı) kapsamaktadır.

- HIV-1 RNA ≥50 k/mL olan katılımcıların oranı düşük ve tedavi grupları arasında benzer olmuştur (her iki grupta %3).
- Başarısızlıkların çoğu virolojik olmayan nedenlere bağlı olmuştur.

# Doğrulanmış Virolojik Başarısızlık

- Doğrulanmış virolojik başarısızlık her iki çalışmada eşdeğer
  - DTG + 3TC grubunda 12 katılımcı (%2) (96. haftadan itibaren 1)
  - DTG + TDF/FTC grubunda 9 katılımcı (%1) (96. haftadan itibaren 2),
  - Bu katılımcıların hiçbirinde tedaviyle ortaya çıkan INSTI ya da NRTI direnci mutasyonları olmamıştır
- DTG + 3TC grubunda uyumsuzluk bildirilen 1 katılımcıda
  - 132. haftada M184V (HIV-1 RNA 61,927 c/mL)
  - 144. haftada bir R263R/K (HIV-1 RNA 135 c/mL)
  - DTG'ye duyarlılıkta 1.8-kat değişimi göstermiştir
  - Başlangıçta HIV-1 RNA: 93,515 c/mL; CD4+ hücre sayısı: 393 hücre/mm<sup>3</sup>
  - 144. haftadan sonra DTG + DRV/COBI'ye geçiş ve virolojik baskılanmayı geri kazanma

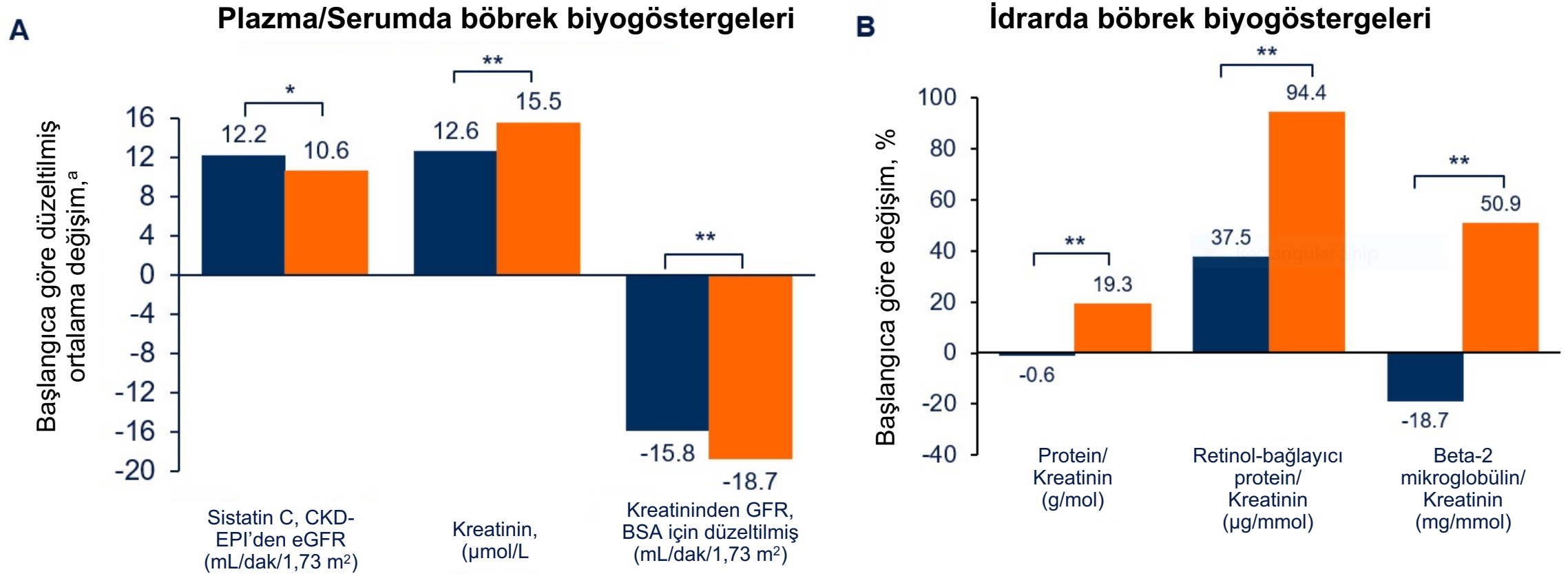
# GEMINI-1 ve GEMINI-2'de Birleşik Güvenlilik Analizi

## İstenmeyen Olayların Özeti

AE, n (%)	DTG + 3TC (N=716)	DTG + TDF/FTC (N=717)
<b>Herhangi bir İO</b>	613 (86)	625 (87)
<b>Her iki grupta katılımcıların <math>\geq</math>%10'unda oluşan İO</b>		
Diyare	99 (14)	106 (15)
Nazofarenjit	93 (13)	127 (18)
Baş ağrısı	84 (12)	91 (13)
Üst solunum yolu enfeksiyonu	84 (12)	61 (9)
Sifiliz	64 (9)	70 (10)
<b>İlaçla ilişkili istenmeyen olay (İO)</b>	146 (20)	192 (27)
2-5. dereceden herhangi bir İO	58 (8)	69 (10)
<b>Katılımcıların <math>\geq</math>%1'inde oluşan 2-5. derece İO</b>		
Baş ağrısı	8 (1)	8 (1)
<b>Çalışmadan ayrılmaya neden olan İO</b>	31 (4)	33 (5)
<b>Çalışmadan ayrılmaya neden olan ilaçla ilişkili İO</b>		
Psikiyatrik bozukluklar	11 (2)	8 (1)
Böbrek ile ilişkili	2 (<1)	12 (2)
Osteoporoz	0	2 (<1)
<b>Herhangi bir ciddi İO</b>	76 (11)	85 (12)

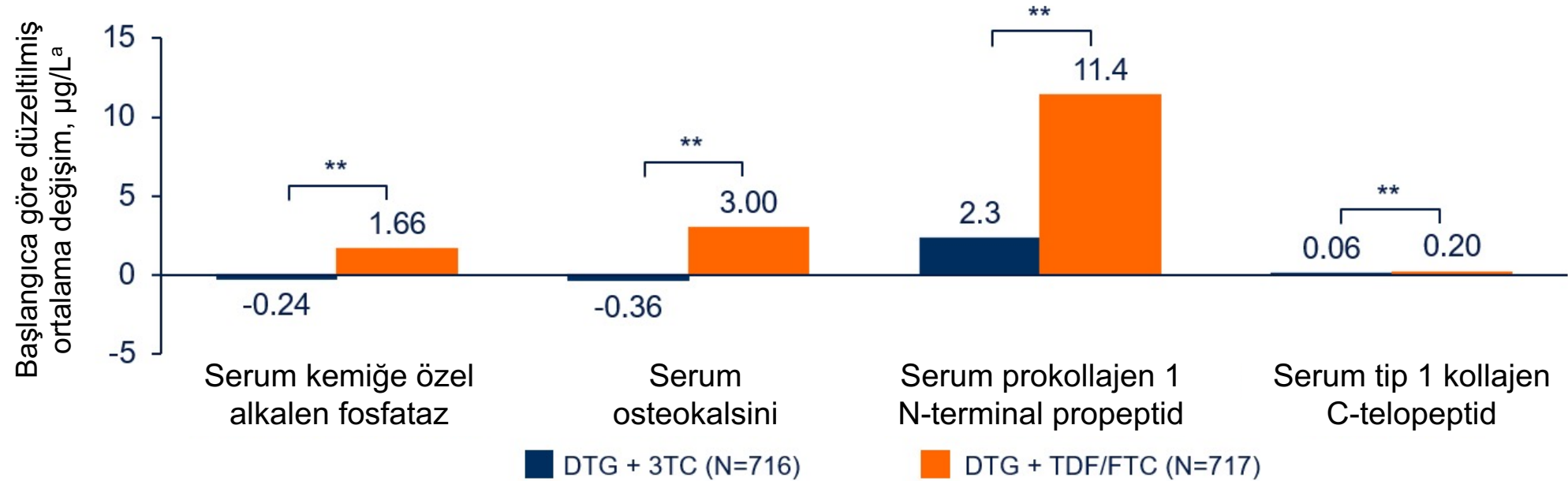


# 144. Haftada (A) Serum veya Plazmada Böbrek Biyogöstergelerinde ve (B) İdrarda Böbrek Biyogöstergelerinin Oranlarında Başlangıca Göre Düzeltilmiş Ortalama Değişim



<sup>a</sup>144. hafta analizi bir karışık-etki tekrarlanan ölçüm modelini kullanmıştır. Çalışma, tedavi, ziyaret, başlangıçta HIV-1 RNA, başlangıçta CD4+ hücre sayısı, yaş, cinsiyet, ırk, diyabet varlığı, hipertansiyon varlığı, başlangıçta biyobelirteç değeri, tedavi-ziyaret etkileşimi ve başlangıç biyogösterge değeri-ziyaret etkileşimi için düzeltilmiş başlangıca göre ortalama değişim. <sup>b</sup>Başlangıç ve 144. Hafta için geometrik ortalama oranlarından hesaplanmıştır. Log<sub>e</sub>-transforme başlangıç biyogöstergeleri için düzeltme hariç plazma/serum göstergeleri ile aynı modele dayanmaktadır. \*P<0.01. \*\*P<0.001.

# 144. Haftada Serum Kemik Dönüşümü Biyogöstergelerinde Başlangıca Göre Düzeltilmiş Ortalama Değişim



- **Başlangıca göre kemik dönüşümü göstergelerindeki artış DTG + TDF/FTC'ye kıyasla DTG + 3TC ile daha az olmuştur.**
- **144. haftaya kadar lipit parametrelerindeki değişim genellikle DTG + TDF/FTC lehine olmuştur**
  - DTG + TDF/FTC grubuna karşı DTG + 3TC grubunda başlangıca göre 144. haftada düzeltilmiş ortalama değişim: total kolesterol, -0.,027 mmol/L'ye karşı 0,365 mmol/L,  $P<0,001$ ; HDL-C, 0,095 mmol/L'ye karşı 0,180 mmol/L,  $P<0,001$ ; LDL-C, -0,095 mmol/L'ye karşı 0,158 mmol/L,  $P<0,001$ ; trigliseritler, -0,079 mmol/L'ye karşı 0,100 mmol/L,  $P=0,002$ ; TC/HDL-C oranı, -0,377'ye karşı -0,237,  $P=0,008$

<sup>a</sup>144. hafta analizi bir karışık-etki tekrarlanan ölçüm modelini kullanmıştır. Çalışma, tedavi, ziyaret, başlangıçta HIV-1 RNA, başlangıçta CD4+ hücre sayısı, yaş, cinsiyet, ırk, BMI, sigara içme durumu, güncel D vitamini kullanımı, başlangıçta biyobelirteç değeri, tedavi-ziyaret etkileşimi ve başlangıç biyobelirteç değeri-ziyaret etkileşimi için düzeltilmiş başlangıca göre ortalama değişim.  $**P<0.001$ .

# GEMINI 1 & 2 Özet

- DTG + 3TC, ART deneyimsiz erişkinlerde DTG + TDF/FTC karşısında eşdeğer
- 144 hafta boyunca virolojik başarısızlık oranları düşük
  - Dirence karşı yüksek bariyer
- Genel güvenlilik ve tolere edilebilirlik gruplar arasında benzer
- DTG + 3TC ile ilaçla ilişkili İO gelişme riski DTG + TDF/FTC'den düşük
- Böbrek ve kemik biyogöstergeleri genellikle DTG + 3TC lehine

**Bu sonuçlar, DTG + 3TC'nin uzun süreli etkinliğini, tolere edilebilirliğini ve dirence karşı yüksek bariyerini doğrulamakta ve DTG + 3TC rejiminin ilk basamak ART olarak uygun olduğu görüşünü desteklemektedir.**

# Vaka 1

- BT, 1983 doğumlu, erkek
- Üniversite mezunu, inşaat mühendisi
- ESE, KAH şüphesi ile planlanan angiografi öncesi istenen tetkiklerde saptanmış,

## Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, şuur açık, oryante ve koopere
- Vücut ısısı: 36.9 °C
- Nabız: 82/dk, ritmik
- Solunum sayısı: 20/dk, düzenli
- Kan basıncı: 140/90 mm Hg

Özgeçmiş:KAH

Soygeçmiş: Anne DM, KAH

Baba: HT

# Laboratuvar tetkikleri

BK	CRP	ESR	Plt	AKŞ	BUN	Kre	ALT	AST	T.prot.	Alb
5200	<0.2	11	125 000	200	11	1.82	19	14	7.2	3.9

Kolesterol	LDL	HDL	Trigliserid	Dvit
200	150	36	170	18

HbsAg	Anti-Hbc IgG	Anti-HBs	Anti-HAV IgG	Anti-HCV	Toxo-IgG	CMV - IgG	TPHA	RPR
(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(+)	1/2(+)

**PPD**  
0 mm

# Vaka 1

- CD4 sayısı: 154/mm<sup>3</sup>, %23
- HIV RNA: 82 637 kopya/ml
- Direnç testi: Major ilaç gruplarına direnç saptanmadı
- HLA-B 5701: ?

**ART**





D. Yagci Caglayik<sup>1</sup>, D. Gokengin<sup>2</sup>, A. Inan<sup>3</sup>, H. Ozkan Ozdemir<sup>4</sup>, D. Inan<sup>5</sup>, A. Akbulut<sup>6</sup>, V. Korten<sup>1</sup>, HIV-TR Cohort

<sup>1</sup>Marmara University, Pendik Training and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Istanbul, Turkey,

<sup>2</sup>Ege University, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey, <sup>3</sup>Saglik Bilimleri University, Haydarpasa Training

and Research Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, ISTANBUL, Turkey, <sup>4</sup>Bozyaka Training and Research

Hospital, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Izmir, Turkey, <sup>5</sup>Akdeniz University, Infectious Diseases and Clinical

Microbiology, Antalya, Turkey, <sup>6</sup>First University, Infectious Diseases and Clinical Microbiology, Elazig, Turkey

**Objectives:** Several studies suggested dolutegravir (DTG) monotherapy or once-daily DTG-lamivudine (3TC) combination may be an attractive switch regimen in virologically suppressed patients, but data are still limited. This study reports our experience on DTG-3TC as a dual therapy switch regimen in a real-life setting.

**Methods:** HIV-1 infected patients receiving DTG-3TC for at least 3 months were systematically identified in the HIV-TR Cohort. Antiretroviral therapy (ART)-naïve patients were excluded. Virologic and immunologic parameters, reasons for switch, duration of HIV infection, available drug resistance results, ART regimens used and duration of suppression before switch were recorded. The primary outcome was the proportion of patients who maintained virologic suppression (HIV-RNA < 50 copies/mL) at the last follow-up visit. Adverse events were recorded.

**Results:** A total of 32 patients were included from 6 centers. Table 1 shows baseline characteristics of the patients. Twenty-nine patients were virologically suppressed before switch, three patients had HIV-RNA levels 21503, 656 and 59 copies/mL. No patient experienced virologic failure with prior regimens. CD4 T cell counts were > 200 cells/mm<sup>3</sup> in all patients, except one (90 cells/mm<sup>3</sup>) before switch. Reasons for switch to DTG-3TC were: documented renal toxicity or impaired renal function (20), hyperlipidemia (6), adverse events (diarrhea=1, lipodystrophy=1), prevention of potential toxicities (n=3), and regimen simplification (n=4). No patient experienced serious adverse events, AIDS-related events, or died during the follow-up period. Moderate elevation of liver enzymes was observed in a patient with chronic hepatitis B not leading to discontinuation of the regimen.



# Vaka 1

- Hastaya DTG + 3TC başlandı

	HIVRNA	CD4	AKŞ	S.Krea	GFR	T.KoI	LDL	HDL
Başvuru	32700	851	200	1.8	45	221	130	33
<b>DTG + 3TC 5.yıl</b>	<b>Negatif</b>	<b>1122</b>	127	1.4	61	172	112	48

## Vaka 2

- OK, 1990 doğumlu, erkek
- Üniversite mezunu, bilgisayar mühendisi
- Kendi isteğiyle tetkik yapılırken saptanmış (kız arkadaşı laboratuvar teknisyeni)

### Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, şuur açık, oryante ve koopere
- Vücut ısısı: 36.9 °C
- Nabız: 80/dk, ritmik
- Solunum sayısı: 20/dk, düzenli
- Kan basıncı: 120/70 mm Hg

Özgeçmiş: Özellik ø

Soygeçmiş: Özellik ø

# Laboratuvar tetkikleri

BK	CRP	ESR	Plt	AKŞ	BUN	Kre	ALT	AST	T.prot.	Alb
7550	<0.2	8	225000	96	11	0,96	19	18	7.2	3.9

Kolesterol	LDL	HDL	Trigliserid	Dvit
122	58	32	159	74.1

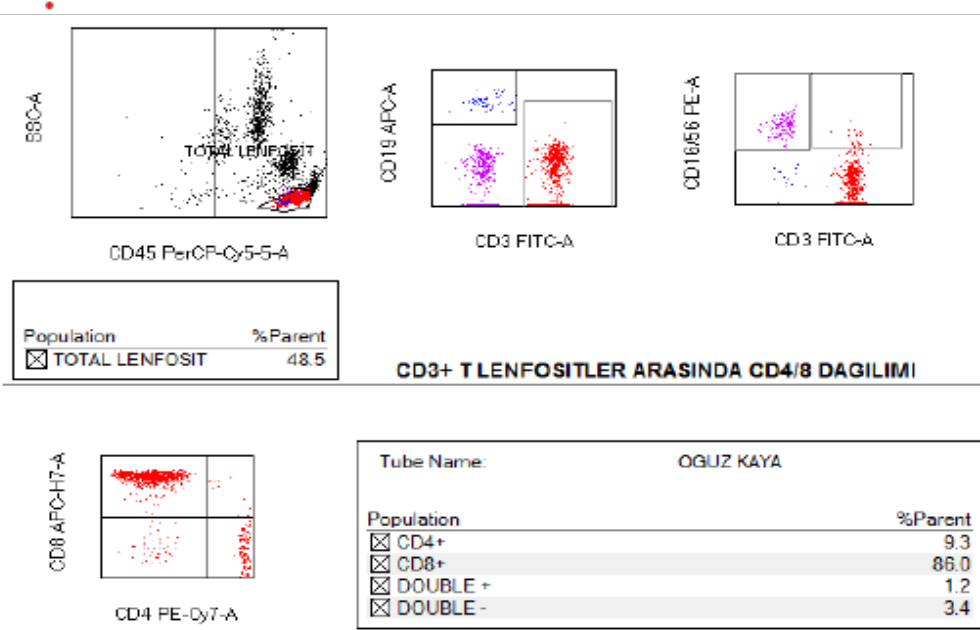
HbsAg	Anti-Hbc IgG	Anti-HBs	Anti-HAV IgG	Anti-HCV	Toxo-IgG	CMV - IgG	TPHA	RPR
(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)	(-)	(-)

**PPD**  
0 mm

# Vaka 2

- CD4 sayısı: 359/mm<sup>3</sup>, %18
- HIV RNA: 55.000.000 kopya/mL
- Hasta ilaç kullanmaktan, yan etkilerinden çok korkuyor

- Direnç testi: Major ilaç gruplarına direnç saptanmadı



Population	Per...	%Gra...
<input checked="" type="checkbox"/> CD3+ T LENFOSITLER	83.2	###
<input checked="" type="checkbox"/> CD4+	###	18
<input checked="" type="checkbox"/> CD8+	###	71.6
<input checked="" type="checkbox"/> DOUBLE +	###	1.0
<input checked="" type="checkbox"/> DOUBLE -	###	2.9
<input checked="" type="checkbox"/> CD3+CD16/56+ NKT LENFOSITLER	3.2	###
<input checked="" type="checkbox"/> CD19+ B LENFOSITLER	2.0	###
<input checked="" type="checkbox"/> NK HUCRELERI	14.1	###

# Vaka 2

- Direnç testinde major ilaç gruplarına direnç saptanmadı

NRTI Resistance Mutations: None  
NNRTI Resistance Mutations: None  
Other Mutations: E6D, V35T, T39TA, V60I, S68G, D123E, K166R, D177E, I178M, R211K

Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors		Non-nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors	
abacavir (ABC)	Susceptible	doravirine (DOR)	Susceptible
zidovudine (AZT)	Susceptible	efavirenz (EFV)	Susceptible
stavudine (D4T)	Susceptible	etravirine (ETR)	Susceptible
didanosine (DDI)	Susceptible	nevirapine (NVP)	Susceptible
emtricitabine (FTC)	Susceptible	rilpivirine (RPV)	Susceptible
lamivudine (3TC)	Susceptible		
tenofovir (TDF)	Susceptible		

#### RT comments

##### Other

- S68G is a polymorphic mutation that is often selected in combination with K65R. It partially restores the replication defect

PI Major Resistance Mutations: None  
PI Accessory Resistance Mutations: None  
Other Mutations: I15V, E35D, M36I

Protease Inhibitors	
atazanavir/r (ATV/r)	Susceptible
darunavir/r (DRV/r)	Susceptible
fosamprenavir/r (FPV/r)	Susceptible
indinavir/r (IDV/r)	Susceptible
lopinavir/r (LPV/r)	Susceptible
nelfinavir (NFV)	Susceptible
saquinavir/r (SQV/r)	Susceptible
tipranavir/r (TPV/r)	Susceptible

#### PR comments

##### Other

- T74S is a PI-selected accessory mutation that is p

#### Mutation scoring: RT

HIVDB 9.0 (2021-02-22)

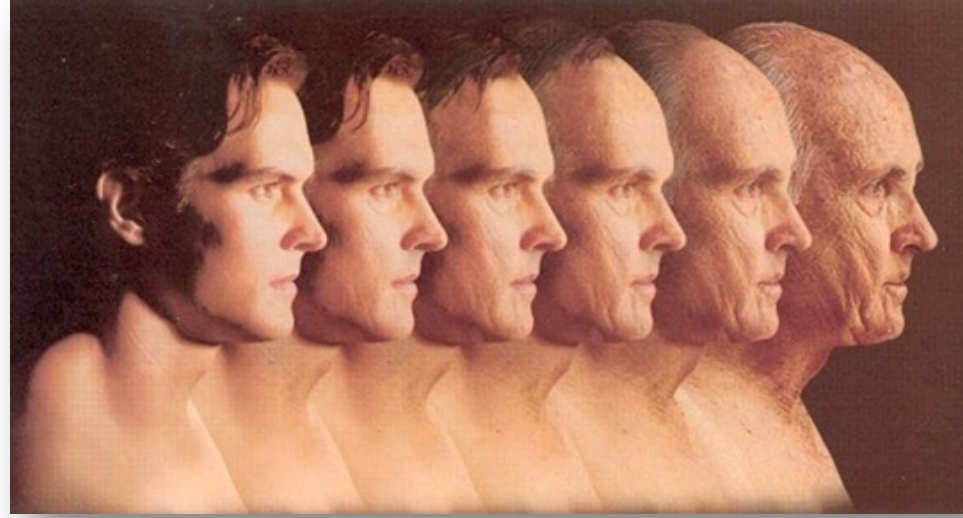
NRTI	ABC	AZT	D4T	DDI	FTC	3TC	TDF
Total	0	0	0	0	0	0	0

NNRTI	DOR	EFV	ETR	NVP	RPV
Total	0	0	0	0	0

PI	ATV/r	DRV/r	FPV/r	IDV/r	LPV/r	NFV	SQV/r	TPV/r
Total	0	0	0	0	0	0	0	0

**ART**





Yaşam süresi

Komorbiditeler

It is estimated that by the year 2030, 73% of HIV-infected individuals will be  $\geq 50$  years of age, and 78% of individuals living

*Circulation 2018;138:1113-15*

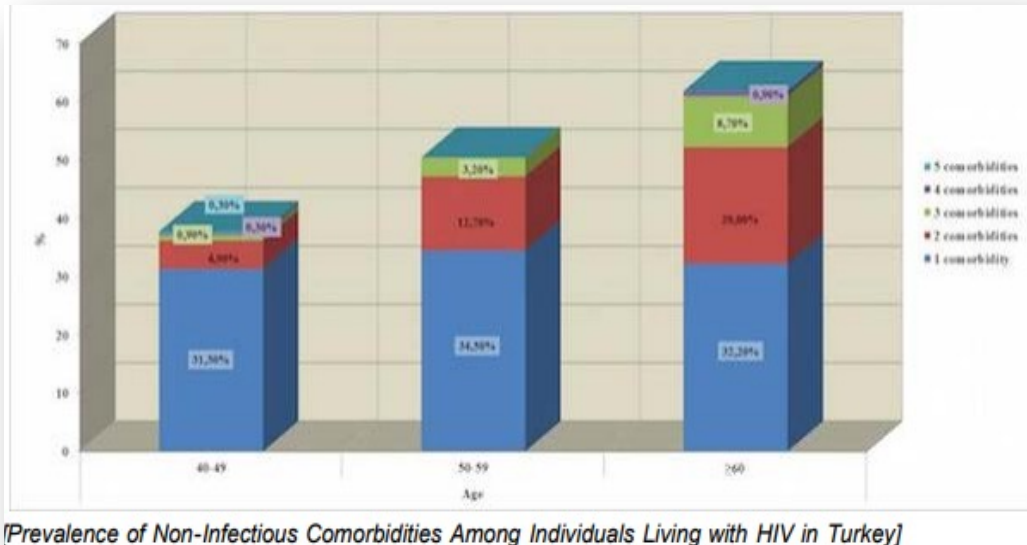
+ yeni komorbiditeler , + yeni ilaçlar

# PE11/19 - Prevalence of Age-associated Non-infectious Comorbidities among HIV-infected Patients in Turkey

V. Korten<sup>1</sup>, T. Yıldırım<sup>2</sup>, D. Gökengin<sup>3</sup>, S. Gencer<sup>4</sup>, M. Fincanci<sup>5</sup>, A. Çağatay<sup>6</sup>, N. Ceran<sup>7</sup>, A. Inan<sup>7</sup>, G. Mermut<sup>3</sup>, D. Yağci Çağlayık<sup>1</sup>, G. Eren<sup>5</sup>, F. Şimşek<sup>2</sup>, HIV-TR Cohort



- Çok merkezli kesitsel çalışma, Nisan 2015, Nisan 2017,
- 7 merkez, >40 yaş, 662 hasta, %83.5 erkek, ortalama yaş 50
- Ortalama CD4 : 274 h/μl
- %98.3'ü ART alıyor, ortalama ART alım süresi 42 ay (IQR: 7.8)



[Prevalence of Non-Infectious Comorbidities Among Individuals Living with HIV in Turkey]

- Sigara %44.9
- Fazla kilo %42.3, obezite %13,6
- Hiperlipidemi %22,4
- Hipertansiyon %16,5
- Diabetes mellitus %9.1
- Hastaların %46.2'sinde en az 1 komorbidite
- %13,6 'sında  $\geq 2$  komorbidite



## Vaka 2

- Hastaya DTG + 3TC başlandı

	HIVRNA k/ml	CD4 h/ml
Başvuru	55.549.410	359

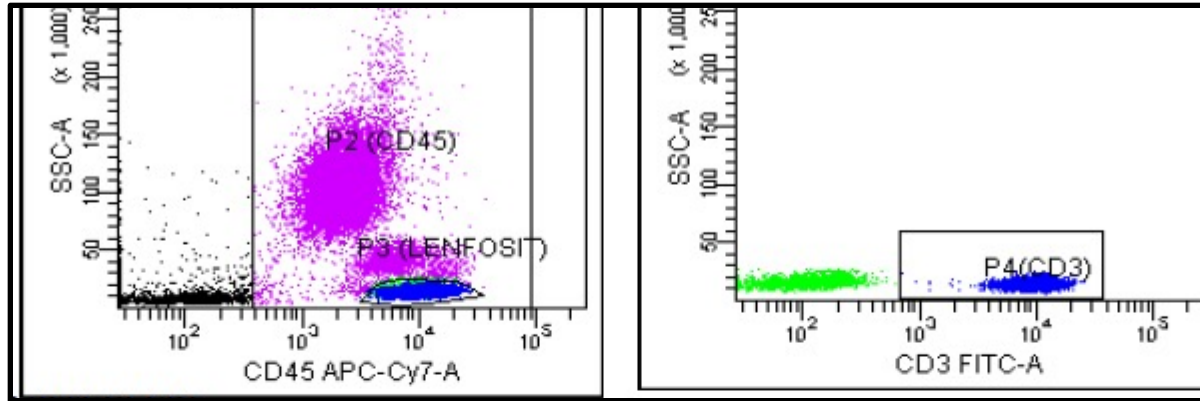
## Vaka 2

- Hastaya DTG + 3TC başlandı

	HIVRNA k/ml	CD4 h/ml
Başvuru	55.549.410	359
<b>DTG + 3TC 1.ay</b>	4.133	485
<b>DTG + 3TC 2.ay</b>	713	500
<b>DTG + 3TC 4.ay</b>	611	501
<b>DTG + 3TC</b>	<50	

# Vaka 3

- ST,1982, E, tarama sırasında pozitiflik saptanmış, hastane personeli
- Baba DM, Annede KAH
- HIV-RNA: 32.700 k/ml, CD4 T lenfosit: 851 h/mm<sup>3</sup>



YÜZEY BELİRTECİ	SONUÇ (% Lenfosit Kapısı)
CD3+ (T LENFOSİT)	64.6
CD19+ (B LENFOSİT)	8.6
CD16/56+ (NK HUCRESİ)	25.6
CD3+/CD4+ (YARDIMCI T LENFOSİT)	35.8
CD3+/CD8+ (SİTOKSİK T LENFOSİT)	28.0
CD4+/CD8+ LENFOSİTLERİN ORANI	1.28
CD4 ABSOLUT SAYISI (/μL)	1122

## Vaka 3

- ST,1982, E, tarama sırasında pozitiflik saptanmış, hastane personeli
- Baba DM, Annede KAH, HT, KRY
- HIVRNA: 32.700 k/mL, CD4 T lenfosit: 851h/mm<sup>3</sup>
- 1 yıl önce TDF/FTC + DTG başlanmıştır
- Bize başvurduğunda HIVRNA: negatif, CD4: 920 h/ml, VKİ: 30.3
- Hastaya yaşam değişikliği önerileri ile birlikte
- Tedavi basitleştirme önerildi

	HIVRNA	CD4 k/ml	CD4 %
Başvuru	32700	851	28.0
TDF/FTC + DTG 1.yıl	Negatif	894	30.2
<b>DTG + 3TC 1.yıl</b>	<b>Negatif</b>	<b>1122</b>	<b>35.8</b>

- AD, 19 yaş, E, MSM
- Öğrenci

	HIVRNA	CD4
Başvuru (2020)	32 428	786
DTG + 3TC 1.ay	656	-
<b>DTG + 3TC 1.yıl</b>	<b>Negatif</b>	<b>825</b>
<b>DTG + 3TC 18. ay</b>	<b>Negatif</b>	

- SÖ, 23 yaş, E,
- İnşaat mühendisi

	HIVRNA	CD4
Başvuru (2020)	129 195	445
DTG + 3TC 1.ay	Eksik numune	-
DTG + 3TC 2.ay	Negatif	455
<b>DTG + 3TC 1.yıl</b>	<b>Negatif</b>	<b>480</b>

- CG, 54 yaş, E, MSM, işçi,
- Sifiliz, kolesterol yüksekliği, kreatinin yüksekliği

	HIVRNA	CD4
Başvuru (2021)	94 616	594
DTG + 3TC 1.yıl	Negatif	1212

Population	Par...	%Gro...
CD3+ T LENFOSİTLER	78.2	####
<input checked="" type="checkbox"/> CD4+	####	39.9
<input checked="" type="checkbox"/> CD8+	####	33.7
<input checked="" type="checkbox"/> DOUBLE +	####	1.1



Dünya genelinde yaklaşık 2400 HIV'le yaşayan bireyde yapılan bir çalışmaya göre, bu bireylerin yüzde kaçı yaşlandıkça daha fazla ilaç kullanmaktan endişe ediyor?

**%57**

# Dr. Selda SAYIN KUTLU

*Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD*



# Virolojik baskılanma



HIV RNA < 50 k/ml en az 6 ay süre

*"Viremisi baskılanmış hastanın iyi adapte olduğu ve mevcut rejimi tolere ettiği varsayılmamalıdır"*

*Antiretroviral tedavi (ART) optimizasyonun temel ilkesi, gelecekteki tedavi seçeneklerini tehlikeye atmadan virolojik baskılamayı sürdürmektir.*

# Virolojik baskılanmış hastada tedavi değişimi neden yapılır?

- Tanımlanmış bir veya birden fazla antiretroviral ilaca bağlı gelişen **yan etki** olması
  - ✓ Lipoatrofi (d4T, AZT)
  - ✓ Merkezi sinir sistemi yan etkileri (EFV)
  - ✓ Diyare (PI / r)
  - ✓ Sarılık (ATV)
- **Uzun süreli toksisitenin önlenmesi**
  - ✓ D4t (stavudin) veya AZT (zidovudin) alan kişilerde lipoatrofi önleme
- **Tolere edilebilirliğin artırılması**
- **Ciddi ilaç-ilaç etkileşimi durumunda**
- **Yiyecek veya sıvı gereksinimlerini ortadan kaldırılması**

# Virolojik baskılanmış hastada tedavi değişimi neden yapılır?

- **Gebelik planlanması veya gebelik durumu**
- Kullanılan ilacın **yaşlılık ve komorbidite** üzerine olumsuz etkileri
  - ✓ KVH riski, metabolik parametreler, vb.
- **Tedaviyi sadeleştirme**; tablet sayısını azaltmak, gıda kısıtlamasını düzenlemek, uyumun artırılması
- **Maliyetin azaltılması**
- **HBV'den koruma**
- **Rejimin güçlendirilmesi**
- **Hap kullanma bıkkınlığını gidermek veya günlük ağızdan alınan ilaçların alınmasıyla ilişkili olası damgalanmayı azaltmak için uzun etkili enjekte edilebilir bir rejime geçilmesi**

# Virolojik olarak baskılanmış hastalarda tedavi değiştirirken dikkat edilmesi gereken durumlar

## İlaç direnci:

- Olası virolojik yetmezlik için ART geçmişini incelenmesi
- Direnç geliştirme potansiyeli olan önceki rejimlerdeki viremi dönemlerinin gözden geçirilmesi
- Mevcut tüm direnç testi sonuçlarının incelenmesi
- Daha önceki direnç belirsizse, yeni rejimin dirençli virüsün baskılanmasını sürdürmesi muhtemelse geçiş düşünülmesi
- Sınıf içi geçişler, o sınıftaki ilaçlara direnç yoksa genellikle virolojik baskılama devam eder.
- Tam tedavi/direnç geçmişi bilinmiyorsa, güçlendirilmiş PI'den başka bir sınıfa geçerken dikkatli olunması
- $\geq 1$  sınıfa direnç varsa geçiş yaparken bir uzmana danışılması

## Güvenlik:

- Tolerans sorunları için ART geçmişini gözden geçirilmesi
- İlaç-ilaç etkileşimleri
- Yan etkileri ve yiyecek gereksinimi

## Komorbidite:

- HBV koinfeksiyonu
- Kardiyovasküler hastalık veya riski
- Renal hastalık
- Kemik mineral dansitesi
- Gebelik
- Diğer koinfeksiyonlar

# Üçlü rejimden ikili rejime geçerken

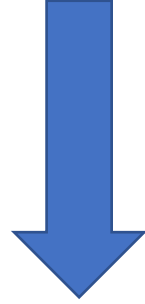
---

- **HBV ko-enfeksiyonu olmamalı**
- Rejimi oluşturan bileşenlere veya rejimi oluşturan bileşen sınıflarına **aktarılmış/kazanılmış direnç olmamalı**
- **Nihai rejimin genetik bariyeri >2 hatta >3 olmalı; bu nedenle darunavir/r veya dolutegravirin, ikili rejimlerin omurgası olması tercih edilir.**
- Değişiklik kararından önce klinik virolog veya bu alanda uzman bir enfeksiyon hastalıkları hekimine danışılması önerilir.

# Neden ikili tedavi?

---

**HIV ile birlikte yaşayan bireylerin yaşam ömürlerinin uzaması**



**Yařlanma ve komorbidite**

# Yaşlılarda –ART kullanımı

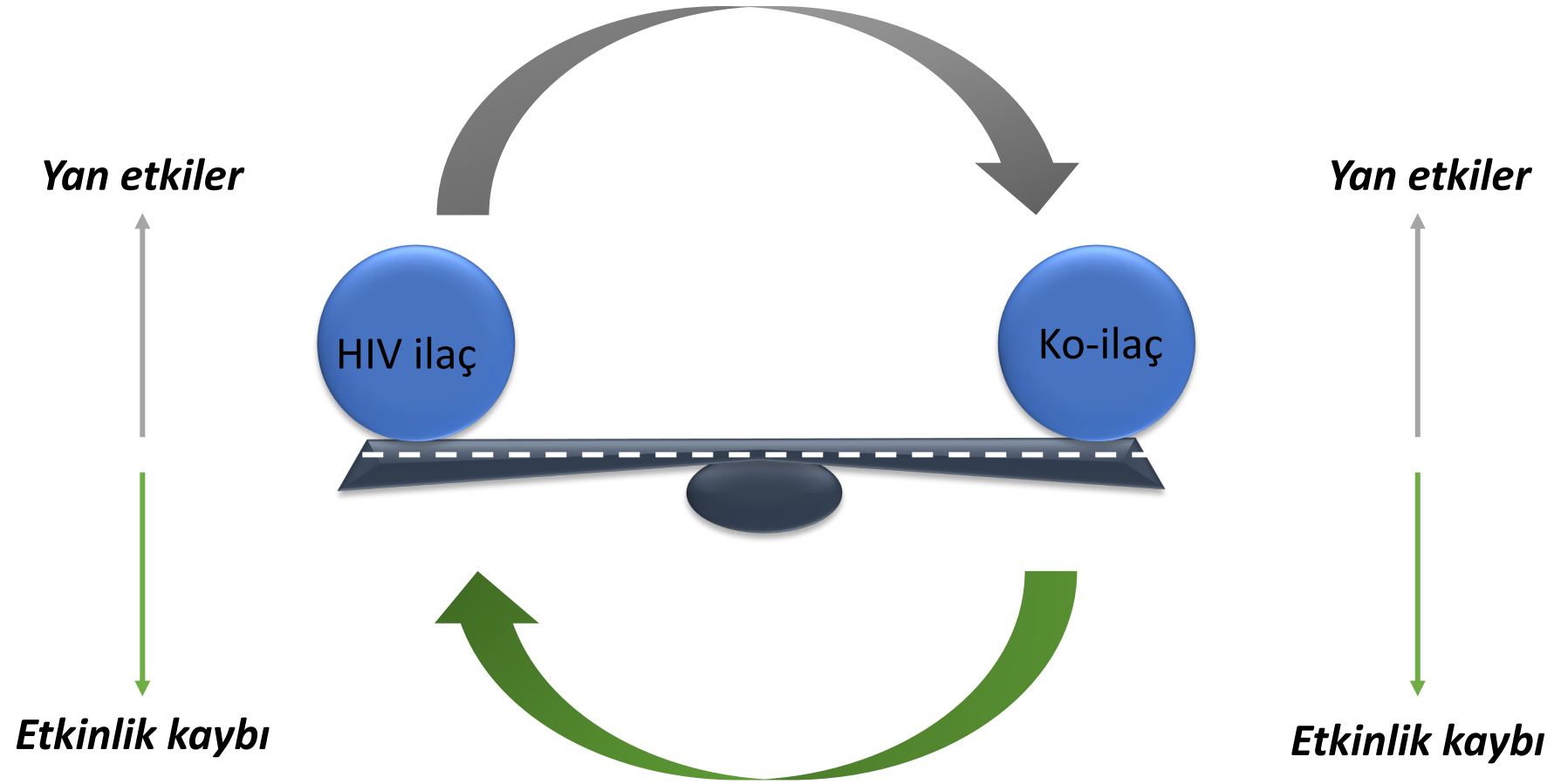


## İlaç yükünü azaltmak

AIDS dışı kronik hastalıklar artar

- Kardiyovasküler hastalık
- İnme
- Osteoporoz
- DM
- Renal hastalık
- Nörolojik komplikasyonlar
- Kanserler

# Komorbidite tedavileri ilaç etkileşim riskini artırıyor





# Bazı ART'lerin toksisite profili komorbiditeleri olumsuz etkileyebilir

Sınıf	İlaç	Bazı yan etkileri
	ABC	İskemik kalp hastalığı, HLA-B*5701 (+) Hipersensitivite reaksiyonu
NRTI	3TC/FTC	3TC önemli yan etkisi yok. FTC: Hiperpigmentasyon
	TDF	↓ KMD, osteomalazi, ↑ fraktür riski, ↓ eGFR, Fanconi sendromu, hepatit
	TAF	Kilo alımı
NNRTI	EFV	Depresyon, uyku bozuklukları, baş ağrısı, intihar düşüncesi, dislipidemi, QT uzaması, ↓ plazma 25(OH) vitamin D, jinekomasti, hepatit
	RPV	Depresyon, uyku bozuklukları, baş ağrısı, ↓ eGFR, QT uzaması
	ATV	↓ eGFR, nefrolitiasis, indirekt hiperbilirubinemi, sarılık, deri döküntüsü, ishal, dislipidemi
PI	DRV	İskemik kalp hastalığı, nefrolitiasis, dislipidemi, döküntü
	LPV	İskemik kalp hastalığı, ↓ eGFR
Boost*	RTV/COBI	Bulantı, diyare, dislipidemi, ↓ eGFR

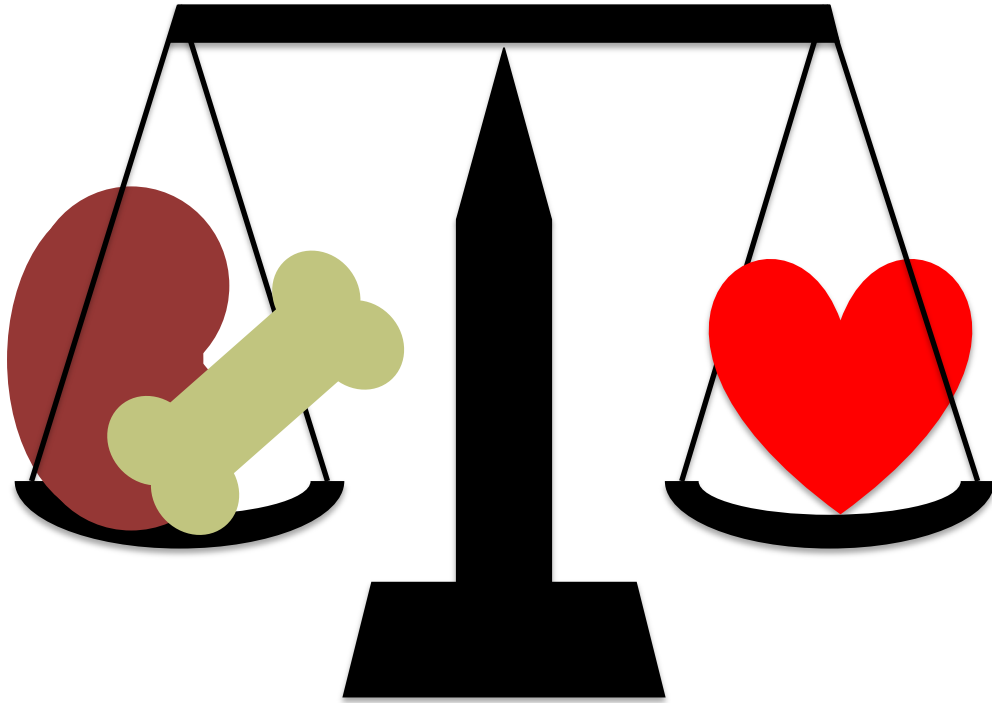
\*: Renal glomerüler fonksiyonunu azaltmadan kreatinin tübüler sekresyonunu bloke edebilir. Bazı hastalarda, serum kreatininde küçük bir artışa (eGFR'de azalmaya) yol açabilir.

# INSTI yan etkileri

Sınıf	İlaç	Yan etkileri
INSTI*	RAL	Kusma, miyopati, rabdomiyoliz, uyku bozuklukları, başağrısı, sistemik hipersensitivite sendromu (nadir), <b>kilo alımı</b>
	DTG	Döküntü, kusma, ↓ <b>eGFR</b> , uyku bozuklukları, başağrısı, sistemik hipersensitivite sendromu (<%1), <b>kilo alımı</b>
	EVG/c	<b>Kusma</b> , ishal, ↓ <b>eGFR</b> , uyku bozuklukları, başağrısı, dislipidemi, kilo alımı
	BIC	Uyku bozuklukları, başağrısı, ↓ <b>eGFR</b> , <b>kilo alımı</b>
	CAB	İnjesiyon bölgesi reaksiyonları, uyku bozuklukları, başağrısı, pireksi

\*: Renal glomerüler fonksiyonunu azaltmadan kreatinin tübüler sekresyonunu bloke edebilir. Bazı hastalarda, serum kreatininde küçük bir artışa (eGFR'de azalmaya) yol açabilir.

# Klasik ART ilişkili yan etkileri azaltmak için stratejiler



- **KVS hastalık riskini** artırabilecek ilaçlardan kaçınılması (örneğin, güçlendirilmiş PI'leri, ABC)
- **Böbrek / kemik** sonuçlarını iyileştirmek için TDF'nin değiştirilmesi veya kesilmesi
- **ART maruziyetini azaltılması** (3 ilaç yerine 2 ilaç kullanılması)
- Uzun vadeli daha az toksisiteye sahip **yeni ilaçların** geliştirilmesi

# AÇ, 42 yaşında, erkek, esnaf, evli

**18. 01. 2013**

- Ateş, kilo kaybı ve öksürük şikayeti ile başvurduğu poliklinikte Anti HIV testi (+)
- Korunmasız cinsel temas

- Sigara 60 paket/yıl (bırakmış), alkol kullanımı yok.
- DAD risk skoru (5 yıllık): 9
- VKİ: 30
- Soy Geçmişi: Baba akciğer kanseri

**Pnömoni + yaygın lenfadenopati + orofarengeal kandidoz**

- Balgam ve BAL tüberküloz kültürü: Üreme yok
- Lenf bezi biyopsisi: Malignite veya tüberküloz bulgusu yoktu

# Laboratuvar Sonuçları

Tarih	Kreatinin mg/dL	eGFR ml/dk	Proteinüri	AKŞ	T. kolesterol	LDL	HDL	Trigliserid
18.01.2013	0,91		Eser	98	119	62	17	201
19.08.2013	0,93		++ MA#: 1773 mg/L	81	212	107	40	324
17.02.2014*	0,92	88	++ MA#: 596 mg/L 24h": 4192mg/d	90	204	115	40	247

#: İdrarda mikroalbuminüri

": 24 saatlik idrarda protein

\*: Anjiyotensin II antagonisti (losartan) başlandı.

Böbrek biyopsisi (07.03.2014): Fokal segmental glomerüloskleroz

# Laboratuvar Sonuçları

Tarih	Kreatinin mg/dL	eGFR ml/dk	Proteinüri mg/dL	AKŞ	T. kolesterol	LDL	HDL	Trigliserid
01.09.2015	1,21		24h: 1115 mg/d	98	176	86	39	254
04.03.2016	1,03	89	24h: 1728 mg/d	84	178	79	39	301
24.02.2017	1,38	60	24h: 653 mg/d	87	173	86	34	263
17.08.2018"	1,73	46	24h: 623 mg/d	80	129	62	34	165
20.11.2019"	1,47		24h: 1222 mg/d	109				
05.03.2020	1,51	53 24h 63	24h: 610 mg/d	105	163	85	36	210
23.09.2021	1,51	53		81	148	78	35	177
05.05.2022	1,34	61 24h 81	24h: 1774 mg/d	118				

": ART değişimi

\*: 08.06.2018'de Osteoporoz nedeniyle Risedronat sodyum sonrasında denosumab injeksiyon tedavisi başlandı.

# Laboratuvar Sonuçları

Tarih	Lenfosit	CD4 sayısı hücre/ml	CD4 %	CD4/CD8	HIV RNA kopya/ml	ART
18.01.2013	820	131	16	0,28	874000	EFV + TDF/F
02.05.2013	1840	312	17	0,30	606	EFV + TDF/F
19.08.2013	2210	419	19	0,37	57	EFV + TDF/F
25.02.2014	2760	441	16	0,28	Negatif	EFV + TDF/F
<b>17.08.2018</b>	3160	497	22	0,58	Negatif	<b>DTG/ABC/3TC</b>

HBS Ag: Negatif,  
Anti HAV IgG: Pozitif  
VDRL: Negatif  
CMV Ig G: Pozitif

Anti HBC Ig G: Pozitif  
Anti HCV: Negatif  
TPHA: Negatif  
Tokso plazma IgG: Negatif

AntiHBs: Negatif

# Laboratuvar Sonuçları

Tarih	Lenfosit	CD4 sayısı hücre/ml	CD4 %	CD4/CD8	HIV RNA kopya/ml	ART
24.09.2018	2550	586	23	0,58	Negatif	DTG/ABC/3TC
<b>20.11.2019</b>	3340				Negatif	<b>DTG + 3TC</b>
05.03.2020	3950				Negatif	DTG + 3TC
23.09.2021	2880	950	33	0,79	Negatif	DTG + 3TC
05.01.2022	3890					DTG + 3TC

Hasta 52 yaşında, düzenli nefroloji kontrolüne gitmekte ve losartan potasyum ve hidroklorotiyazid ve ART düzenli kullanmaktadır.



# AK, 40 yaşında, kadın, ev hanımı

**07. 11. 2019**

- Evlilik öncesi Anti HIV testi (+)
- İlk eşi damar içi ilaç bağımlısı
- Çok partnerli
- Servisit tedavisi verildi

- Çölyak hastalığı (+)
- Sigara 6 paket/yıl (bırakmış)
- Alkol kullanımı yok
- VKİ: 25
- DAD risk skorlaması: 3,6
- Ailede kalp hastalığı (+)

# Laboratuvar Sonuçları

Tarih	Kreatinin mg/dL	eGFR ml/dk	Proteinüri	AKŞ	T. kolesterol	LDL	HDL	Trigliserid
07.11.2019	0,65	97	-	101	135	65	42	142
06.02.2020	0,90	80	-	116	131	74	43	71
10.07.2020	0,94	76	-	94	126	64	50	58
09.02.2021	0,81	90	-	96				
09.08.2021	0,81	90	-	102	151	78	48	126

Quantiferon testi pozitif saptandığı için INH profilaksisi verildi

HBS Ag: Negatif,  
Anti HAV IgG: Pozitif  
VDRL: Negatif  
CMV Ig G: Pozitif

Anti HBC Ig G: Negatif  
Anti HCV: Negatif  
TPHA: Negatif  
Tokso plazma IgG: Negatif

AntiHBs: Negatif

# Laboratuvar Sonuçları

Tarih	Lenfosit	CD4 sayısı, hücre/ml	CD4 %	CD4/CD8	HIV RNA, kopya/ml	ART
07.11.2019	1160	324	28	0,4	8848	DTG + TDF/F
11.12.2019	1270				Negatif	DTG + TDF/F
06.02.2020	1540				Negatif	DTG + TDF/F
15.06.2020	1380	565	41	1	Negatif	DTG + TDF/F
<b>27.07.2020*</b>						<b>DTG + 3TC</b>
26.08.2020	1360				Negatif	DTG + 3TC
29.01.2021	1960	744	38	0,86	Negatif	DTG + 3TC
09.08.2021					Negatif	DTG + 3TC

\*Osteoporoz

# İki ilacın değerlendirilmesi: 3TC + diğer ART

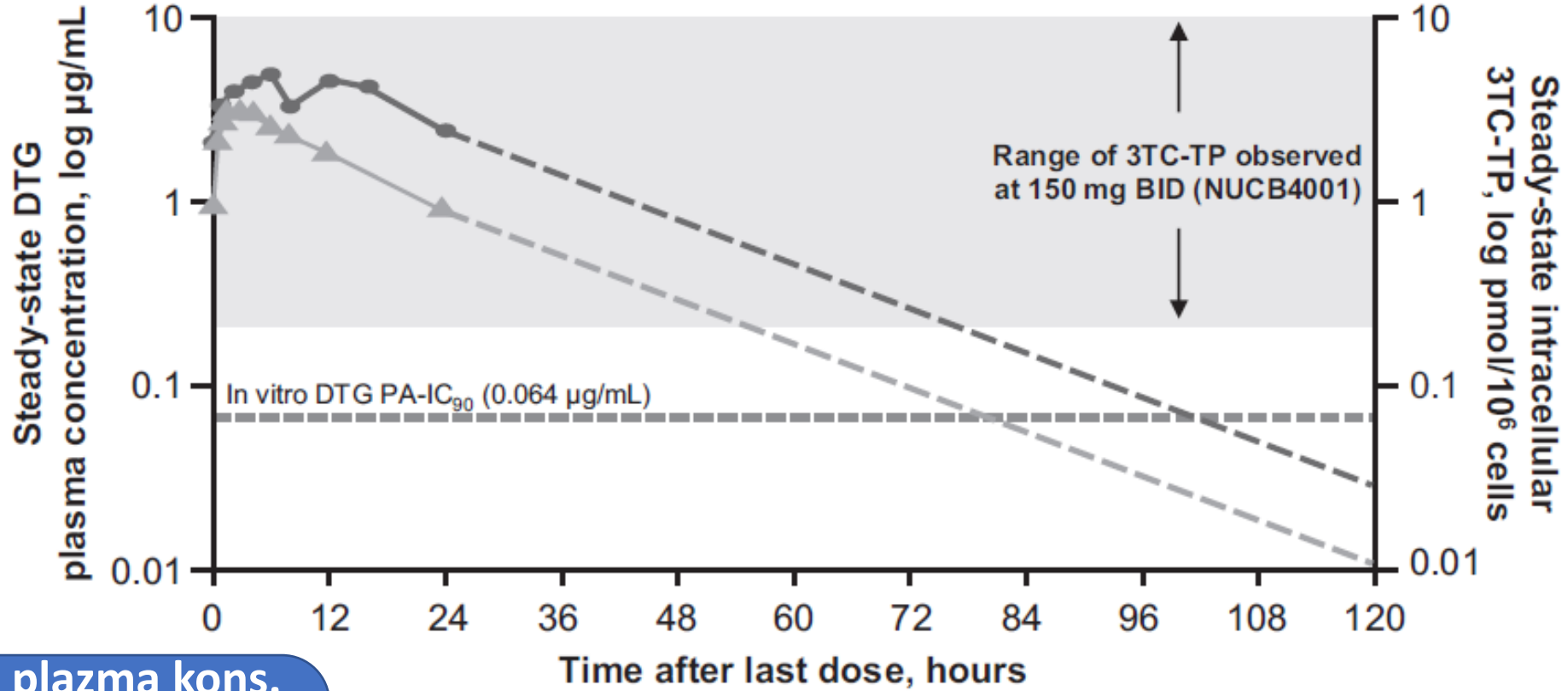
Lamivudin 1995 yılından beri HIV tedavisinde kullanılan birinci kuşak NRTI

3TC veya FTC hemen hemen tüm kombinasyonlarda tercih edilmekte

Kombine edildiği ilaçla birlikte hücre içi replikasyonun iki bölgesine bloke etmekte

- **3TC yüksek etkili ve uzun dönem toksitesi yok**
- **1 potent proteaz veya integras inhibitörü ile birlikte kombinasyon**
- **Tek tablet formu geliştirilmiş.**
- **ABC yok, TAF yok, TDF yok**
- **Daha düşük maliyet**

# Dolutegravir (DTG) + Lamivudin (3TC)



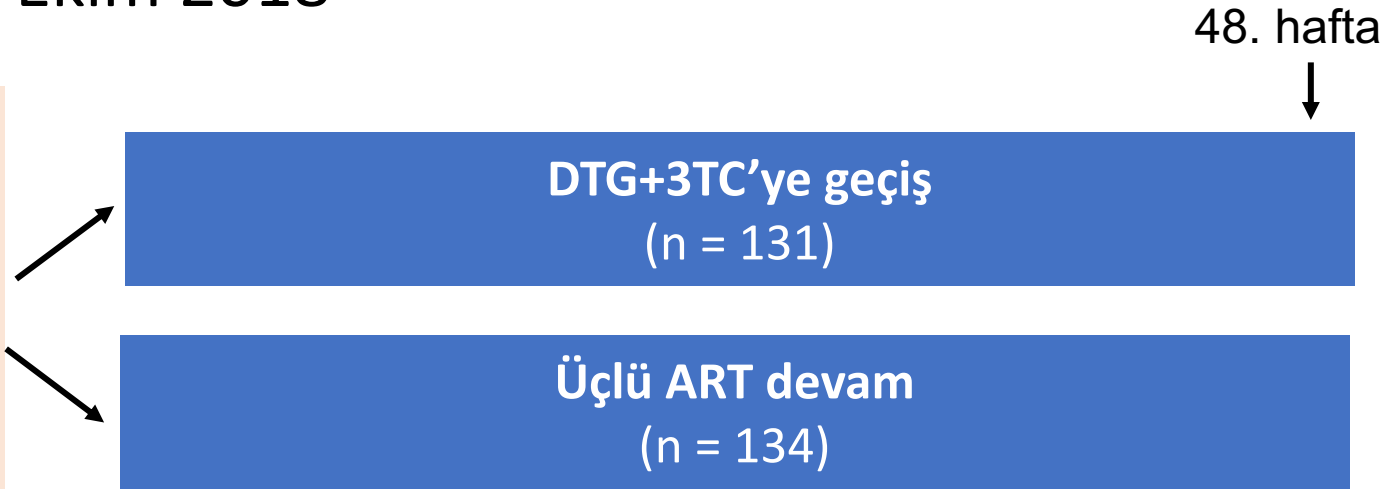
Kararlı DTG plazma kons. ve hücre içi 3TC-TP'nin uzun bir yarı ömrü var ve uzun bir süre boyunca yüksek aktiviteye sahip

- DTG 50 mg QD
- Intracellular 3TC-TP following 3TC 300 mg QD
- - - Simulated DTG conc during the postdose washout phase
- - - Simulated 3TC-TP conc during the postdose washout phase

# Virolojik olarak baskılanmış hastalarda DTG + 3TC ile devam tedavisinin 48. haftadaki etkinliği ve güvenliğinin karşılaştırılması (DOLAM)

- DOLAM, İspanya'da çok merkezli, bir faz 4, randomize, açık etiketli, eş-etkililik (non-inferiority) çalışması
- 7 Temmuz 2015 - 31 Ekim 2018

■ Virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA <50 c/mL) >12 ay; öncesinde virolojik başarısızlık yok, HBV olmaması; NRTI veya INSTI direnci yok, CD4 sayısı ≥200 h/μL; (N = 265)



Birincil sonlanım noktası: 48. haftada HIV-1 RNA ≥ 50 kopya / mL

Üçlü ART: 2 NRTI + 1 bPİ veya INSTI veya NNRTI

# Virolojik olarak baskılanmış hastalarda DTG + 3TC ile devam tedavisinin 48. haftadaki etkinliği ve güvenliğinin karşılaştırılması (DOLAM)

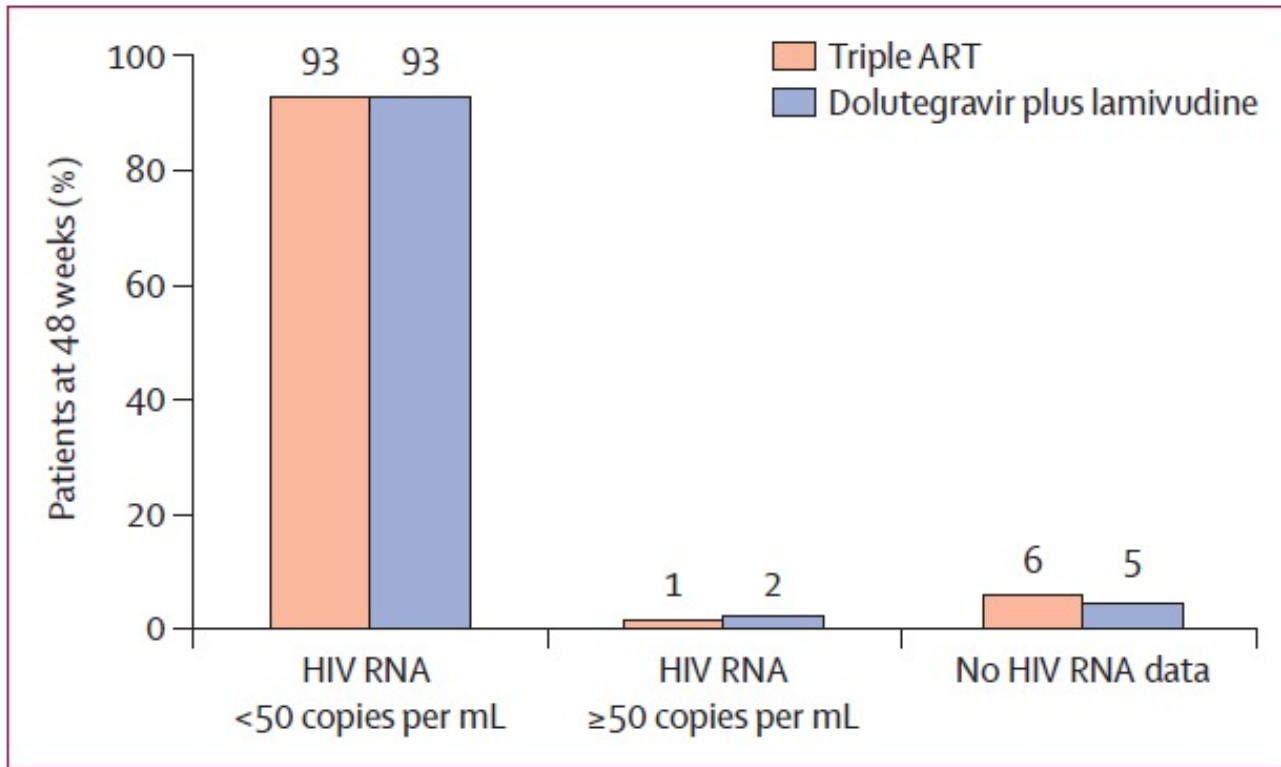


Figure 2: Virological outcomes at week 48 in the intention-to-treat exposed population by the US Food and Drug Administration snapshot algorithm

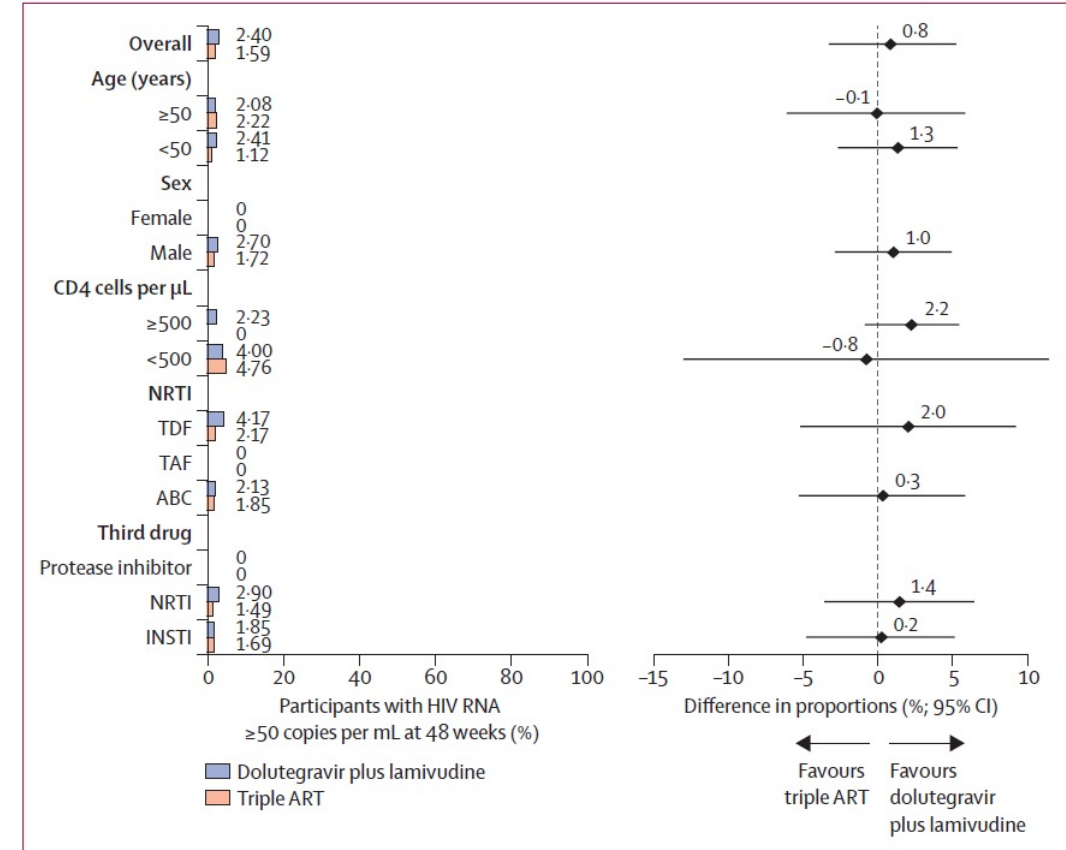


Figure 3: Virological failure (≥50 copies per mL at 48 weeks, US Food and Drug Administration snapshot algorithm) across subgroups (age, gender, baseline CD4 cell counts, baseline NRTI drugs, and baseline third drugs) in the intention-to-treat exposed population

# Virolojik olarak baskılanmış hastalarda DTG + 3TC ile devam tedavisinin 48. haftadaki etkinliği ve güvenliğinin karşılaştırılması (DOLAM)

Adverse events	Triple ART (n=134)		Dolutegravir plus lamivudine (n=131)		Triple ART			Dolutegravir plus lamivudine			P <sub>interaction</sub> value*
	Mean (95% CI)	n	p value†	Mean (95% CI)	n	p value†	Mean (95% CI)	n	p value†		
Infections	35/150 (23%)	28/150 (19%)									0.43
Severity											
Mild (grade 1)	107/150 (71%)	118/150 (79%)									
Moderate (grade 2)	37/150 (25%)	29/150 (19%)									
Severe (grade 3)	6/150 (4%)	3/150 (2%)									
Relationship to treatment											
Not related	145/150 (97%)	129/150 (86%)									
Unlikely related	4/150 (3%)	4/150 (3%)									
Possibly related	1/150 (1%)	8/150 (5%)									
Probably related	0/150	9/150 (6%)									
48 weeks	50 (47-52)	118	..	48 (46-51)	115	..	..	..	..	..	..
Total-to-HDL cholesterol ratio	..	..	0.17	..	..	..	0.0001	0.28	..	..	..
Baseline	4.07 (3.87-4.27)	115	..	4.36 (4.16-4.56)	114	..	..	..	..	..	..
48 weeks	3.88 (3.68-4.08)	118	..	4.05 (3.85-4.25)	115	..	..	..	..	..	..

**Bu çalışma, virolojik olarak baskılanmış hastalarda dolutegravir + lamivudine geçiş yapıldığında virolojik başarının daha az olmadığını ve devam eden üçlü ART kadar güvenli olduğunu gösteren destekleyici kanıtlar sunmuştur.**

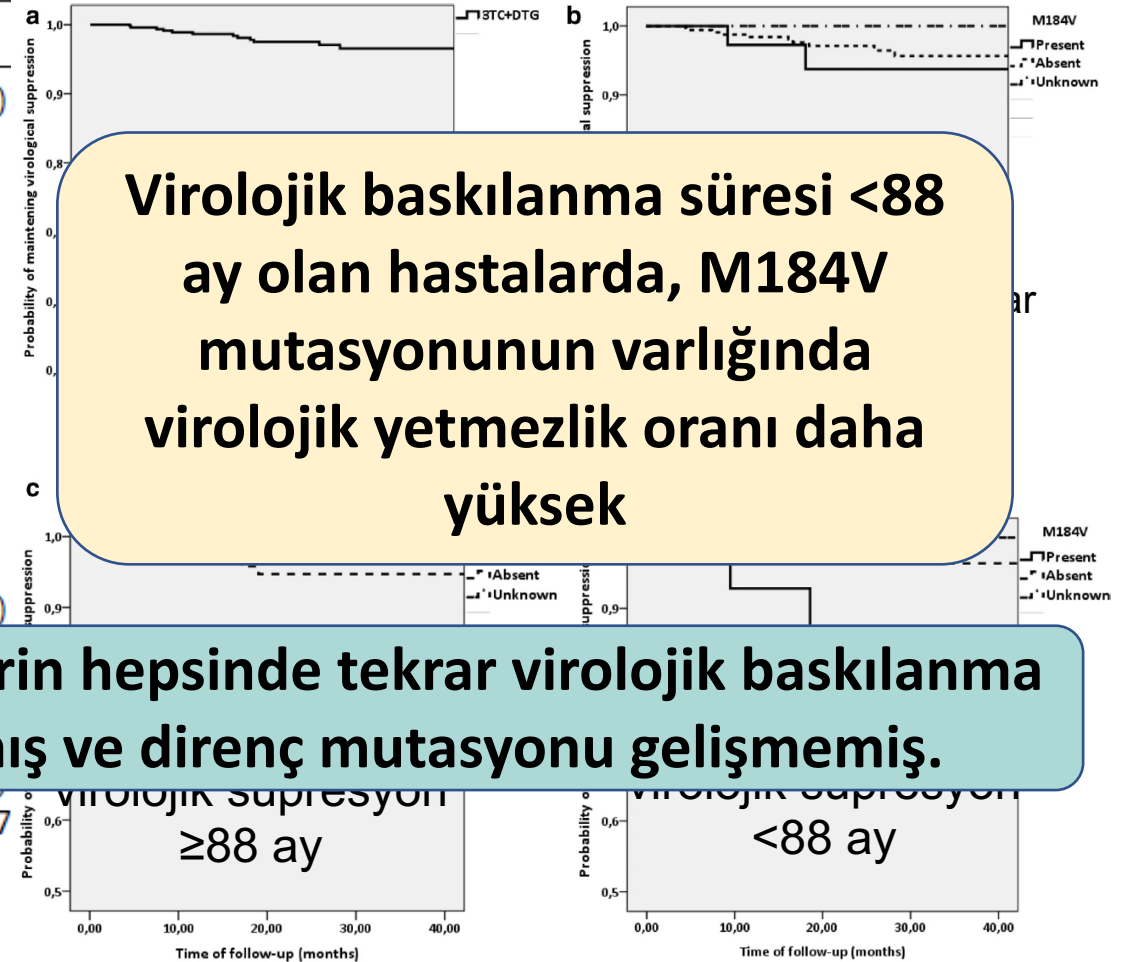
ART=antiretroviral therapy. \*For the difference between groups in the change over time. †For the difference between baseline and 48 weeks within a group.



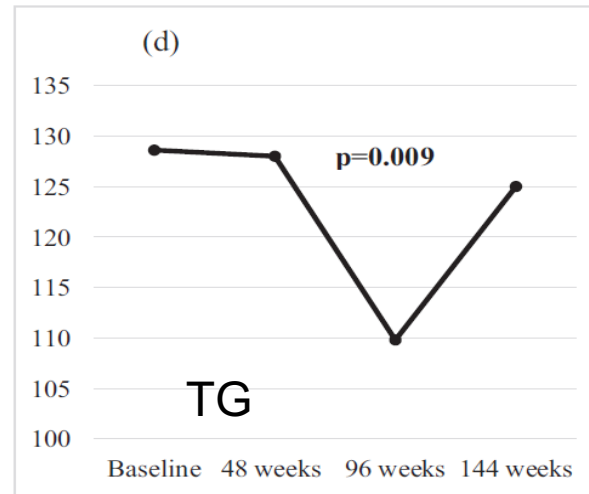
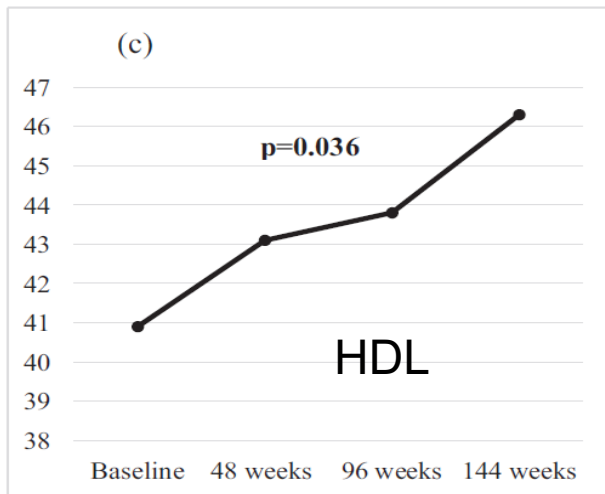
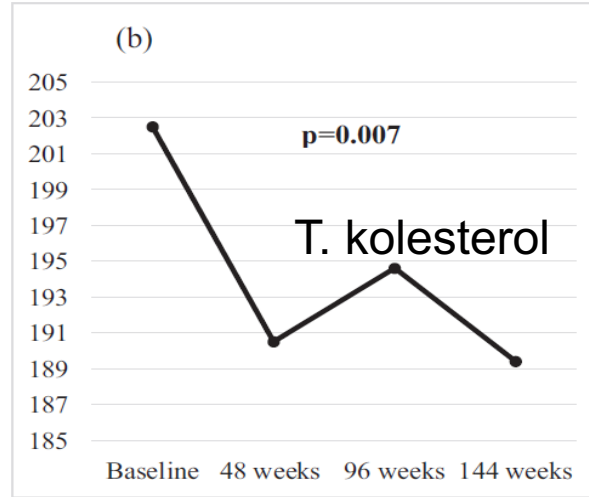
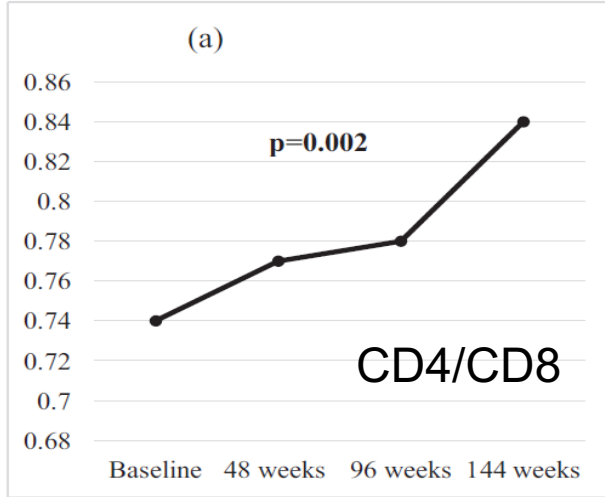
# DTG + 3TC'ye geçiş yapılan virolojik baskılanmış HIV-1 ile infekte hastalardan oluşan çok merkezli bir kohortta uzun dönem etkililik ve tolere edilebilirliği ile ilgili veriler

Patients' characteristics at baseline (n=556).

Variables	
Age (years), median (IQR)	51.7 (45.3–57.4)
Female, n (%)	165 (29.7)
Risk factor for HIV infection, n (%):	
- Heterosexual	225 (40.5)
- MSM	145 (26.1)
- IDU	100 (18.0)
- Others	86 (15.5)
Anti-HCV antibodies positive, n (%)	125 (23.0)
Time since HIV diagnosis (years), median (IQR)	15.4 (8.5–22.1)
CDC stage C, n (%)	81/325 (24.9)
Time on antiretroviral therapy (years), median (IQR)	11.5 (6.1–18.3)
Nadir of CD4+ (cells/ $\mu$ L), median (IQR)	230 (98–328)
Zenith HIV-RNA (log <sub>10</sub> copies/mL), median (IQR)	4.93 (4.39–5.42)
Patients with a zenith HIV-RNA >500,000 copies/mL, <u>Previous virological failure, n (%)</u>	
CD4+ count (cells/ $\mu$ L), median (IQR)	
CD4/CD8 ratio, median (IQR)	
Time of virological suppression (months), median (IQR)	88.0 (44.1–122.7)
M184V resistance mutation, n (%)	
- Present	45 (8.1)
- Absent	406 (73.0)
- Unknown	105 (18.9)



# DTG + 3TC'ye geçiş yapılan virolojik olarak baskılanmış HIV-1 ile infekte hastalardan oluşan çok merkezli bir kohortta uzun dönem etkililik ve tolere edilebilirliği ile ilgili veriler



**CD4/CD8 oranı  $\geq 1$**

- Başlangıçta 39/125 (%31.2) hasta
- 96. haftada 51/125 (%40.8)

**p < 0.001**

**CD4/CD8 oranı  $\geq 1$**

- Başlangıçta 13/53 (%24.5) hasta
- 144. haftada 20/53 (%37.7) hasta

**p < 0.001**

**Bu bulgular, virolojik olarak baskılanmış hastalarda 3TC + DTG'nin etkililiğini ve tolere edilebilirliğini göstermektedir.**

# Shall We Dance? Extending TANGO's Results to Clinical Practice

TANGO çalışmasının kriterleri ile uyumlu  
N=146

Virolojik baskılanmış hastalarda;  
DTG + 3 TC

TANGO çalışmasının kriterleri ile uyumlu olmayan  
N= 412

Virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA <50 c/mL) >6 ay; stabil TAF bazlı rejim; öncesinde virolojik başarısızlık yok, HBV veya tedavi gerektiren HCV olmaması; NRTI veya INSTI direnci yok

Gözlemsel, çok merkezli çalışma

%11'inde M184V  
%54'ünde öncesinde VB

Virolojik baskılanma	TANGO grup, %	Non-TANGO Grup, %
48. hafta	99.2	98.5
96. hafta	99.2	97.7
144. hafta	99.2	95.7

(log-rank  $P = .189$ )

Önceki genotip testlerinde M184V varlığı ve önceki VB için tabakalandırma yapıldıktan sonra virolojik baskılanma değişmemiş (sırasıyla  $p= 0.253$ ,  $p=0.186$ ).

Virolojik başarısızlık sonrası direnç ilişkili mutasyon saptanmamış.

# Five Years With Dolutegravir Plus Lamivudine as a Switch Strategy: Much More Than a Positive Finding

- Retrospektif, gözlemsel çalışma
- Virolojik olarak baskılanmış (HIV-1 RNA <50 k/mL) > 6 ay; HBV olmaması (N=785)

**TABLE 1.** Patients' Characteristics at Baseline (N 785)

Variables	
Age (yr), median (IQR)	52.3 (44.9–58.2)
Female, n (%)	231 (29.4)
Risk factor for HIV infection, n (%):	
Heterosexual	319 (40.6)
MSM	305 (38.9)
IDU	119 (15.2)
Others	42 (5.3)
Anti-HCV antibodies positive, n (%)	64 (8.2)
Time from HIV diagnosis (yr), median (IQR)	14.9 (8.0–22.0)
CDC stage C, n (%)	132 (16.8)
Time on antiretroviral therapy (yr), median (IQR)	11.5 (5.9–18.6)
Nadir of CD4 <sup>+</sup> (cell/μL), median (IQR)	225 (96–331)
Zenith HIV-RNA (log copies/mL), median (IQR)	4.94 (4.39–5.45)
Zenith HIV-RNA > 500.000 copies/mL, n (%)	110 (14.0)
Previous virological failure, n (%)	175 (22.3)
CD4 <sup>+</sup> count (cell/μL), median (IQR)	680 (500–889)
Time of virological suppression (mo), median (IQR)	29.1 (14.6–49.5)
M184V resistance mutation, n (%)	
Present	33 (4.2)
Absent	214 (27.3)
Unknown	538 (68.5)

Previous HAART regimen, n (%):	
2NRTIs + NNRTI	180 (22.9)
2NRTIs + PI or b/PI	92 (11.7)
2NRTIs + INI	216 (27.5)
Dual therapy	268 (34.1)
Other	29 (3.7)
HIV subtype B, n (%)	91 (11.6)
FTC/TDF in previous regimen, n (%)	253 (32.3)
DTG in previous regimen, n (%)	147 (18.7)
3TC + PI in previous regime, n (%)	216 (27.5)
Reasons for switch, n (%):	
Simplification	302 (38.5)
Dyslipidemia	96 (12.2)
Gastrointestinal or liver toxicity	49 (6.2)
Renal toxicity	32 (4.1)
Osteoporosis	27 (3.4)
Neurological toxicity	6 (0.8)
Other toxicities	28 (3.6)
Drug–drug interactions	50 (6.4)
Cardiovascular risk	21 (2.7)
Other/unknown reasons	174 (22.2)

# Five Years With Dolutegravir Plus Lamivudine as a Switch Strategy: Much More Than a Positive Finding

Primer çalışmanın amaçları;

- Virolojik başarısızlığa kadar geçen süre (tek bir HIV-1 RNA > 1000 kopya/mL veya 2 ardışık HIV-1 RNA > 50 kopya/mL ile tanımlanan VB)
- Tedavinin kesilmesine kadar geçen süre (3TC veya DTG'nin herhangi bir nedenle kesintiye uğraması olarak tanımlanır)

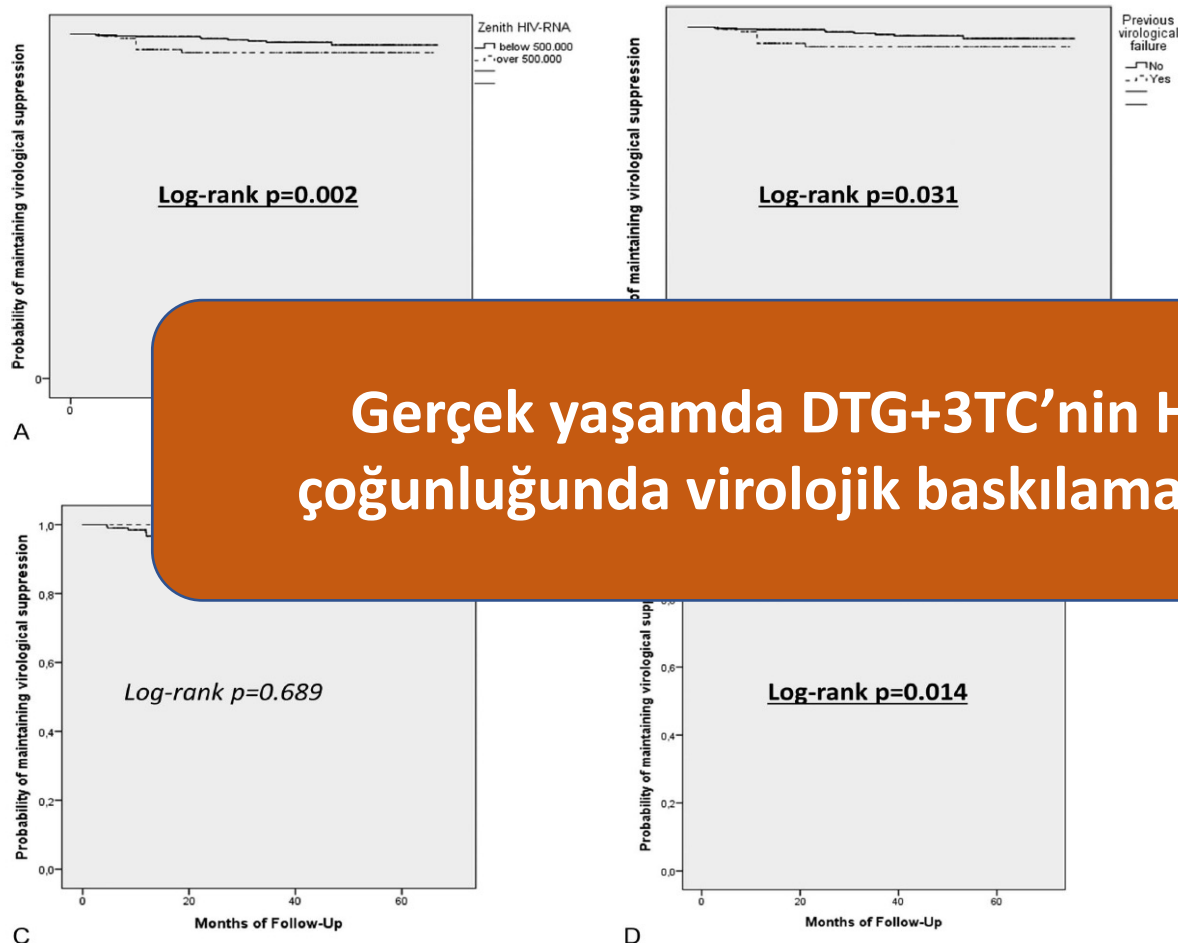
Virolojik baskılanma VY < 50 kopya/mL	%	+ CD4 hücre/mm <sup>3</sup>	P değeri
48. hafta	98.5	27	0.001
96. hafta	97.7	30	0.001
144. hafta	96.9	11	0.038
240. hafta	96.4	49	0.073*

\*: Bazal – 240 hafta)

## Five Years With Dolutegravir Plus Lamivudine as a Switch Strategy: Much More Than a Positive Finding

- 1992.6 hasta-yıllık takip (PYFU) sırasında, **18 VB** (100 PYFU başına 0.9) görülmüş.
- VB'ye kadar geçen medyan süre **25.8 ay** (IQR 14,1-47.4 ay)
  - ✓ İzlemin ilk 48 haftasında 10 VB (%55,5) meydana gelmiş.
  - ✓ VB yaşayan 18 hastanın dokuzu çalışma rejimini kesmiş, diğerleri ise DTG + 3TC devam etmiş.
  - ✓ **VB yaşayan tüm hastalarda daha sonra virolojik baskılanma sağlanmış.**
- VB yaşayan hastaların hiçbirinde, daha önce tespit edilmiş bir **M184V mutasyonu olanlar da dahil olmak üzere, virolojik başarısızlıktan sonra NRTI veya INSTI'lere direnç mutasyonu geliştirmemiş.**

# Five Years With Dolutegravir Plus Lamivudine as a Switch Strategy: Much More Than a Positive Finding



VB için çok değişkenli analiz sonuçları			
Değişkenler	aHR	%95 GA	P değeri
Non-B subtipi	31.5	1-488.9	0.014
Daha önce VB öyküsü	24	1.2-475.7	0.037

**Gerçek yaşamda DTG+3TC'nin HIV ile infekte bireylerin büyük bir çoğunluğunda virolojik baskılamayı sürdürmedeki etkililiği gösterildi.**

- ✓ 13 diğer/belirtilmemiş toksisite
- 13 basitleştirme (%1.7)
- 8 vakada kilo artışı (%1.0)
- 6 vakada (%0.8) ölüm (HIV/AIDS ilişkili olmayan)
- 9 vakada VB (%1.1)
- 60 vakada (%7.6) diğer/bilinmiyor

FIGURE 1. Kaplan–Meier survival analyses. A, Stratified for Zenith HIV-RNA; (B) stratified for previous virological failures; (C) stratified for the presence of the M184V mutation; and (D) stratified for HIV subtype.

# Pamukkale Üniversitesi-Virolojik baskılanmış hastalarda dolutegravir + lamivudin deneyimi

Özellikler	n=30 (%)
Erkek cinsiyet	25 (83)
Önceki ART	
EVG/COB/FTC/TAF	9 (30)
DTG + TDF/FTC	8 (27)
EVG/COB/FTC/TDF	2 (7)
ABC/3TC/DTG	5 (17)
TAF/FTC/BIC	1 (3)
DRV/r + TDF/FTC	1 (3)
LPV/r + TDF/FTC	2 (7)
DRV/r + 3TC	1 (3)
DRV/r + RAL	1 (3)

Özellikler (DTG + 3TC geçiş sırasında)	n= 30 (%)
İkili ART geçiş nedeni	n=38
<b>İlaç yükünün azaltılması</b>	<b>15 (39)</b>
Böbrek fonksiyon bozukluğu	9 (24)
Kardiyovasküler hastalık	3 (8)
Osteoporoz	7 (18)
Hiperlipidemi	3 (8)
Yan etki	1 (3)
Yaş	44,5 (25-74)
Hastalık süresi (ay)	46,3 (3-144)
CD4 sayısı	727 (90-1375)
CD4/CD8	0,74 (0,24-1,61)
İkili ART süresi, ay	11,7 (1-27)



# Öncesinde lamivudine direnci olan ve olmayan hastalarda HIV virolojik baskılanmanın sürdürülmesinde DTG + 3TC uzun dönem etkinliği: ART-PRO pilot çalışmasının 96. hafta sonuçları

- Faz IIa, açık etiketli klinik çalışma

**Table 1.** US FDA algorithm snapshot at week 96, intention to treat-exposed (ITT-e) analysis population (n = 41)

Characteristic	All participants (n = 41)	Historical resistance to lamivudine (n = 21)	No historical resistance to lamivudine (n = 20)	P value
HIV-1 RNA <50 copies/mL	37 (90.2)	18 (85.7)	19 (95)	0.61
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
HIV-1 RNA ≥50 copies/mL in W48 window	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Discontinuation of study drug due to lack of efficacy	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Discontinuation of study drug due to other reasons and last available HIV-1 RNA ≥50 copies/mL	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
No virological data at W96	4 (9.8)	3 (14.3)	1 (5)	0.61
Discontinuation study drug due to AE	1 (2.4)	1 (4.8)	0 (0)	
Discontinuation of study drug due to other reasons and last available HIV-1 RNA <50 copies/mL	3 (7.3)	2 (9.5)	1 (5)	

# Öncesinde lamivudine direnci olan ve olmayan hastalarda HIV viral süpresyonunun sürdürülmesinde DTG + 3TC uzun dönem etkinliği: ART-PRO pilot çalışmasının 96. hafta sonuçları

**Table 2.** Summary of treatment-related adverse events (AEs) that occurred between baseline and week 48 and between weeks 48 and 96, of the ART-PRO study

Adverse events	Baseline to Week 48 (n = 41)		Week 48 to Week 96 (n = 38)	
	Patients	AEs	Patients	AEs
Summary of adverse events				
Any adverse event	18 (43.9)	28	2 (5.2)	2
Grade 3 or 4 adverse event	1 (2.4)	1	0 (0)	0
Serious adverse event	0 (0)	0	0 (0)	0
Discontinuation due to adverse event	1 (2.4)	1	0 (0)	0
Death	0 (0)	0	0 (0)	0
Adverse events occurring in at least 5% of patients				
Digestive	6 (14.6)	7	1 (2.6)	1
Neuropsychiatric	8 (19.5)	8	0 (0)	0
Musculoskeletal	3 (7.3)	3	0 (0)	0

**Öncesinde 3TC direnci olan ve yeni nesil dizileme (NGS) ile saptanan arşivlenmiş 3TC mutasyonu varlığına rağmen DTG+3TC tedavisinin 96. haftada uzun dönem virolojik baskılanmayı koruduğu görülmüştür.**

# The M184I/V and K65R nucleoside resistance mutations in HIV-1 prevent the emergence of resistance mutations against dolutegravir

Table 1. Changes in integrase sequences identified by genotyping. Wild type (WT), M184I, M184V and K65R viruses were grown in cord blood mononuclear cells in the presence of increasing concentrations of dolutegravir, elvitegravir or raltegravir.

Genotype	Drug	Time (week)	Drug concentration ( $\mu\text{mol/l}$ )	Acquired integrase mutations
WT	DTG	12	0.01	None
		17	0.025	S153F/S, R263K/R
		22	0.025	R263K
	EVG	12	0.1	T66I, (Q146Q/R), R263K/R
		22	1	T66I, E92Q, S147G/S
		22	0.1	T97A/T, Q148K/Q
M184I	DTG	12	0.01	T97A, Y143R
		22	0.025	None
		26	0.025	None
	EVG	12	0.005	T66I/T
		22	0.005	T66I
		22	0.01	None
M184V	DTG	12	0.01	T66I/T, (V79I/V)
		22	0.01	None
		22	0.025	None
	EVG	12	0.025	None
		22	0.025	T66I, S147G/S
		22	0.5	T66I, S147G, D232N
K65R	DTG	12	0.05	N155H
		22	1	N155H, G163R
		22	0.01	None
	EVG	12	0.01	None
		26	0.01	None
		22	0.05	T66I, Q146Q/R
RAL	DTG	12	0.1	T66I, Q146R
		22	0.01	None
	EVG	12	0.05	No result
		26	0.05	A128T, Y143H

**Nükleos(t)id revers transkriptaz inhibitörlerine karşı direnç mutasyonları, DTG'ye karşı HIV-1 direnci gelişimini antagonize ederken, RAL veya EVG'de bu etki görülmemiş.**

# İkili ilaç rejimleri ile ilgili öneriler

---

- **DTG + RPV:** aktarılan mutasyonlar arasında NNRTI mutasyonları sıktır; NNRTI sınıfına dirençli olgularda bu rejim uygun değildir.
- **3TC + DTG:** aktarılan **M184V mutasyonuna rağmen etkili olabilir.**
- **3TC + (DRV/r veya DRV/c):** aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkili olabilir.
- **3TC + (ATV/r veya ATV/c):** aktarılan M184V mutasyonuna rağmen etkili olabilir.

# BOS penetrasyonu, BOS'da viral escape ve HAND?

# DTG + 3TC'ye geçilen hastalarda BOS'da HIV baskılanması ve inflamatuvar belirteçlerde değişiklik (İspanyol HIV/AIDS Araştırma Ağı, PreEC/RIS 62)

- DOLAM çalışmasından rastgele seçilen 15 hastadan bazal ve DTG + 3TC geçişin 48. haftasında kan ve BOS örnekleri alınmış
- BOS'da NFL nörolojik hasar ve sTREM-2 ve YKL-40 inflamatuvar markerlar bakılmış.

- Üçlü tedaviden dolutegravir + lamivudin ikili tedavisine geçiş sonrası plazma ve santral sinir sistemi (SSS)'ndeki viral baskılanmada değişiklik gözlenmemiş.
- İkili tedavi ile 48 hafta sonunda nöronal hasar veya SSS'de inflamatuvar markerlarda değişiklik görülmemiş.
- Dolutegravir + lamivudin ikili tedavisi, SSS'de inflamatuvar ve hasar göstergelerinde değişiklik olmaksızın viral kontrolü koruyabilir.

14/	15/M	IDF/FTC/RPV	2535	2981	135	138	734	629	<40	<40	...	...	4.7	1
Median (IQR)			1415.5 (1151.5–2027.8)	1375.4 (1058.2–2423.9)	99 (79.4–129.5)	102 (85.8–123)	498.8 (378.5–621.6)	457 (375.9–566.7)			2484.1 (1810.03–3260.6)	13.1 (9.38–19.07)	73 (5.9–8.4)	1.7 (1.2–1.9)

İmmün aktivasyon ve inflamasyon?

# Virolojik olarak baskılanmış HIV infekte hastalarda 3TC + güçlendirilmiş PI ikili rejimden 3TC + DTG'ye geçildikten sonra azalan solubl CD14 seviyeleri

- $\geq 48$  hafta için 3TC + PI/r  $\rightarrow$  3TC + DTG  $\geq 48$  hafta devam eden 67 hasta

	-48 hafta	Bazal	p değeri (- 48 hafta-bazal)	+ 48 hafta	p değeri (bazal-+48 hafta)
sCD14 log <sub>10</sub> pg/mL	6.07	6.04	0.235	5.95	<0.001

IL-6, CRP, I-FABP ve D-dimer seviyeleri, 3TC + DTG'ye geçişten önce ve sonra değişiklik görülmemiş.

3TC + PI/r ikili tedavisi alan virolojik olarak baskılanmış HIV ile infekte hastalarda, 3TC + DTG'ye geçişte, sCD14'te önemli bir azalma görülmüş. Bu veriler, önemli klinik etkileri olabilecek, güçlendirilmiş PI'nin DTG ile değiştirilmesinin ardından monosit aktivasyonunun azaldığını göstermektedir.



# Virolojik baskılanmış hastalarda ikili tedavi için kılavuz önerileri

## EACS önerileri

*Büyük randomize klinik araştırmalarla desteklenen ikili tedaviler veya meta*

**Son 6 ay içinde HIV-VL <50 kopya/mL olan kişilerde, ikili tedavi stratejileri aşağıdaki durumları karşıladığı zaman verilir;**

- Kronik HBV ko-infeksiyonunun olmaması
- HBV bağışıklığı varlığı veya bağışık değilse HBV aşılması

## DHHS önerileri

- DTG + RPV (AI)
- **3TC veya FTC + DTG (AI)**
- ATV/r + 3TC (CI)
- DRV/r + 3TC (BI)

- +**
- Direnç öyküsünün olmaması
  - Her iki ilacın konsantrasyonunu azaltabilecek önemli bir ilaç-ilaç etkileşiminin olmaması

Rejim değişikliğinin ilk 3 ayında tolere edilebilirlik, virolojik baskılanma, uyum ve güvenliği değerlendirmek için yakından izlenmelidir.

# DTG + 3TC devam tedavisi

---

- **Avantajları:** ABC, TAF ve TDF içermez. Çalışmalarda virolojik başarısızlık olanlarda direnç çok nadir görülmüş.
- **Dezavantajları:** HBV koinfeksiyonunda potensiyel HBV direnci, ilerlemiş HIV infeksiyonunda sınırlı veri, gebelikte kullanımıyla ilgili veri yetersiz.

# Sonuç olarak

---

- Hasta tedaviden mutlu olsa bile, hastanın mevcut rejiminin en iyi seçenek olduğundan emin olmak için sürekli uyanık olunmalıdır.
  - ✓ Rejimin etkisini azaltabilecek yeni komorbiditeleri veya koşulları izlenmeli
  - ✓ Mevcut en yeni rejime gelişi güzel geçiş önerilmez.
- **Virolojik olarak baskılanmış hastalarda DTG + 3TC'ye geçiş yapıldığında, önceden M184V mutasyonu varlığının, virolojik başarısızlığı artırmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir.**
- **DTG + 3TC, üç ilaçlı rejimler kadar etkili görünmektedir.**
- DTG + 3TC geçiş güvenlik, kolaylık veya maliyet avantajı sunmaktadır.



Dünya genelinde yaklaşık 2400 HIV'le yaşayan bireyde yapılan bir çalışmaya göre, HIV ilacının uzun süreli etkileri hakkında endişeleri olan bireylerin oranı yüzde kaçtır?

**%68**

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
<b>Recommended regimens</b>		
<b>2 NRTIs + INSTI (PREFERRED)</b>		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		
TAF/FTC/BIC		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		
<b>1 NRTI + INSTI</b>		
DTG + 3TC	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL CD4 count > 200 cells/μL	
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DOR TDF/3TC/DOR		
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	
<b>2 NRTIs + PI/r or PI/c</b>		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + DRV/c or DRV/r TAF/FTC/DRV/c	With food	

Regimen	Main requirements	Additional guidance (see footnotes)
<b>Recommended regimens</b>		
<b>2 NRTIs + INSTI</b>		
ABC/3TC + DTG ABC/3TC/DTG	HLA-B*57:01 negative HBsAg negative	I (ABC: HLA-B*57:01, cardiovascular risk) II (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC, TAF))
TAF/FTC or TDF/XTC + DTG		II (Weight increase (DTG, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC or TDF/XTC + RAL qd or bid		II (Weight increase (RAL, TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) IV (RAL: dosing)
<b>1 NRTI + INSTI</b>		
XTC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL Not recommended after PrEP failure	II (Weight increase (DTG)) V (3TC/DTG not after PrEP failure)
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
TAF/FTC or TDF/XTC + DOR or TDF/3TC/DOR		II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VI (DOR: caveats, HIV-2)
<b>Alternative regimens</b>		
<b>2 NRTIs + NNRTI</b>		
TAF/FTC or TDF/XTC + EFV or TDF/FTC/EFV	At bedtime or 2 hours before dinner	II (Weight increase (TAF)) III (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (EFV: neuro-psychiatric adverse events. HIV-2 or HIV-1 group 0)
TAF/FTC or TDF/XTC + RPV or TAF/FTC/RPV or TDF/FTC/RPV	CD4 count > 200 cells/μL	II (Weight increase (TAF))

### 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. **Choice of ART during pregnancy should be guided by recommendations from the Perinatal Guidelines.**

#### INSTI plus 2 NRTIs:

- BIC/TAF/FTC (AI)<sup>c</sup>
- DTG/ABC/3TC (AI)—if HLA-B\*5701 negative
- DTG plus (TAF or TDF)<sup>a</sup> plus (FTC or 3TC) (AI)

#### 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](https://www.eacsociety.org/files/2019_guidelines-10.0_final.pdf)

2. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf> (Son erişim tarihi: Ekim 2021)

3. [https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0\\_oct2021.pdf](https://www.eacsociety.org/media/final2021eacsguidelinesv11.0_oct2021.pdf) (Son erişim tarihi: Ekim 2021)

**DTG/ABC/3TC**

**DTG + TDF/FTC**



**DTG + 3TC**

