

Tivicay ve Epivir ile HIV Tedavisinde Etkililik ve Güvenlilik

Moderatörler:

Prof. Dr. Deniz Gökengin,
Doç. Dr. Asuman İnan

Konuşmacılar:

Prof. Dr. Elif Tükenmez Tigen
Prof. Dr. Dilara İnan

26 Nisan 2025, 10:15 – 11:00

25. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon kişilikleri Kongresi

Antalya, Pine Beach Belek
GSK Uydu Sempozyumu



PM-TR-DLM-PPTX-250007-Nisan 2025

Yalnızca Türkiye sağlık profesyonelleri içindir.

Tivicay ve Epivir GlaxoSmithKline şirketler grubunun tescilli markasıdır.

GlaxoSmithKline grup şirketleri adına

© 2025 GlaxoSmithKline İlaçları San. Ve Tic. A.Ş.-Tüm hakları saklıdır.



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

GSK, Gilead, AbbVie, MSD, İlko, SantaFarma

Prof. Dr. Deniz Gökengin, Doç. Dr. Asuman İnan,
Prof. Dr. Elif Tükenmez Tigen, Prof. Dr. Dilara İnan

Türkiye’de HIV tanı oranına odaklanmak neden önemli?

Prof. Dr. Deniz Gökengin

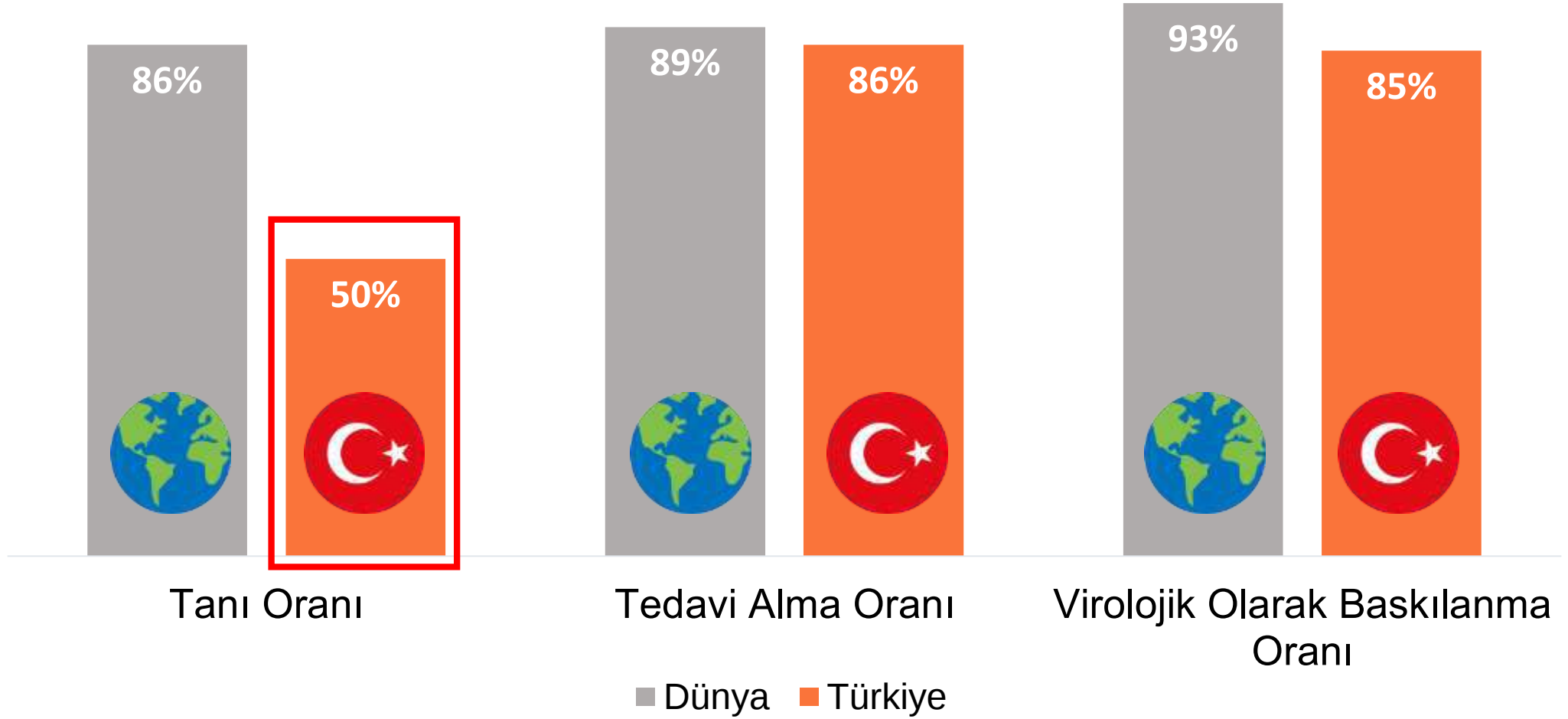
1. Hedef: Tanı Oranı



Tedavideki gelişmeler ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı, uzun vadede HIV ile sağlıklı yaşamayı mümkün kılar.¹

1. Huentelman HM, et al.. Fed Pract. 2015;32(Suppl 2):4S-9S.

UNAIDS Hedeflerinde Neredeyiz?



Türkiye’de Yeni Olgu Sayıları Artıyor



Türkiye’de 1985-Kasım 2024 arasında bildirilen **HIV ile yaşayan kişi sayısı 48.273’tür.**¹



2023 yılında **6.329 yeni olgu** bildirilmiştir.

Yıllar	HIV	AIDS	Toplam	Ölüm
2020	3137	76	3213	38
2021	4202	103	4305	47
2022	5914	128	6042	67
2023	6185	144	6329	52

HIV ile yaşayan kişilerin çoğunluğu hangi yaş aralığındadır?

Doę. Dr. Asuman İnan

4. Hedef: Yaşam Kalitesi



ART'deki gelişmeler ve kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımı,
HIV ile uzun vadede sağlıklı yaşamayı mümkün kılar.¹

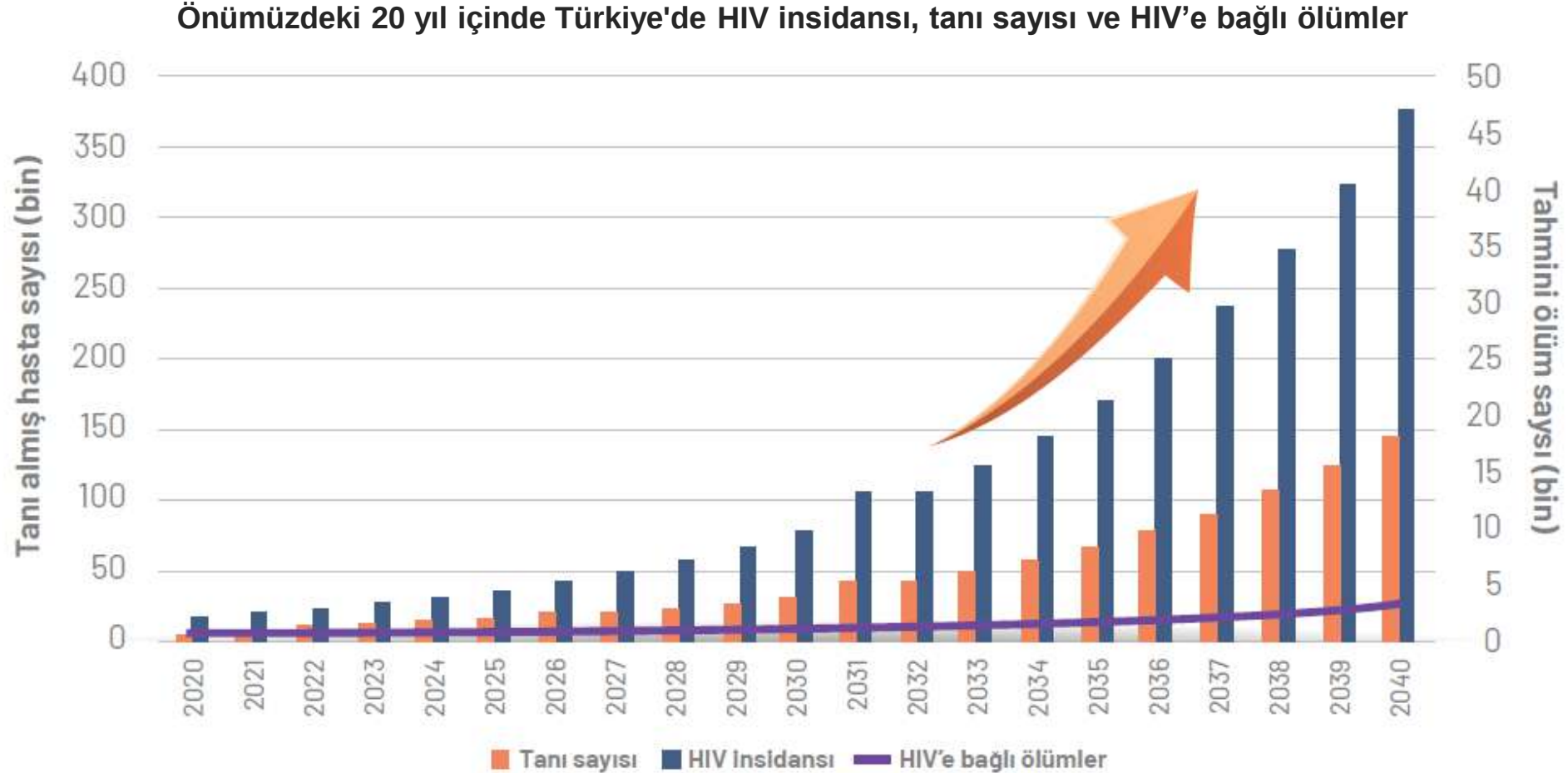
Türkiye’de 1985-Kasım 2024 arasında bildirilen HIV vakalarının %61,5’i 20-39 yaş arasındadır

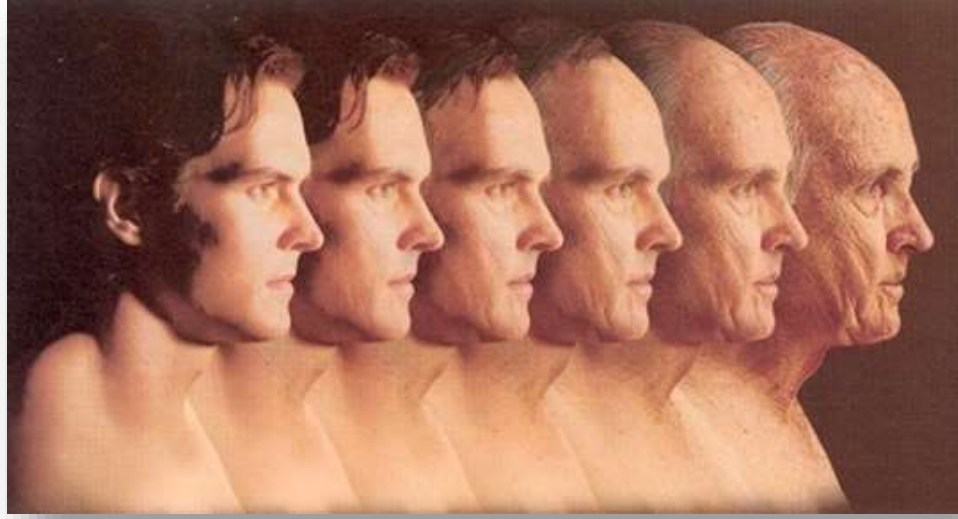
Yaş Grubu ¹	HIV ile Yaşayan Kişi #	%
0-9	276	0,6
10-19	1206	2,6
20-29	14184	31,1
30-39	13884	30,4
40-49	8704	19,1
50-59	4978	10,9
60+	2428	5,3

AIDS: Edinilmiş Bağışıklık Eksikliği Sendromu; **HIV:** İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

1. T.C. Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü. HIV-AIDS İstatistik Raporu Kasım 2024, [Ek_HIV-AIDS_Istatistikleri.pdf](#) Erişim tarihi: 04.12.2024 ¹.

2040 yılında HIV prevalansı 2,4 milyona ulaşacak





Yaşam süresi

Komorbiditeler

>50 yaş HİYK

- 2010: %28
- 2030: %73

Modelleme Çalışması: 2030 HİYK KVVH %78

2'li Tedavinin (Tivicay + Epivir) Etkililiđini Gösteren Gerçek Yaşam Verileri

Prof. Dr. Elif Tükenmez Tigen

2'li Tedavinin Kılavuzlardaki Konumu

Tivicay+Epivir, HIV ile yaşayan tedavi deneyimsiz erişkin kişiler için uluslararası kılavuzlarda birinci basamakta tavsiye edilen tedavi rejimlerinden biridir.¹⁻³



*A: Öneri için güçlü destek; I: Randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen veriler; Ia: Hakemli literatürde yayınlanmış 1 veya daha fazla randomize klinik çalışmadan elde edilen kanıtlar

CD4: Farklılaşma Kümesi 4;

1. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. (Versiyon: 6 Aralık 2023) 2. EACS European AIDS Clinical Society Guidelines;Version 12.0; October 2023. 3. Gandhi RT, et al. JAMA 2023;329(1):63-84.

Dünya Çapında, 23 Ülkeden, Birçok İkili Tedavi Çalışması Vardır

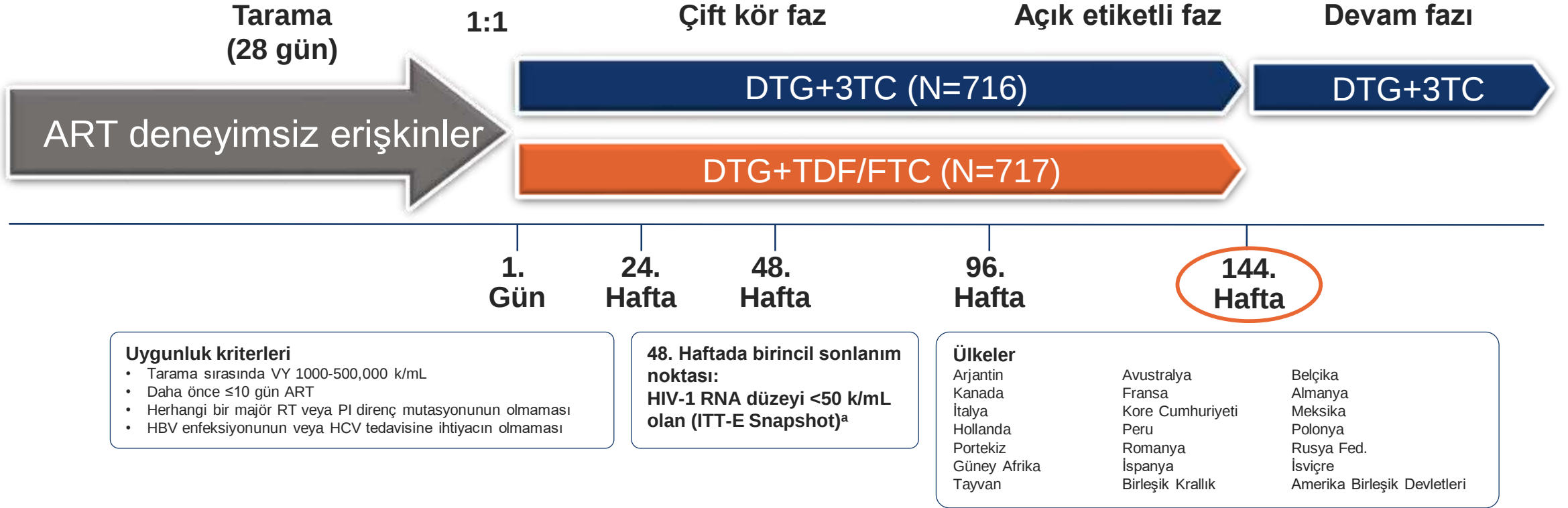


PM-TR-DLM-PPTX-250007-Nisan 2025

1. Cahn P., et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83:310-318. Supplemental Digital Content 10 2. Zhao F., et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2022;91:S16–S19. 3. Hidalgo-Tenorio C., et al. Viruses 2022, 14, 524 4. Hidalgo-Tenorio C., et al. Medicine 2019;98:32(e16813) 5. Ciccullo A., et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2021;88:234–237. 6. Maggiolo F., et al. BMC Infectious Diseases 2022;22:782. 7. Noe S., et al. 19th European AIDS Conference; 2023; Warsaw, Poland eP.A.072 8. Gan L., et al. EXPERT REVIEW OF ANTI-INFECTION THERAPY 2023; <https://doi.org/10.1080/14787210.2023.2297919> 9. Santoro MM, et al. J Glob Antimicrob Resist 2023;31:52–62. 10. Procter I, et al. BASHH 2022. Abstract P42 11. Inan A., et al. DOLAM-500: Efficacy and safety of Dolutegravir (DTG) plus Lamivudine (3TC) in ART-naïve HiYB with baseline viral load 500,000 copies/mL 12. Gunduz A, et al. Real-Life Study Investigating the Efficacy and Safety of Dolutegravir (DTG) and Lamivudine (3TC) Treatment in Antiretroviral Therapy-Naïve Adult Patients with HIV-1 Infection, EKMUD 2024, Antalya Türkiye. 13. Gökengin D. TR-DOLA: TÜRKİYE’de tedavi deneyimi olan HIV ile yaşayan kişilerde Dolutegravir (DTG) + Lamivudin (3TC) kullanımına ilişkin gerçek yaşam verileri, Ulusal HIV/AIDS Kongresi SS-05. 2024



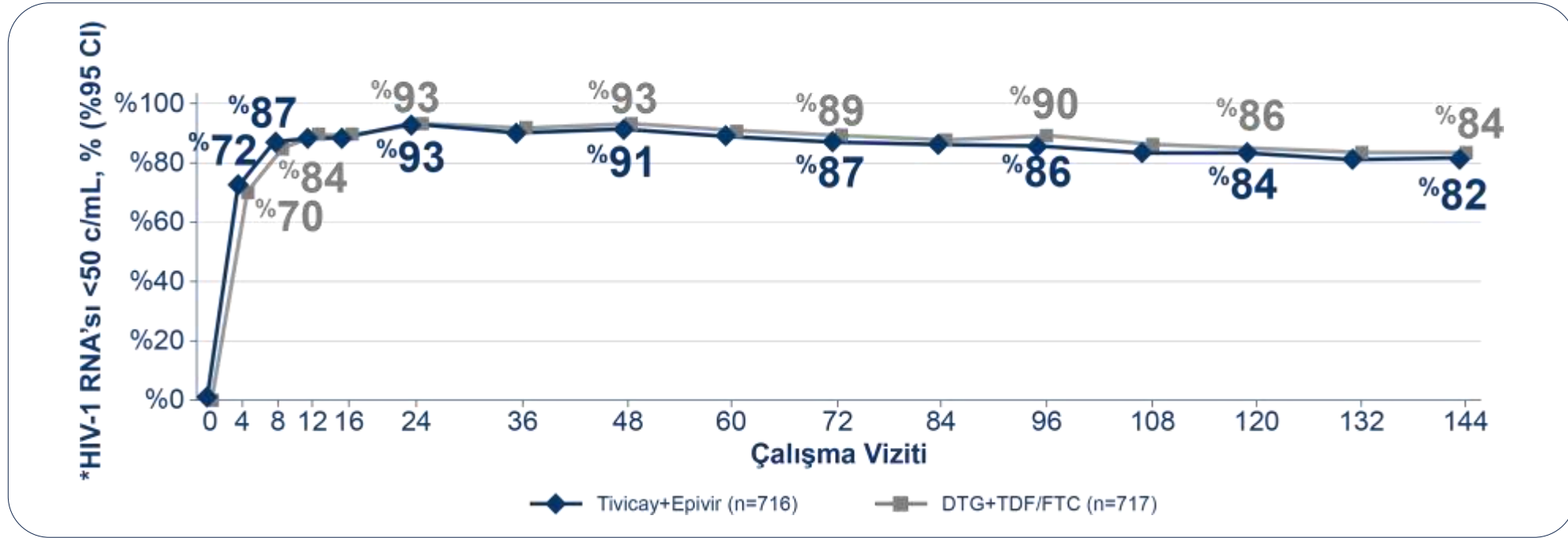
GEMINI-1 ve GEMINI-2 Çalışma Tasarımı



^aTek tek çalışmalar için %10 noninferiorite marjı.

1. Cahn et al. AIDS. 2022 Jan 1;36(1):39-48.

Tivicay+Epivir ile Virolojik Baskılanma 144. Haftaya Kadar Sürdürülmüştür



DTG+3TC, GEMINI-1, GEMINI-2 ve havuzlanmış popülasyonda (144. Hafta)
HIV-1 RNA değerinin <50 k/mL olması açısından DTG+TDF/FTC'ye göre eşdeğer bulunmuştur.

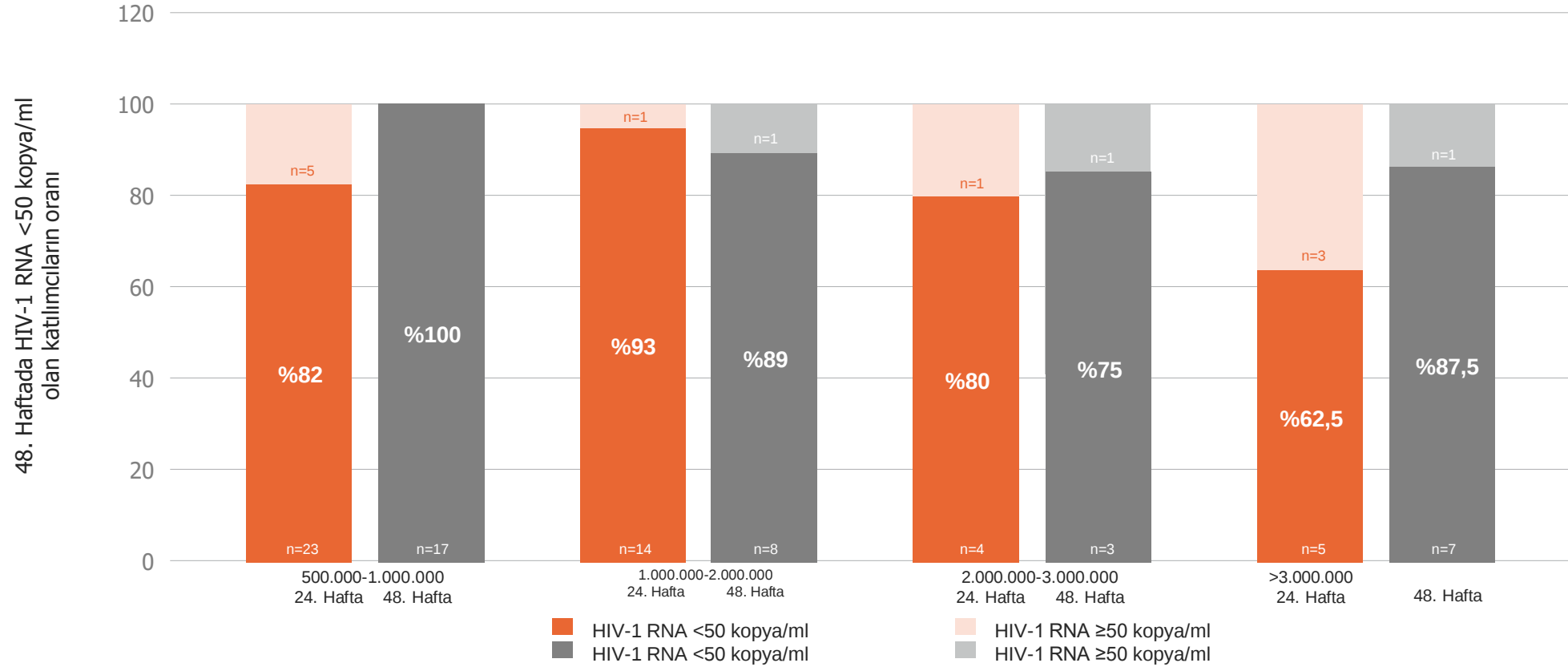
DOLAM-500: Başlangıçtaki Viral Yüğü ≥ 500.000 Kopya/mL Olan ART-Deneyimsiz HİYB’de Dolutegravir (DTG)+Lamivudinin (3TC) Etkililiğı ve Güvenliliğı

Asuman Inan, Sıla Akhan, Bülent Kaya, Yeşim Taşova, Ayşin Kılınç-Toker, Petek Konya, Selçuk Nazik, İlkay Karaoğlan, Mustafa Kemal Çelen, Dilara Inan, İlkay Akbulut, Salih Atakan Nemli, ve Dolam-500 Kohortu

Çalışma Tasarımı

- Retrospektif, çok merkezli, gözlemsel, gerçek yaşam çalışması
- Başlangıçtaki viral yükü ≥ 500.000 kopya/mL olan, 18 yaş üstü HIYB çalışmaya alınmıştır.
- DTG+3TC rejimi ile ART'ye başlanmış ve en az 24 haftalık takip tamamlanmıştır.
- **Birincil sonlanım noktası, 48. haftada HIV RNA'sı 50 kopya/mL'nin altında olan kişilerin oranı şeklinde belirlenmiştir.**
- Türkiye'deki 15 HIV merkezinden 56 kişi dahil edilmiştir.
- %92,8'i erkektir.
- Medyan yaş 36 olarak bulunmuştur.
- Medyan Bazal CD4+ hücre sayımı 330 hücre/mm^3
- Medyan Bazal HIV-1 RNA değeri 1,023,000 kopya/ml
- Başlangıçtaki **direnç testi 27 (%48,2) kişide mevcuttur ve herhangi bir direnç mutasyonu tespit edilmemiştir.**

VY ≥ 500.000 Kopya Olan Tedavi Deneyimsiz Kişilerde Tivicay+Epivir'in Virolojik Baskılanmayı Sağlamada Başarılı Olduğu Gösterilmiştir



Retrospektif, çok merkezli, gözlemsel gerçek yaşam çalışması
DOLAM-500'e 15 merkezden, 56 kişi katılmıştır.¹

PM-TR-DLM-PPTX-250007-Nisan 2025

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü; RNA: Ribonükleik Asit; VL: Viral Yük

1. İnan A., et al. DOLAM-500: Efficacy and safety of Dolutegravir (DTG) plus Lamivudine (3TC) in ART-naive HİVB with baseline viral load $\geq 500,000$ copies/mL

Çalışma Sonuçları

- ▶ Devam etmekte olan çalışmamızın ilk sonuçları, **DTG+ 3TC** ikili ART rejiminin, başlangıçtaki viral yükü ≥ 500.000 kopya/ml olanlarda **birinci basamak tedavi olarak etkili ve tolere** edilebilir olabileceğini ortaya koymaktadır.
- ▶ Hem randomize çalışmalar hem gerçek yaşam verileri ART deneyimsiz veya ART deneyimli kişilerde Tivicay+Epivir tedavisi ile
 - uzun süreli virolojik baskılanma sağlandığını,
 - direnç gelişmediğini,
 - advers olay ve tedaviyi sonlandırma oranlarının düşük olduğunu kanıtlamıştır.¹⁻⁶
- ▶ Tivicay+Epivir, HIV ile yaşayan kişiler için birinci basamak tedavi seçeneklerinden biridir.⁷

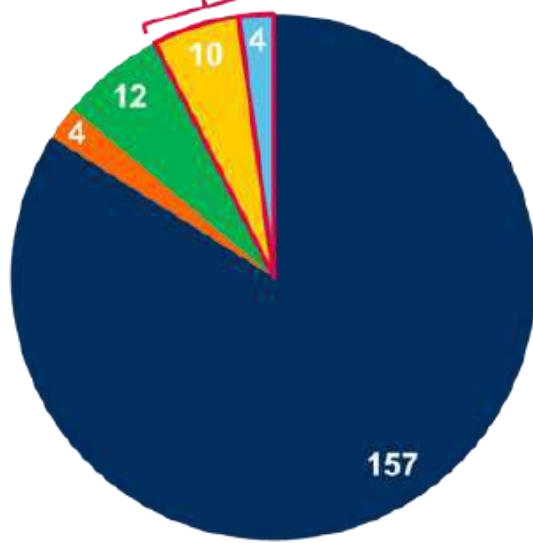
Tedavi Deneyimsiz HIV ile Yaşayan Kişilerde ve Başlangıçta CD4+ Sayısı Düşük veya Viral Yüğü Yüksek Olan Kişilerde Dolutegravir+Lamivudin'in (DTG+3TC) Gerçek Yaşamdaki Etkililiğı: SistematiK Literatür İncelemesi

Emilio Letang,¹ Tristan J. Barber,^{2,3} Clotilde Allavena,⁴ Laurent Hocqueloux,⁵ José Casado,⁶ Simona Di Giambenedetto,⁷ Alfonso Cabello-Úbeda,⁸ Antonella d'Arminio Monforte,⁹ Madhusudan Kabra,¹⁰ Julie Priest,¹¹ Ana Milinkovic,¹⁰ Bryn Jones¹⁰

¹ViiV Healthcare, Madrid, Spain; ²Ian Charleson Day Centre, Royal Free London NHS Foundation Trust, London, UK; ³Institute for Global Health, University College London, London, UK; ⁴CHU Hôtel-Dieu, Nantes, France; ⁵Centre Hospitalier Universitaire d'Orléans, Orléans, France; ⁶Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain; ⁷Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS and Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome, Italy; ⁸Fundación Jimenez Diaz University Hospital, Madrid, Spain; ⁹'San Paolo' Hospital, University of Milan, Milan, Italy; ¹⁰ViiV Healthcare, Brentford, UK; ¹¹ViiV Healthcare, Durham, NC, USA

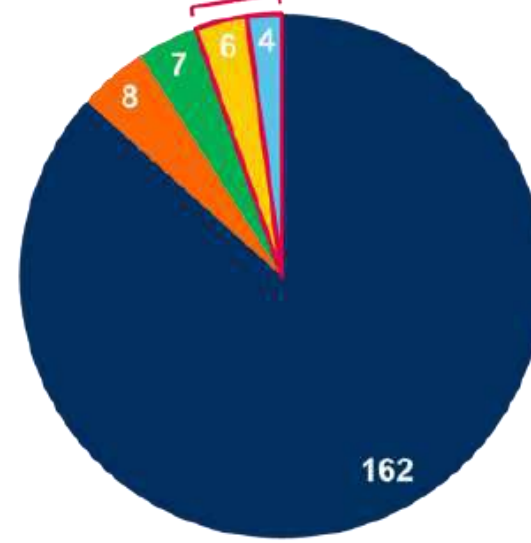
Tivicay+Epivir'e Viral Yük ≥ 100.000 Kopya/mL ve CD4+ Sayısı < 200 Hücre/mm³ Düzeyindeyken Başlayan HIV ile Yaşayan Kişilerde Elde Edilen Verileri Bildiren Gerçek Yaşam Yayınlarının Dökümü

Yüksek Viral Yük
14 çalışma dahil edilmiştir.



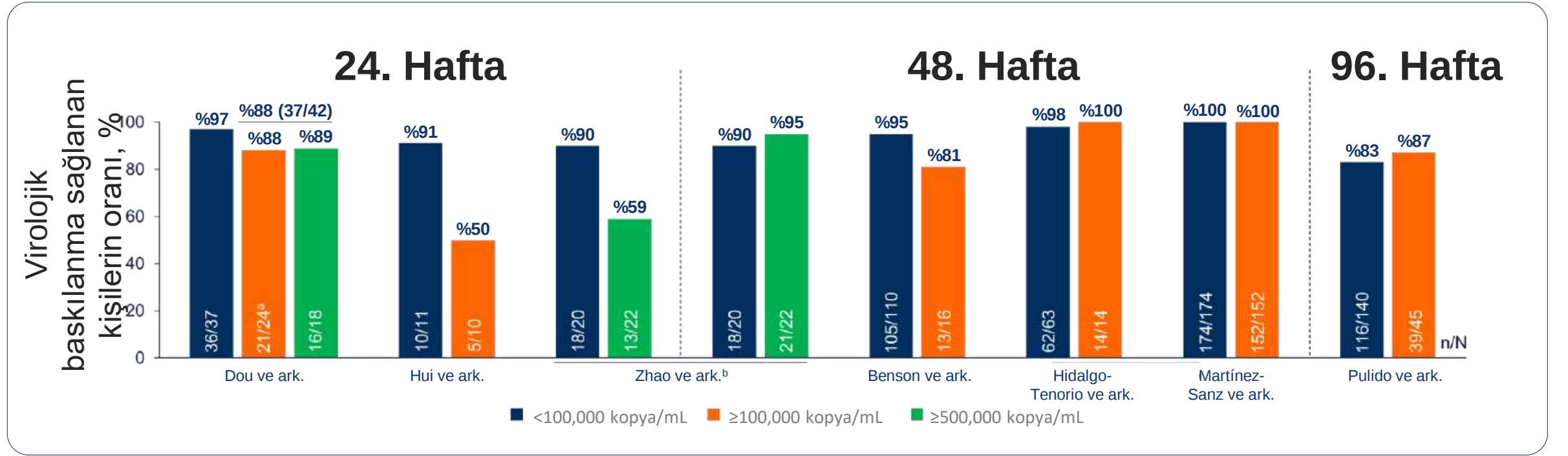
- Yüksek VY bulunan popülasyon yok
- Yüksek VY bulunan tedavi deneyimli
- Çakışan kohort
- Başlangıç+sonuç verileri
- Yalnızca başlangıç verileri

Düşük CD4+ Hücre Sayımı
10 çalışma dahil edilmiştir.



- Düşük CD4 bulunan popülasyon yok
- Düşük CD4 bulunan tedavi deneyimli
- Çakışan kohort
- Başlangıç+sonuç verileri
- Yalnızca başlangıç verileri

Başlangıçtaki Viral Yük Düzeyinden Bağımsız Virolojik Baskılanma Sağlanmıştır

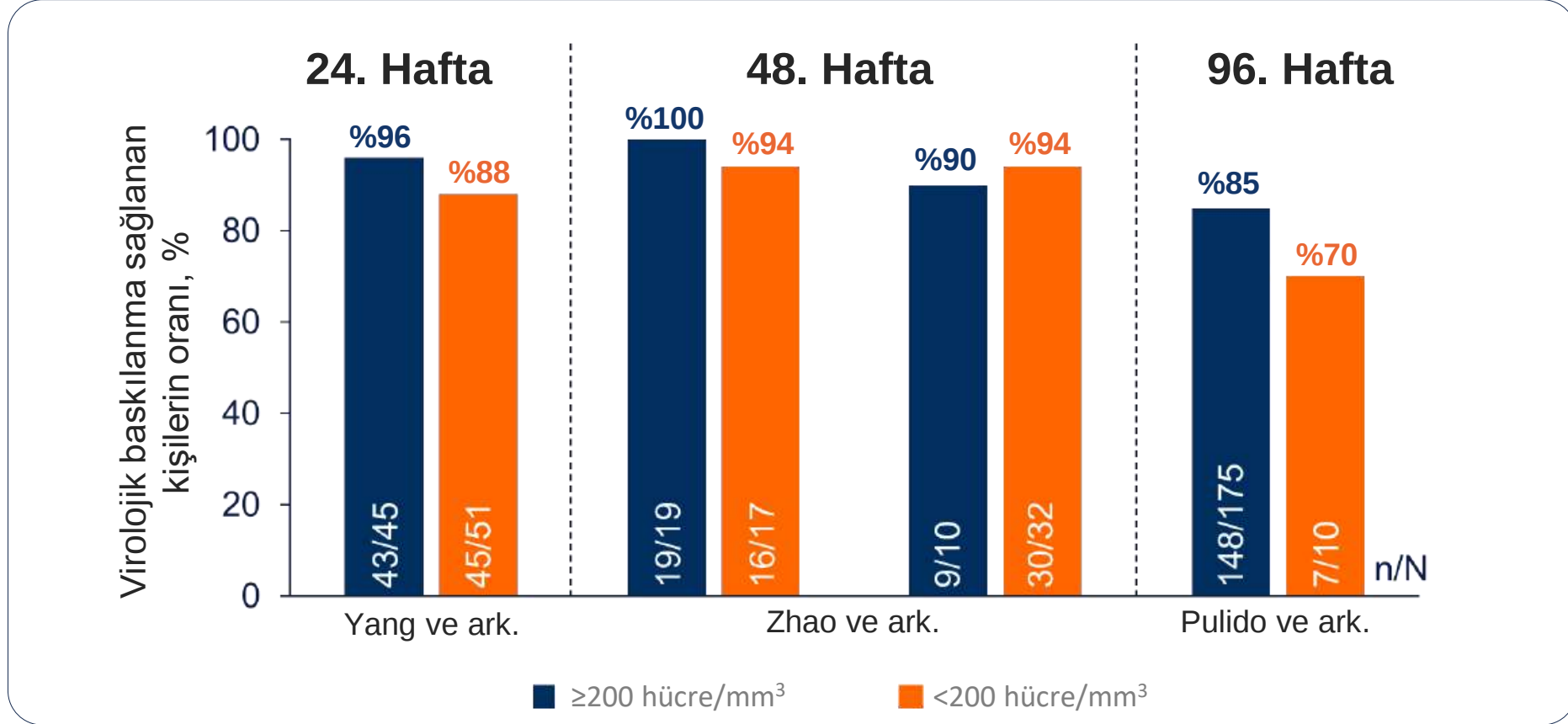


Gösterilen çalışmalar, başlangıçta yüksek viral yük saptanan n ≥10 kişi içerenlerle sınırlandırılmıştır.

^aViral yük ≥100.000 ila <500.000 kopya/mL. ^bYüksek viral yük saptanmayan grup <500.000 kopya/mL.

1. Letang et al. EACS 2023; Warsaw, Poland. Poster eP.A.050.

Başlangıçtaki CD4+ Sayısından Bağımsız Virolojik Baskılanma Sağlanmıştır



TR-DOLA Çalışması: 15 Merkez 225 HİYK Dahil Edilmiştir



Dahil edilme kriterleri

- HIV-1 ile enfekte yetişkinler
- Önceki karma ART rejimleri ile viral baskılanma sağlanmış
- DTG+3TC ikili rejimine geçiş:
Tedavi süresi: ≥ 24 hafta
- Veri toplama ve analiz
- Retrospektif: En az 24 hafta
Prospektif: 24 hafta
- Kaynak veri doğrulaması yapılmış kişi verilerine dayanılarak analiz edilmiştir



Başlangıç Özellikleri:

Toplam Katılımcı Sayısı: 225

Ortalama Yaş: 45,8 yıl

Cinsiyet: %82,7 erkek

HIV ile Yaşama Süresi: Ortalama 9,5 yıl

Önceki ART: %53,8 daha önce >1 rejim

DTG+3TC rejimine en sık geçiş yapılan rejimler:

TDF/FTC+DTG: %43,6

TAF/FTC/EVG/c: %20,9

Tedavi Değişikliğinin Sebepleri:

İlaç yan etkileri: %62,2

Komorbiditeler:

- Hipertansiyon
- Hiperlipidemi
- Osteoporoz

	Ort.± SS (Min.-Maks.) (Ortanca) (Q25-Q75)
DTG+3TC öncesi tedavi süresi (yıl)	6,1±4,7 (0,1-32,7) 4,9 (3-8,2)
DTG+3TC tedavi süresi (yıl)	3,4±2 (0,5-8,4) 2,9 (1,6-5,1)

En az 6 aylık retrospektif izlem dönemi sonunda DTG+3TC tedavisi ile

İmmünolojik Değişiklikler

CD4+ T lenfosit sayısı ve yüzdesinde anlamlı artış

654,3 → 754,3 (p<0,001)

HIV RNA düzeyi

%93'ünde viral yük <50 kopya/mL

%7'sinde viral yük 50-100 kopya/mL

DTG+3TC rejimine geçişte, önceki virolojik baskılanmanın sürdürülebilir olduğu ve immünolojik yarar elde edildiği görülmüştür

Tivicay + Epivir Yüksek Direnç Bariyeri

Prof. Dr. Dilara İnan

PM-TR-DLM-PPTX-250007-Nisan 2025

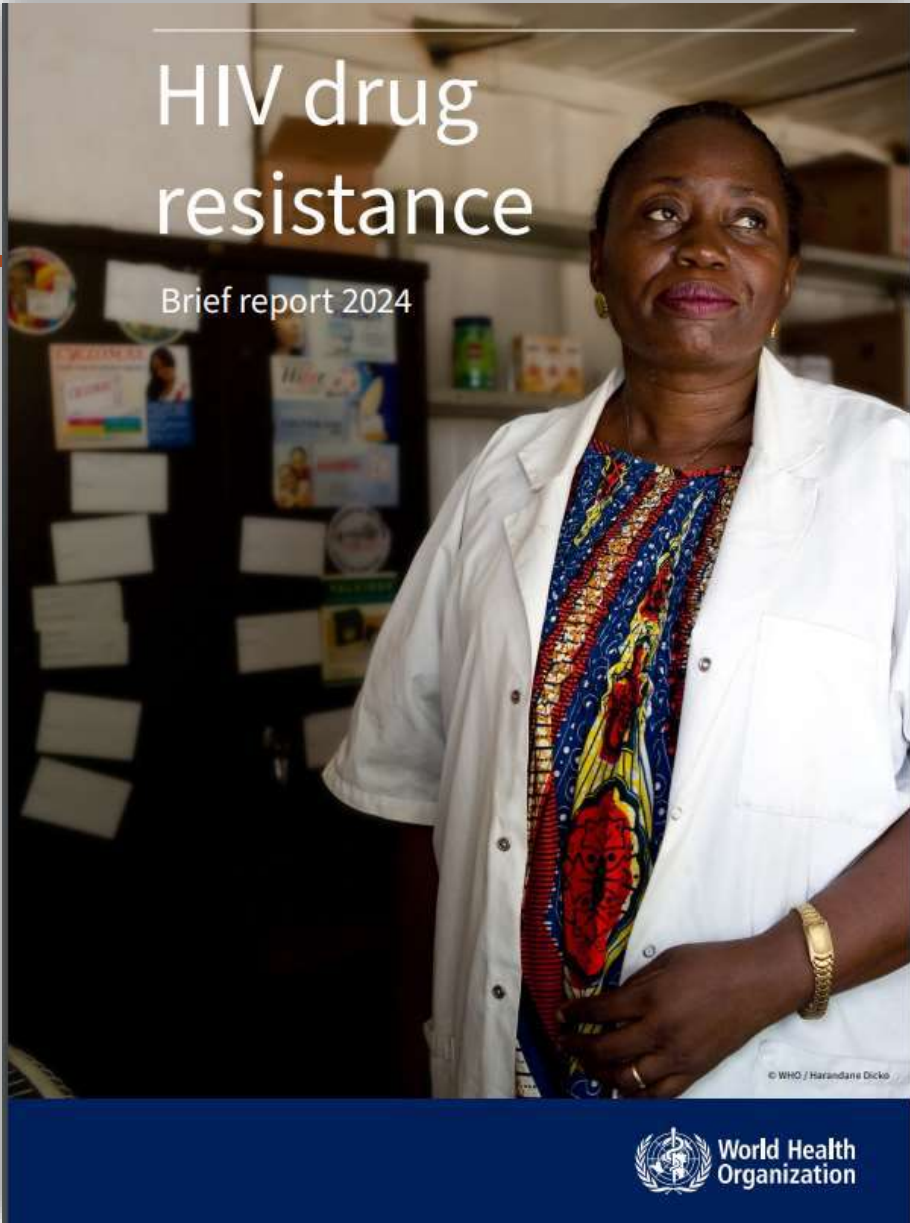
ART ve Direnç

- Son on yılda dünya, HIV ile yaşayan on milyonlarca insanın hayatını kurtaran ART kullanımında benzeri görülmemiş bir artışa tanık oldu:
 - 2010'daki 7,7 milyondan Aralık 2022'de 29,8 milyona çıkan ART'ye erişen kişi sayısı
- HIV ilaçlarının kullanımının artmasıyla birlikte HIV ilaç direnci de ortaya çıkmış olup, son yıllarda bu direnç giderek artmakta
 - Tüm ARV ilaçlar kısmen veya tamamen etkisiz hale gelme riski altındadır
 - Önlenmezse, HIV ilaç direnci kullanılan ilaçların etkinliğini tehlikeye atabilir

Klinik Çalışmalar

Dört farklı klinik çalışmada
DTG'nin yüksek direnç bariyerine
sahip olduğu kanıtlanmıştır

	96. haftaya kadar		144. haftaya kadar		96. haftaya kadar		48. haftaya kadar	
	DTG+ 2NRTI (N=411)	RAL+ 2NRTI (N=411)	DTG+ ABC/3TC (N=414)	EFV/TDF/FTC (N=419)	DTG+ 2NRTI (N=242)	DRV/r+ 2NRTI (N=242)	DTG+ ABC/3TC QD (N=248)	ATV/r+ TDF/FTC QD (N=247)
PDVF Gelişen Hasta, n (%)	22 (5)	29 (7)	39 (9)	33 (8)	2 (2)	4 (2)	6 (2)	4 (2)
PDVF anında genotipik sonuç, n (%)	10 (40)	20 (68)	-	-	-	-	-	-
INI dirençli mutasyonlar, n (%)*	0 (0)	1 (6)	0 (0)	0 (0)	-	-	0 (0)	0 (0)
PDVF sırasında mevcut olan RT genotipik sonuçları, n	14	20	-	-	-	-	-	-
NRTI dirençli mutasyonlar, n (%)*	0 (0)	4 (21)	0	1 (<1; K65K/R)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (<1; M184V)
NNRTI dirençli mutasyonlar, n (%)*	-	-	0	6 (1; K101E, K103N, K103K/N, G190G/A)	0 (0)	0 (0)	-	-
PI dirençli mutasyonlar, n (%)	-	-	0	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)



DSÖ verileri

- DSÖ, yeni tedavi başlanan veya yeniden tedavi başlanan kişilerde HIV ilaç direncine bakılmasını öneriyor
- Pek çok ülkede DTG temelli rejimlerin ilk basamak ART'de önerilmesi nedeniyle sadece HIV'in reverz transkriptaz ve proteaz bölgesi için değil, artık integraz bölgesi için de genotipleme öneriyor

Şu anda 128 ülkede 25 milyondan fazla insan DTG kullanmaktadır

- DSÖ, 2018'den bu yana DTG temelli ART'yi;
 - **Yetişkin ve adolesanlarda** HIV tedavisinde tercih edilen **birinci** basamak tedavi rejimi olarak önermekte
 - **Viral yükü baskılanmamış** NNRTI bazlı ART alan bireyler için tercih edilen **ikinci** basamak ART olarak önermekte
- Temmuz 2023 itibarıyla,
 - 127 ülkenin **%91'i** yetişkinler ve adolesanlar için tercih edilen **birinci basamak** ART olarak DTG temelli rejimleri kullanmaktadır
 - 116 ülkenin **%77'si** DTG'yi yetişkinler ve adolesanlar için **ikinci basamak** ART'nin bir parçası olarak dahil etmiştir
 - 114 ülkenin **%69'unda bebek ve çocuklarda başlangıç tedavisinde** DTG içeren rejimler tercih edilmektedir

Literatür taraması

WHO HIV Drug Resistance Report, 2024

Senaryo 1

ART deneyimsiz, DTG + iki
NRTI başlananlar
(15 çalışma, 4588 kişi)

Senaryo 2

ART deneyimsiz, DTG + LAM
başlananlar
(3 çalışma, 967 kişi)

**INSTI ilişkili
DRM %1,6**

ART deneyimli, NNRTI içeren
rejimlerle viral yükü
baskılanamayan DTG + iki
NRTI'ya geçilenler
(6 çalışma, 1428 kişi)

Senaryo 4

ART deneyimli, viral yükü
baskılanmış olup DTG + iki
NRTI'ya geçilenler
(4 çalışma, 930 kişi)

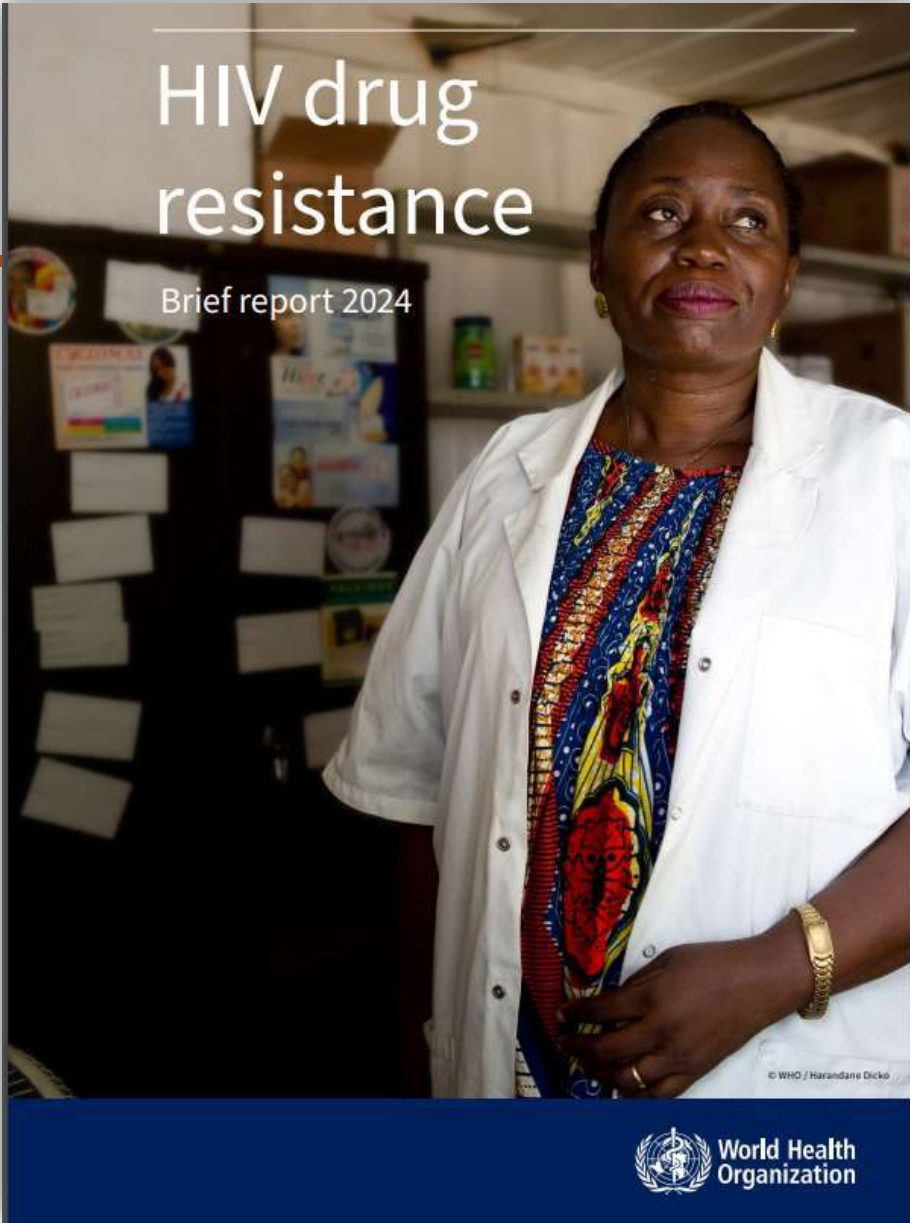
Senaryo 5

ART deneyimli, viral yükü
baskılanmış olup DTG tabanlı
ikili tedaviye geçilenler
(10 çalışma, 1784 kişi)

**INSTI ilişkili
DRM %2,9**

ART deneyimli, viral yükü
baskılanmış olup DTG
monoterapisine geçilenler
(4 çalışma, 276 kişi)

Diğer dört senaryoda viral yükü baskılanamayanlar arasında INSTI ile ilişkili ilaç direnci mutasyonlarının prevalansı $\leq\%0,1$



DSÖ önerileri

- Tüm ülkelerde standardize direnç sürveyansı yapılmalı
 - Hangi popülasyonların klinik yönetim için ilaç direnci testinden yararlanabileceği konusunda bilgi sağlar
- Uyum müdahaleleri
 - Tüm AR ilaçlar, direnç riskiyle karşı karşıyadır

HIV-1 drug resistance in people on dolutegravir-based antiretroviral therapy: a collaborative cohort analysis



Tom Loosli, Stefanie Hossmann, Suzanne M Ingle, Hajra Okhai, Katharina Kusejko, Johannes Mouton, Pantxika Bellecave, Ard van Sighem, Melanie Stecher, Antonella d'Arminio Monforte, M John Gill, Caroline A Sabin, Gary Maartens, Huldrych F Günthard, Jonathan A C Sterne, Richard Lessells, Matthias Egger*, Roger D Kouyos**

- 2013-2021 arasında, 599 katılımcı
- DTG alırken viremik olan kişilerde genotipik direnç testi sonuçları
- 2 ayrı HIV organizasyonunun 8 kohortundan katılımcı alınmış
 - Kanada, Fransa, Almanya, İtalya, Hollanda, İsviçre ve İngiltere'den ART-CC kohortu
 - Güney Afrika'dan leDEA kohortu

	Analysis of resistance-conferring mutations (n=599)	Analysis of risk factors for dolutegravir resistance (n=540)
Sex		
Female	187 (31%)	175 (32%)
Male	412 (69%)	365 (68%)
Age at dolutegravir initiation, years	44 (36–52)	45 (37–52)
HIV subtype		
B	351 (59%)	316 (59%)
C	69 (12%)	63 (12%)
A	54 (9%)	51 (9%)
G	42 (7%)	39 (7%)
Other*	83 (14%)	71 (13%)
ART regimen at dolutegravir initiation		
Combination therapy with ≥3 antiretrovirals	511 (85%)	455 (84%)
Dual therapy (dolutegravir and other)	51 (9%)	50 (9%)
Dual therapy (dolutegravir and lamivudine)	19 (3%)	17 (3%)
Monotherapy	18 (3%)	18 (3%)
ART duration at dolutegravir initiation, years	6.7 (0.95–14)	7.9 (2.4–15)
Missing	4 (<1%)	4 (<1%)
Year of dolutegravir initiation	2016 (2015–2017)	2016 (2015–2017)
Year of genotypic resistance testing	2018 (2017–2019)	2018 (2017–2019)
Availability of additional (previous) genotypic resistance tests		
Yes	395 (66%)	356 (66%)
No	204 (34%)	184 (34%)
Dolutegravir regimen initiation		
Switch to dolutegravir-based ART	486 (81%)	470 (87%)
Initiation on dolutegravir-based ART	113 (19%)	70 (13%)
Duration on dolutegravir-based ART at genotypic resistance testing, years	1.4 (0.58–2.7)	1.6 (0.67–2.8)
Exposure to first-generation INSTI		
Yes	193 (32%)	184 (34%)
No	406 (68%)	356 (66%)

- Çoğunluğu subtip B
- DTG başlandığında kullanılan rejimler
 - %85 >3 antiretroviral,
 - Dual tedavi
 - %9 DTG ve bir diğer ARV
 - %3 DTG + lamivudin
 - %3 DTG monoterapisi
- DTG temelli ART'ye başladıklarında **ortalama yedi yıldır ART alan** kişiler
- **%32'sinde 1.kuşak INSTI kullanım öyküsü** mevcut

INSTI ilaç direnci mutasyonları

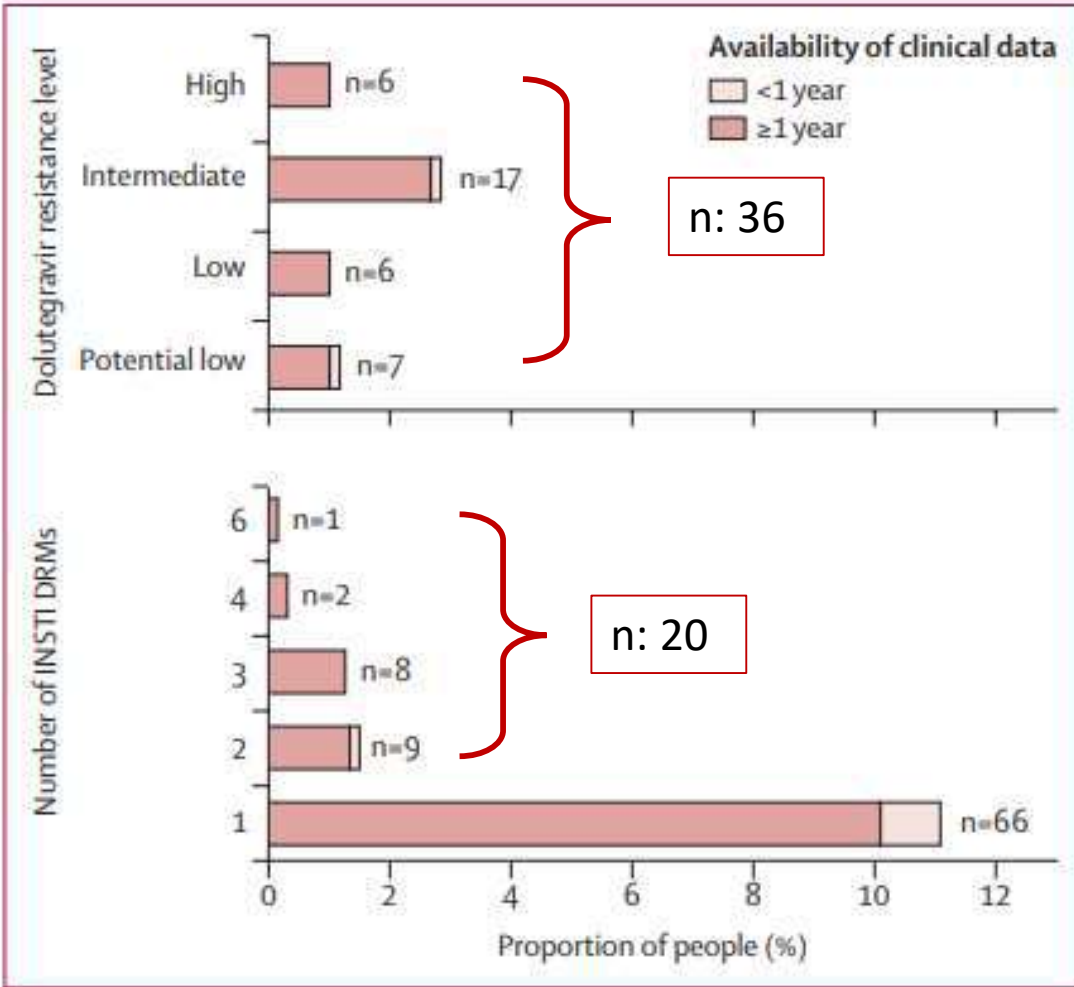


Figure 1: Prevalence of dolutegravir resistance and INSTI DRMs

- %94'ü DTG'ye **tam** duyarlı
- %6'sında **DTG direnci** mevcut (36)
 - Potansiyel düşük düzeyde direnç: 7 (%1)
 - Düşük düzeyde direnç: 6 (%1)
 - Orta düzeyde direnç: 17 (%3)
 - Yüksek düzeyde direnç: 6 (%1)

%4,8

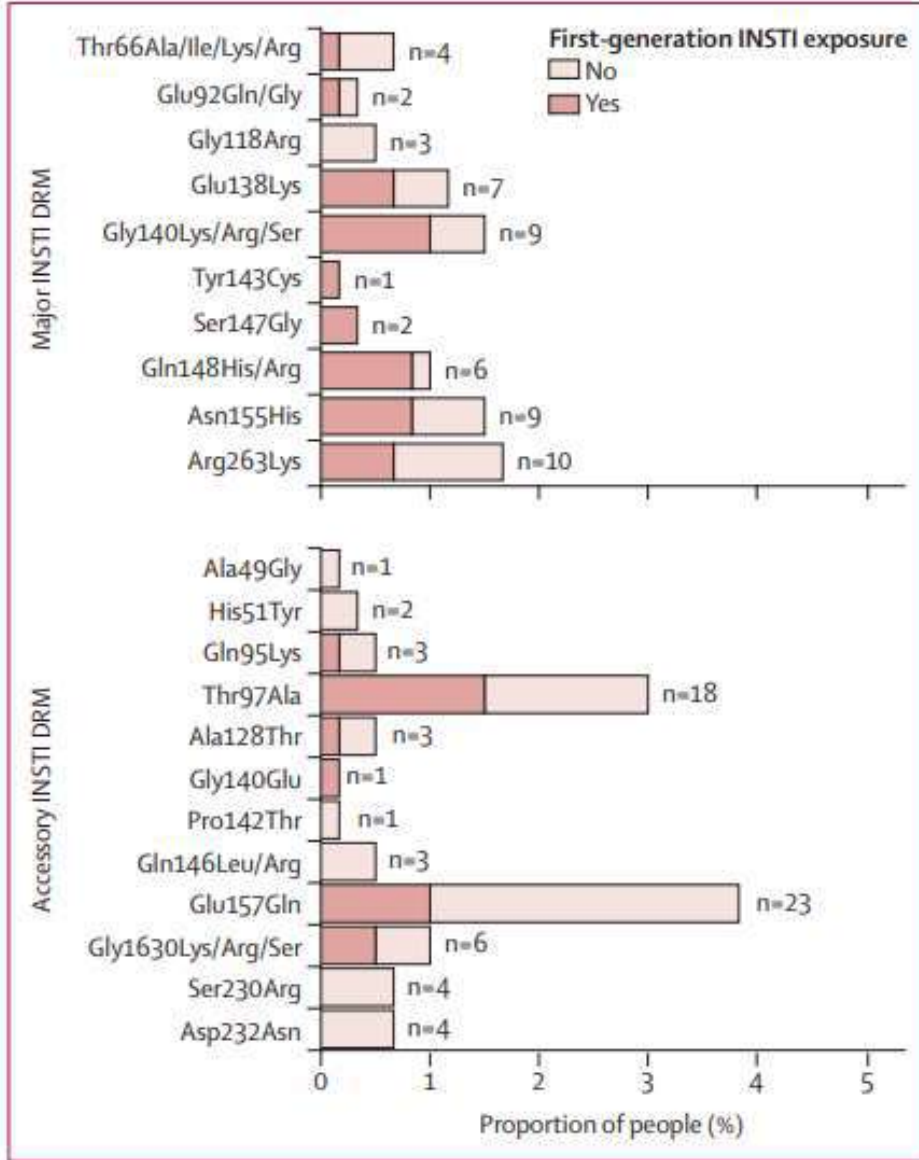


Figure 2: INSTI DRMs found in 599 people experiencing viraemia on a dolutegravir-based regimen

En sık görülen majör mutasyonlar

R263K : 10 kişide

N155H : 9 kişide

G140RS : 9 kişide

DTG direncine en güçlü etkisi olan

G118R sadece 3 kişide

DTG direnci ile ilişkili risk faktörleri

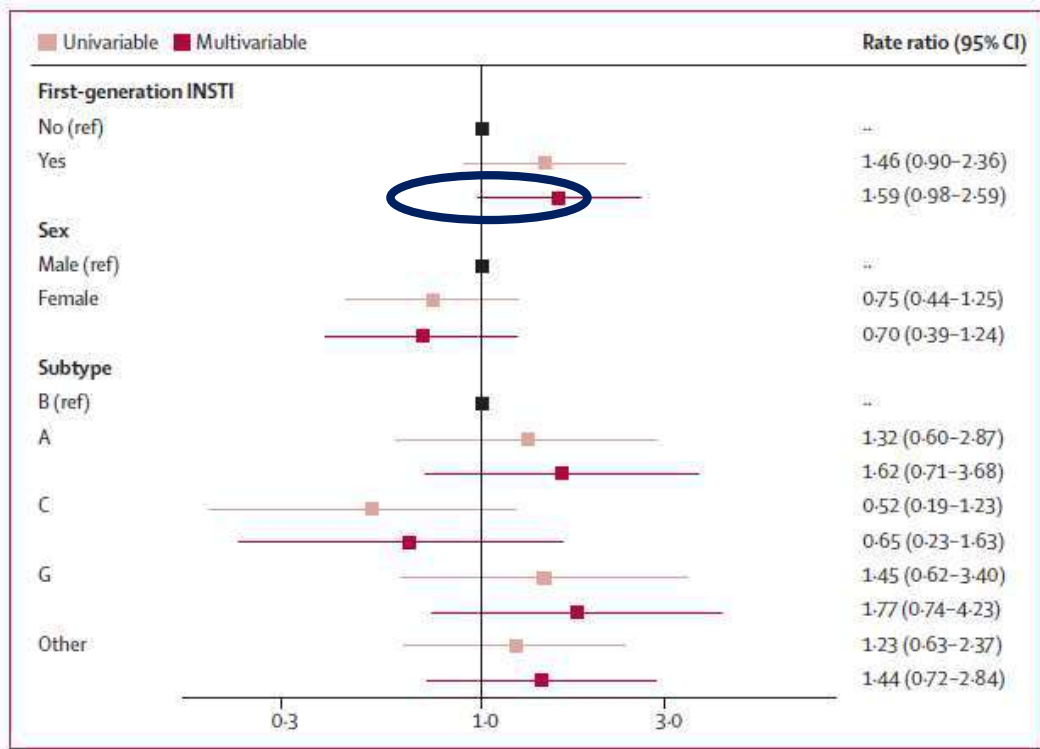
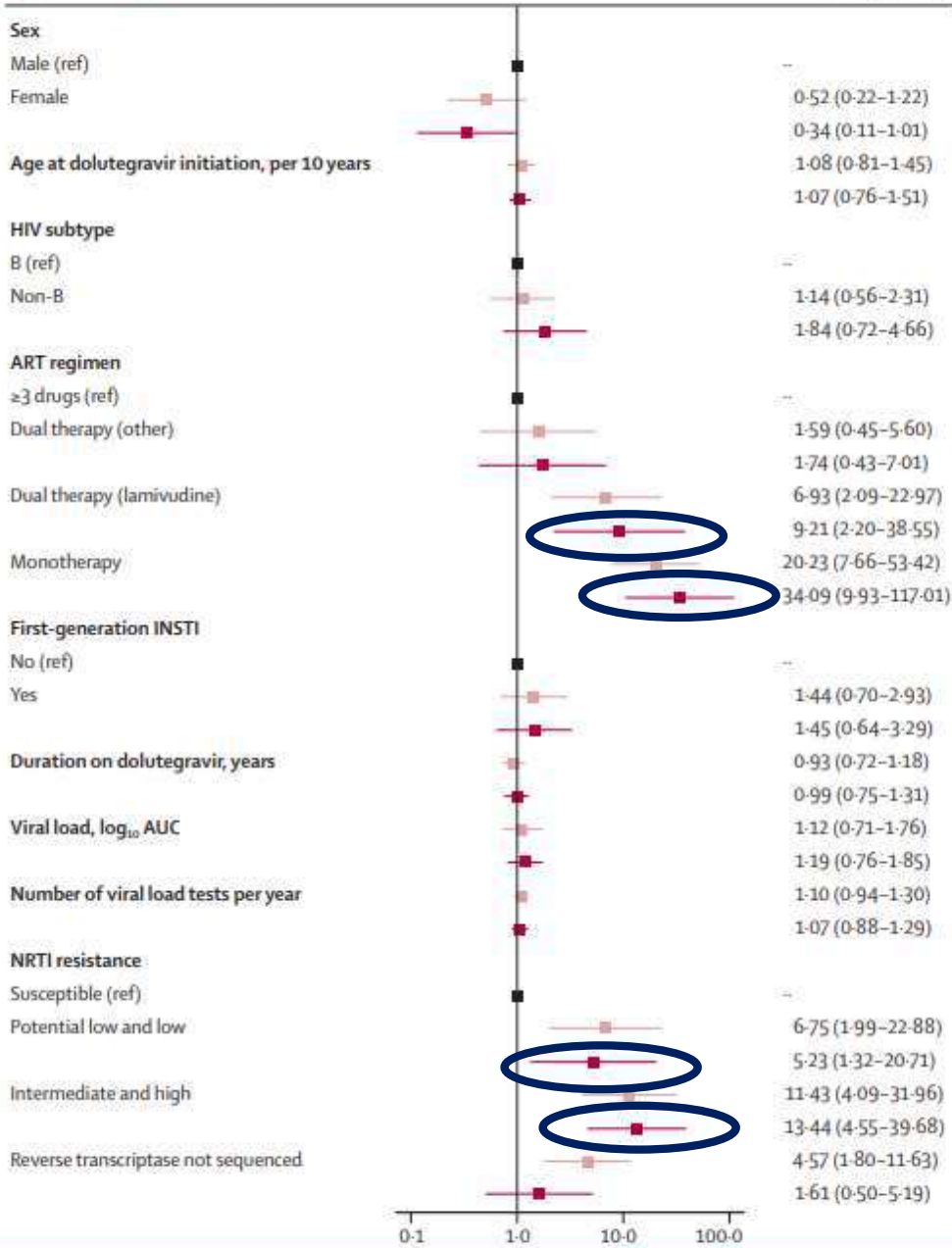


Figure 3: Rate ratios for number of INSTI DRMs

A negative binomial generalised linear model was fit to the number of major and accessory INSTI DRMs in 599 people with viraemia on dolutegravir-based antiretroviral therapy. The plot shows univariable and multivariable point estimates and 95% CIs of rate ratios. INSTI=integrase strand transfer inhibitor. DRM=drug resistance mutation.

- DTG mutasyon sayısı (hem majör hem aksesuar) daha önce 1. kuşak INSTI grubu ilaçlara maruz kalanlarda daha fazla (aRR: 1,59)
 - Sadece majör mutasyon sayısı göz önüne alındığında bu ilişki daha kuvvetli (aRR: 2,67)



DTG direnci ile ilişkili risk faktörleri

- Üçlü rejime göre DTG monoterapisi alanlarda 34 kat,
- DTG+LAM alanlarda 9 kat daha yüksek
- NRTI direnci varlığında daha yüksek
 - Pot. düşük/düşük düzeyde NRTI direnci varlığında aOR: 5,23
 - Orta/yüksek düzeyde NRTI direnci varlığında aOR: 13,44

Çalışmanın tartışma kısmında belirtilen kısıtlılıklar

- Ana **analiz kesitsel** olduğu için NRTI direncinin DTG direncine göre zamanlaması belirlenememiştir
 - Önceki rejimleriyle gelişen NRTI direnci, DTG'ye direnç gelişmesini kolaylaştırmış olabilir
- **Kohortlar çok heterojen**
 - Genotipik direnç testinin ne zaman ve kimin için yapılacağı kohortlar arasında farklılık göstermekte
 - Avrupa'daki ART ve HIV bakımına yönelik kişiselleştirilmiş yaklaşım, diğer ülkelere, özellikle de düşük ve orta gelirli ülkelere genelleştirilemez
- Yazarlar bu **heterojenliğin** sonuçları etkilemiş olabileceğini belirtiyor

Çalışmanın Kısıtlılıkları

ART'ye uyum değerlendirilmemiştir

Katılımcı kayıtlarında önceki veya mevcut rejimlerine ait uyum verisi yok

Rifampisin kullanımı-ilaç etkileşimi açısından değerlendirilmemiştir

İntegraz dışındaki mutasyonların DTG direnci kazandırabileceğine dair kanıtlar artmakta

Ancak çalışma bu mutasyonların etkilerini araştırmaya izin vermeyen pol dizilerine dayanıyor

Birinci kuşak INSTI kullananlarda DTG direnç genleri daha sık görülmüş

Geçmişte edinilmiş INSTI direnç genlerinin DTG'ye direnç gelişmesini hızlandırdığının bir göstergesi olabilir

Bu çalışmada dikkat edilmesi gerekenler!

DTG'ye yüksek düzeyli
direnç oranı **çok düşük**
bulunmuş

- 6 kişi (%1)

DTG etkinliğinin önemli
ölçüde azalmasına
neden olan majör
mutasyon (G118R) **çok
az kişide** (3 kişi) tespit
edilmiş

DTG monoterapisi
önerilen bir
yaklaşım değildir

RESIST Çalışması-Sonuç

- Tedaviye uyumu iyi olmayan olgularda, genetik bariyeri yüksek de olsa INSTI grubundaki tüm ilaçlara karşı direnç gelişmesi olasıdır
 - Ancak bu olasılık, primer tedavide kılavuzlar tarafından önerilen ikili veya üçlü ilaç kombinasyonlarının kullanımı önünde bir engel oluşturmaz
- Çalışma, DTG direncinin ortaya çıkışını izlemenin ve popülasyon düzeyinde viral baskılamayı en üst düzeye çıkarmanın öneminin altını çiziyor

DTG + LAM ikili tedavisi hem ilk seçenek rejim olarak hem de tedavi deneyimli olgularda tedavinin sadeleştirilmesi amacıyla tüm rehberlerde önerilmektedir

Long-term efficacy of dolutegravir plus lamivudine for maintenance of HIV viral suppression in adults with and without historical resistance to lamivudine: Week 96 results of ART-PRO pilot study

David Rial-Crestelo^{1†}, Rosa de Miguel^{2†}, Rocío Montejano², Lourdes Dominguez-Dominguez¹, Paula Aranguren-Rivas¹, Andrés Esteban-Cantos², Otilia Bisbal¹, Mireia Santacreu-Guerrero¹, Mónica García-Alvarez¹, Belén Alejos ³, Asunción Hernando⁴, Laura Bermejo-Plaza¹, Julen Cadiñanos², Mario Mayoral², Juan Miguel Castro², Victoria Moreno², Luz Martín-Carbonero², Rafael Delgado ¹, Rafael Rubio¹, Federico Pulido¹ * ‡ and José Ramón Arribas ² ‡ on behalf of ART-PRO, PI16/00837-PI16/00678 study groups

- Geçmişte lamivudin direnci mutasyonu öyküsü olan, ancak ilaç değişimi sırasında proviral DNA Sanger dizilemesinde bunların kalıcılığına dair mevcut kanıt bulunmayan virolojik olarak baskılanmış kişilerde DTG+LAM'in etkinliğinin değerlendirilmesi
- Arşivlenmiş direnç başlangıç örneklerinin yeni nesil dizilemesi retrospektif olarak gerçekleştirilmiş

Sonuçlar

Başlangıç proviral DNA genotiplemesi ile lam ilişkili mutasyonu olmayanlar

Viral baskılanma süresi 7 yıl

%71,4'ünde proviral DNA'da yeni nesil dizilemeyle arşivlenmiş varyantlar saptanmış (15/21)

Viral baskılanma süresi 5,3 yıl

%15'inde proviral DNA'da yeni nesil dizilemeyle arşivlenmiş varyantlar saptanmış (3/20)

Geçmişte M184V/I ve/veya K65R OLAN grup (n=21)

Geçmişte M184V/I ve/veya K65R OLMAYAN grup (n=20)

Characteristic	All participants (n = 41)	Historical resistance to lamivudine (n = 21)	No historical resistance to lamivudine (n = 20)	P value
HIV-1 RNA $\leq$ 50 copies/mL	37 (90.2)	18 (85.7)	19 (95)	0.61
HIV-1 RNA $\geq$ 50 copies/mL	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1
HIV-1 RNA $\geq$ 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 $\geq$ 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)	

2 protokol ihlali, bir olumsuz olay, bir onamın geri çekilmesi

Sonuçlar

- 12 katılımcıda toplam 14 geçici viral rebound görülmüş
- Tümünde aynı rejim korunarak viral baskılanma tekrar sağlanmış

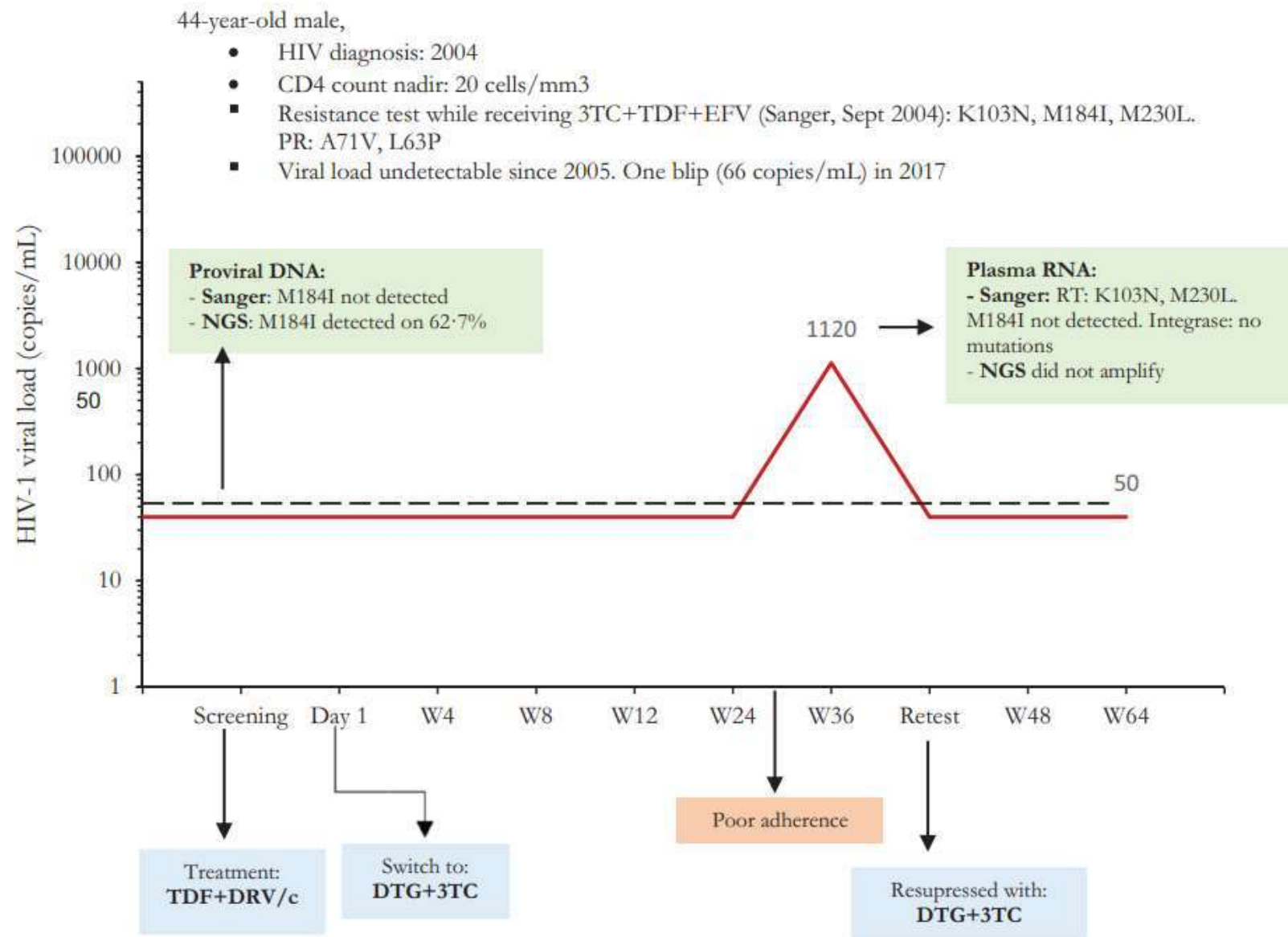


Figure 3. Viral load evolution of the patient presenting over 1000 copies/mL at W36.

Abbreviations: 3TC: lamivudine. DRV/c: darunavir/cobicistat. DTG: dolutegravir. EFV: efavirenz. NGS: Next-generation sequencing. RT: Retrotranscriptase. TDF: tenofovir disoproxil fumarate.

Sonuçlar

- DTG+LAM'in, lamivudin direnci geçmişine ve proviral DNA'da lamivudin direnciyle ilişkili arşivlenmiş mutasyonların yeni nesil dizilemeyle tespit edilmesine rağmen 96 hafta boyunca virolojik baskılanmayı koruduğu gösterilmiştir
- LAM'in M184V/I mutasyonlarının sürdürülmesi; azalmış 'viral fitness'ı koruyarak dolutegravire karşı direnç mutasyonlarının ortaya çıkmasını önlemesi yoluyla DTG+LAM'in başarısına katkıda bulunabilir
 - Daha önceki çalışmalarda lamivudinin rezidüel antiviral etkinliği gösterilmiştir

- Lamivudin mutasyonunun arşivlenmiş azınlık varyantlarının varlığının bu kombinasyonun virolojik etkinliği üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir
- Çalışmanın 144. hafta uzantısı devam etmektedir

Emergent resistance-associated mutations at first- or second-line HIV-1 virologic failure with second-generation INSTIs in two- and three-drug regimens: the Virostar-1 study

Anne-Geneviève Marcelin^{1*}, Cathia Soulie¹, Marc Wirden¹, Guillaume Barriere², François Durand², Charlotte Charpentier³, Diane Descamps³ and Vincent Calvez¹

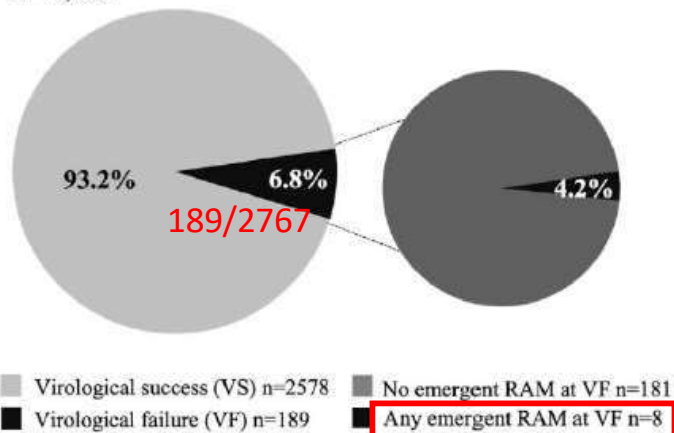
- 2019-2022 yılları arasında virolojik başarısızlık sırasında dirençle ilişkili mutasyonların retrospektif analizi
 - Gerçek yaşam verisi
 - BIC/FTC/TAF veya DTG/ABC/3TC veya DTG/3TC veya DTG/RPV alan 5986 kişi
 - Virolojik başarısızlık, iki ardışık HIV plazma viral yükü > 50 k/mL olarak tanımlanmış

Her bir rejim için direnç oranı %1'in altında:

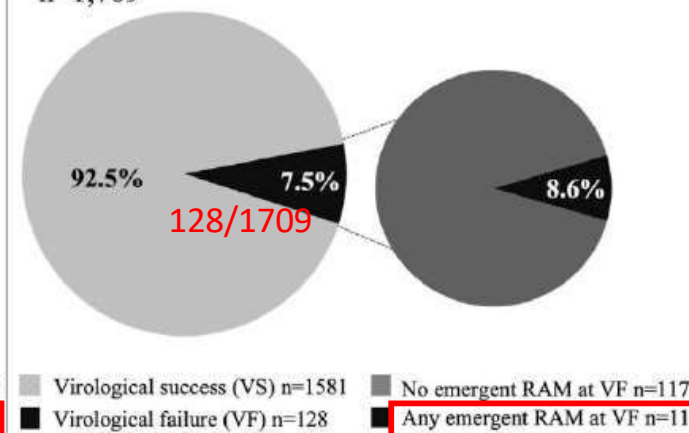
- BIC/FTC/TAF: %0,3 (8/2767)
- DTG/3TC: %0,9 (6/644)
- DTG/3TC/ABC: %0,6 (11/1709)
- DTG/RPV: %0,8 (7/866)

InSTI ilişkili RAM: 6/32 (%18,7)
 BIC/FTC/TAF: 2/2767
 DTG içeren rejimler: 4/3219
 (%0,12)

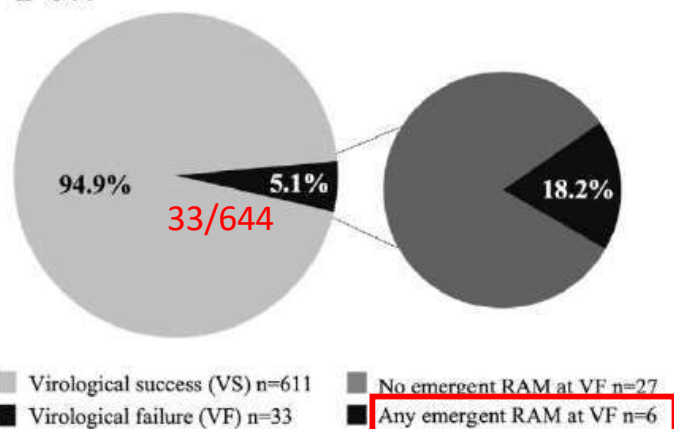
BIC/FTC/TAF in FL or SL
 n=2,767



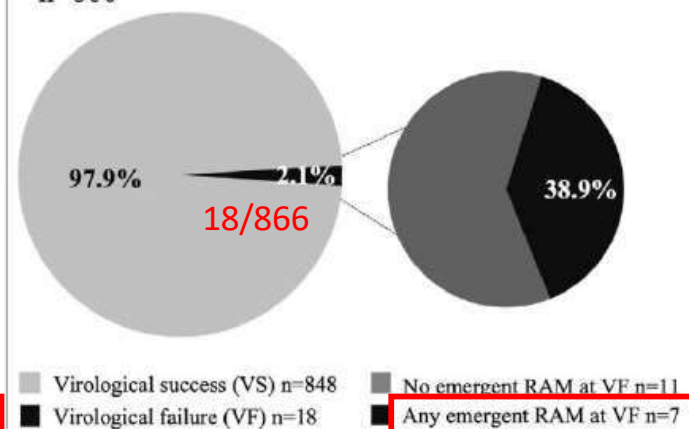
DTG/ABC/3TC in FL or SL
 n=1,709



DTG/3TC in FL or SL
 n=644



DTG/RPV in SL
 n=866



Emergent resistance-associated mutations at first- or second-line HIV-1 virologic failure with second-generation INSTIs in two- and three-drug regimens: the Virostar-1 study

Anne-Geneviève Marcelin^{1*}, Cathia Soulie¹, Marc Wirden¹, Guillaume Barriere², François Durand², Charlotte Charpentier³, Diane Descamps³ and Vincent Calvez¹

- Tüm önemli INSTI RAM'leri daha önce birinci nesil INSTI tabanlı rejim RAL veya EVG alan kişilerde gözlemlenmiş
 - 6 INSTI mutasyonu 5 kişide saptanmış
 - Bir kişide iki mutasyon mevcut
 - Kişilerin 4'ü önceden EVG veya RAL kullanmış, birisinin önceki rejim öyküsüne ulaşılamamış

Sonuç

- DSÖ kılavuzları birinci basamak, ikinci basamak ve üçüncü basamak ART’de DTG’yi önermektedir
- Bu rol çeşitliliği, viral yüke ve ilaç direnci testlerine sınırlı erişim ile birleştğinde, DTG direncinin ortaya çıkması kolaylaşabilir
- DTG temelli ART alan milyonlarca insanda edinilmiş DTG direnci çok düşük orandadır
 - Bu durumun aktarılan INSTI direnci düzeylerinin yükselmesine yol açabileceği endişesiyle **uyum takibi**, **viral yük takibi** ve gerektiğinde direnç testleri yapılmalıdır

128 ÷lkede 25 milyondan fazla kişi DTG içeren tedavi almaktadır.¹



Tivicay + Epivir ile HIV Tedavisi Sizin Sanatınız

- ✓ S÷rd÷r÷lebilir Etkililik²⁻⁴
- ✓ Tolere Edilebilir G÷venlilik Profili²⁻⁴
- ✓ Daha Az Molek÷l Y÷k÷⁵
- ✓ Y÷ksek Direnç Bariyeri⁶⁻⁹

1. WHO HIV Drug Resistance Report, 2024 2. Cahn P., et al. J Acquir Immune Defic Syndr. 2020;83:310-318. Supplemental Digital Content 10. 3. Cahn P, et al. AIDS. 2022;36(1):39–48. 4. Noe S., et al. EACS 2023, Poland Poster eP.A.072. 5. Cahn P, et al. Lancet 2019; 393:143–55. 6. Walmsley S., et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2015;70:515–519. 7. Molina JM., et al. Lancet HIV 2015; 2: e127–36. 8. Orrel C., et al. Lancet HIV 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30095-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30095-4) 9. Raffi F., et al. Lancet Infect Dis. 2013;13:927-35.

Dovipsa, Türkiye’de Ruhsat Aldı!¹



Endikasyon: DOVIPSA, integraz inhibitörü sınıfına veya lamivudine karşı bilinen veya şüphelenilen direnci olmayan, yetişkinlerde ve en az 40 kg ağırlığında 12 yaşından büyük adolesanlarda İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü tip 1 (HIV-1) enfeksiyonunun tedavisinde endikedir.²

***Bu bir bilgilendirme slaytıdır, ürün promosyonu amacı içermemektedir.
13 Mart 2025 tarihinde alınan “ruhsat” bilgisi verilmek üzere bu slayt hazırlanmıştır.
Ürün ile ilgili sorularınız bu sempozyumda yanıtlanmayacaktır.***

Tivicay & Epivir & Dovipsa Kısa Ürün Bilgileri



Tivicay



Epivir



Dovipsa

- **Tivicay Güvenlik Bilgisi**

Kontrendikasyonlar: TİVİCAY'ın, etkin maddesine veya içerisinde bulunan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan kişilerde kullanımı kontrendikedir.

TİVİCAY, dalfampridin olarak da bilinen fampridin dahil olmak üzere, organik katyon taşıyıcısı 2 (OCT2)'nin substratları olan ve dar terapötik pencerele tıbbi ürünlerle birlikte eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır.

İstenmeyen etkiler

Çok yaygın: Baş ağrısı, mide bulantısı, ishal,

Yaygın: Uykusuzluk, anormal rüyalar, depresyon, anksiyete, sersemlik, kusma, flatulans, üst abdominal ağrı, abdominal ağrı, abdominal rahatsızlık, döküntü, kaşıntı, yorgunluk, alanin aminotransferaz (ALT) ve/veya aspartat aminotransferaz (AST) düzeylerinde artış, kreatin fosfokinaz (CPK) düzeyinde artış.

- **Epivir Güvenlik Bilgisi**

Kontrendikasyonlar: EPIVIR kullanımı, lamivudine veya preparatın bileşiminde bulunan diğer maddelere aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

İstenmeyen etkiler

Yaygın: Baş ağrısı, insomnia, öksürük, nazal semptomlar, bulantı, kusma, karın ağrısı, diyare, döküntü, alopesi, artralji, kas bozuklukları, halsizlik, kırıklık, ateş.

Güvenlik bilgilerinin tümü için Kısa Ürün Bilgisini inceleyiniz.

Dovipsa Güvenlik Bilgisi

Kontrendikasyonlar:

Etkin maddelere veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanılması kontrendikedir.

Fampiridin (dalfampridin olarak da bilinir; bkz. Bölüm 4.5) gibi ancak bununla sınırlı olmayan organik katyon taşıyıcı (OCT) 2'nin substratları olup terapötik alanı dar tıbbi ürünlerle birlikte uygulamak kontrendikedir.

İstenmeyen Etkiler:

Çok yaygın ($\geq 1/10$): Baş ağrısı, mide bulantısı, ishal

Yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$): Depresyon, anksiyete, insomnia, anormal rüyalar, baş dönmesi, somnolans, kusma, flatülans, karın ağrısı/rahatsızlığı, alanin aminotransferaz (ALT) ve/veya aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinde artış, döküntü, kaşıntı, alopesi, artralji, kas bozuklukları (miyalji dahil), yorgunluk, kreatin fosfokinaz (KFK) düzeyinde artış.

Yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$): Nötropeni, anemi, trombositopeni, aşırı duyarlılık (bkz. Bölüm 4.4), immün rekonstitüsyon sendromu (IRIS) (bkz. Bölüm 4.4), intihar düşüncesi*, intihara teşebbüs*, panik atak, hepatit

- (*Özellikle önceden depresyon veya psikiyatrik hastalık öyküsü olan hastalarda.)

Tivicay, Epivir ve Dovipsa GlaxoSmithKline şirketler grubunun tescilli markalarıdır.
GlaxoSmithKline grup şirketleri adına

© 2025 GlaxoSmithKline İlaçları San. Ve Tic. A.Ş.-Tüm hakları saklıdır.

DAHA GENİŞ BİLGİ VE KISA ÜRÜN BİLGİSİ İÇİN FİRMAMIZA BAŞVURUNUZ.

Glaxosmithkline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Esentepe Mah. Bahar Sk. Özdilek River Plaza Vyndham Grand No: 13 İç Kapı No: 61 Şişli / İstanbul 0(212) 339 44 00
GSK Türkiye Çağrı Merkezi: 444 5 GSK (444 5 475)

Advers Reaksiyonların Raporlanması

- Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar.
- GSK ürünleri ile ilgili advers olayları GSK'ya doğrudan e-posta (ist_tr_safety@gsk.com) ve telefon aracılığı ile (444 5 475) yada
- T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu, TÜFAM'a (Türkiye Farmakovijilans Merkezi) e-posta (tufam@titck.gov.tr); Faks: 0312 218 35 99; Tel: 0800 314 00 08 yoluyla iletebilirsiniz.