

HIV Tedavisinde Güçlü Başlangıç: Dolutegravir + Lamivudin

9. Türkiye EKMUD Uluslararası Bilimsel Platformu - 2021

Moderatör:

Dr. Oğuz Karabay

Konuşmacılar:

Dr. Sabri Atalay

Dr. Salih Atakan Nemli

Sunum Planı

Dr. Sabri Atalay

- Vaka Deneyimi 1 & 2
- Dolutegravir + Lamivudin Tedavisinin Uzun Süreli Etkililik Verileri
- Vaka Deneyimi 3

Dr. Salih Atakan Nemli

- Vaka Deneyimi 4
- Dolutegravir + Lamivudin Tedavisinin Güvenlik Verileri
- Vaka Deneyimi 5
- Uluslararası Kılavuz Önerileri
- Pozoloji

Dr. Sabri Atalay

SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi

VAKA 1

- 26 yaşında, Erkek
- Yakınmalar; ateş, halsizlik, boyunda şişlik, yutma güçlüğü, ayaklarda yanma ve uyuşma
- Öykü; 4 ay önce başlayan ateş yüksekliği, terleme, halsizlik ve boyunda şişlik yakınmaları başlamış.
- Özgeçmiş; Çoklu partnerle **korunmasız heteroseksüel cinsel ilişki**
- Soygeçmişte özellik yok
- Boyun USG: Nekrotik LAP
- Eksizyonel biyopsi granülom ile uyumlu
- **Tüberküloz (TB) lenfadenit?**
 - INH 300 mg, Rifampisin 1x2, Pirazinamid 1x4, Ethambutol 1x3, B6 vitamini başlanmış
- Kandida özefajiti?
- Nöropati?
- Anti HIV (+) saptanmış, doğrulama testi istenmiş.

Klinik İzlem

- Olgunun HIV doğrulama testi pozitif
- Kliniğimize yönlendiriliyor
 - 1 aydır 4'lü anti TB
 - ARB, TB kültürü, moleküler inceleme konusunda bilgi yok
 - **Anti HIV ve HIV doğrulama testleri (+)**
 - HIV RNA, HIV direnç testi ve CD4 sayısı???

Fizik Bakı

- Ateş: 36.5° C, KH: 72/dk, SS:18/dk, TA: 120/80 mm Hg
- Dil üzerinde moniliyazis ile uyumlu beyaz plaklar
- Boyunda LAP ile uyumlu şişlikler
- Diğer sistem bakıları olağan

Laboratuvar İnceleme

- Tam kan sayımı: Normal
- Sedimentasyon: 49 mm/saat
- CRP: 0.4 mg/dL
- Biyokimya: Normal
- Seroloji:
 - Anti HAV IgG: (+)
 - HBs Ag : (-)
 - Anti HBc IgG: (-)
 - Anti HBs : (-)
 - Anti HCV : (-)
 - VDRL/TPHA : (-)
 - Anti CMV IgG : (+)
 - Anti EBV VCA IgG: (+)
 - Anti Tokso IgG : (+)
 - Anti HSV-1 IgG : (+)
 - Anti HSV-2 IgG : (+)
- Anti HIV: (+)
- HIV doğrulama: (+)
- HIV RNA ve HIV Direnç testi sonuçları bekleniyor
- CD4: %7.8 (198 hücre/ μ L) (dış merkez)
- 1 ay sonra %5.8 (173 hücre/ μ L)

Klinik İzlem

HIV + TB İenfadenit

- 1 ay anti TB tedavisi alıyor
- Flukonazol tedavisi 14 güne tamamlandı
- Polinöropati nedeniyle; gabapentin 2x1
- Hastanın 4'lü anti Tb tedavisine 1 ay daha devam edildi.
- 2. ayda pirazinamid kesildi, 3'lü anti Tb şeklinde devam edilmesine karar verildi.
- ART direnç testi ve viral yük sonuçlandı.
 - M41LM, T215CS
 - **105.217 kp/mL**
- 2. ayda tedavi başlandı; **TDF/FTC + EFV (800 mg)**
- TMP/STX profilaksisi başlandı.

Nucleoside RTI	
lamivudine	Duyarlı
abacavir (ABC)	Düşük Düzey Direnç
zidovudine (AZT)	Orta Düzey Direnç
stavudine (D4T)	Orta Düzey Direnç
didanosine (DDI)	Düşük Düzey Direnç
emtricitabine (FTC)	Duyarlı
tenofovir (TDF)	Düşük Düzey Direnç

Mutation Scoring											
RT	3TC	ABC	AZT	D4T	DOI	FTC	TDF	EFV	ETR	NV P	RPV
M41LM	5	5	15	15	5	5	5	-	-	-	-
T215CS	0	10	20	20	10	0	10	-	-	-	-
M41LM+T215CS	-	5	5	5	5	-	5	-	-	-	-
Total	5	20	40	40	20	5	20	0	0	0	0

Takip

- Olgu >1 yıl süreyle takiplere gelmedi
- TB tedavisi tamamlanmış
- 24.02.2015 tarihinde
 - Boğaz ağrısı
 - Yutma güçlüğü ile başvurdu
- FB'de uvula ödemi ve sol submandibüler bölgede 1x1.5 cm boyutlarında LAP
- Lökosit: 14.000/mm³ (%82 PNL)
- Sedimantasyon: 18 mm/saat
- CRP: 10.7 mg/dL
- Boyun USG; Bilateral juguler zincirde en büyüğü 18x5 mm boyutlarında multipl reaktif LAP
- CD4: %9.75 (158 hücre)
- HIV RNA: 1.09 x E+2 kp/mL
- Olgunun yakınmaları antibiyotik ve destek tedavisi ile geriledi.

Değerlendirme

- *Optimal viral baskılanma yok,*
- *CD4 yanıtı yetersiz,*
- *Primer NRTİ direnci var,*
- *Düşük direnç bariyeri olan NNRTİ kullanıyor,*
- *Uyumsuz.*
- 2016 → ART, DTG + DRV/r olarak değiştirildi.
- Tedavi uyumu iyi, **HIV RNA negatif**
- 2019 →
- Tedavi sadeleştirilmesi amacıyla **DTG + 3TC** tedavisine geçildi.
- 3 yıldır DTG+3TC tedavisi alıyor
 - **CD4: %25.7 (488)**
 - **HIV RNA: Negatif**
 - Klinik ve laboratuvar olarak stabil
 - Tedavi uyumu tam

VAKA 2

- 57 yaşında erkek
- MSM
- 2011 yılında ellerinde uyuşma nedeniyle başvurması üzerine anemi (Hb: 10 gr/dL) ve sedimentasyon (85 mm/saat) yüksekliği tespit edilmiş.
- Yapılan tetkikler sonucunda HIV enfeksiyonu tanısı almış.
- Özgeçmiş
 - HT
 - 2010 yılında koroner anjiyografi
 - Alkol ve sigarayı bırakmış
- **CD4: %8 (195 hücre/mm³)**
- **HIV RNA: 267.000 kopya/mL**
- Serolojik testlerinde
 - VDRL: Negatif, TPHA: Pozitif
 - Hepatit A ve B: Bağışık
 - HCV: Negatif
- Üre: 57 mg/dL, Kreatinin: 1.4 mg/dL, GFR: 80 mL/dk
- TİT: Normal
- USG: Grade 1 hepatosteatoz, safra kesesinde taşlar
- DEXA: Normal

Parametre	CD4 yüzde/ sayı	HIV RNA kopya/mL	Değişim Nedeni	Tedavi
Haziran/2011	%8 (195)	267.000	-	LPV/r + TDF/FTC başlandı
Temmuz/2011	%7 (312)	3.390	-	LPV/r + TDF/FTC
Ekim/2011	%9 (221)	<40	-	LPV/r + TDF/FTC
Temmuz/2013	%20 (810)	Negatif	Böbrek fonksiyon testlerinde yükseklik Kreatinin: 1.7 mg/dL Dislipidemi (atorvastatin 10 mg, fenofibrat) Kolesterol: 192 mg/dL TG: 479 mg/dL LDL: TG >400 İleri Yaş (Yaş: 50) Geçirilmiş koroner anjiyografi, HT	EFV + TDF/FTC
Kasım/2017	%32	40	Kreatinin: 1.8 mg/dL GFR: 70 mL/dk 24 saatlik idrarda 600 mg/dL proteinüri Renal USG: Sol böbrek boyutları sağa göre küçük, parankim kalınlığı incelmıştır. Sağ böbrek boyutları kompensatris hipertrofi ile uyumlu olarak artmıştır. Renal doppler USG ve MR/MR anjiyografi: Sol renal arter görülemedi. Aterosklerotik değişiklikler. Girişim vb. işlem yapılmadı, nefrotoksik ajanlardan kaçınılması önerildi.	EVG/c/TAF/FTC

Klinik İzlem

Mart 2018

- Öksürük, balgam çıkarma, nefes darlığı, hemoptizi, ayaklarda şişlik

Toraks BT: *Sağ akciğer üst lobda, sol akciğer alt lobda ve sağ akciğer alt lör süperior segmentte buzlu cam alanları.*

- Balgam ARB: +2
- **Tb kültür ve PZR: *M. tuberculosis***
- INH 300 mg 1x1 + Moksifloksasin 400 mg 1x1 + Rifabutin 150 mg gün aşırı + Etambutol 1 gr gün aşırı
- KBY nedeniyle etambutole zaman zaman ara verildi (kreatinin 1.7-2.4 mg/dL, GFR 35 ml/dk)
- 2 ay dördlü, 7 ay üçlü (etambutolsüz) toplam 9 ay tedavi aldı.
- Tam şifa

Değerlendirme

Şubat 2021

- CD4: %23.1 (600 hücre/mm³)
- HIV RNA: Negatif
- *Dislipidemi*
- *HT*
- *Koroner anjiyografi, femoral by-pass*
- *Renal arter stenozu, ateroskleroz*
- *Geçmişte sigara kullanımı*
- *Erkek cinsiyet*
- *Yaş >50*
- *Hepatosteatoz*

Olgunun tedavisi **DTG + 3TC** şeklinde revize edildi.

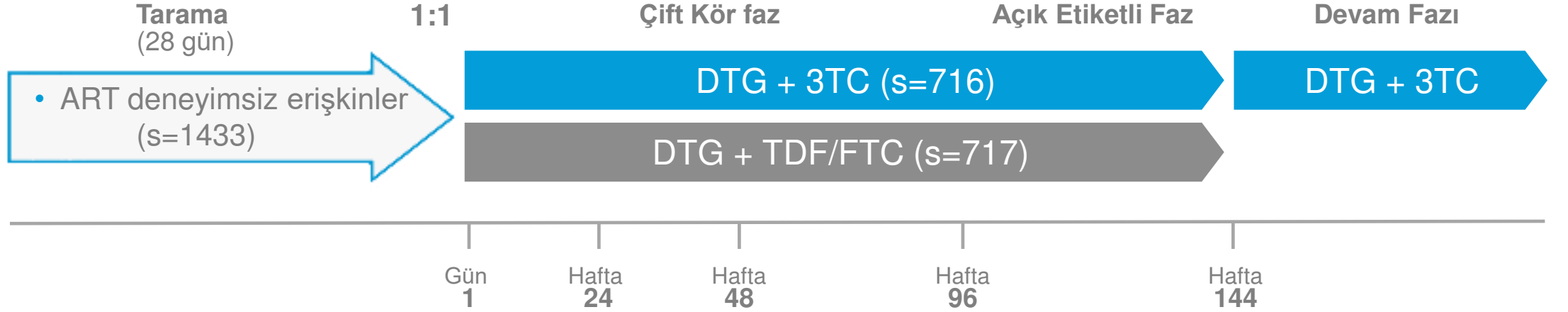
HIV-1 enfeksiyonu olan antiretroviral tedavi almamış erişkin hastalarda dolutegravir (DTG) artı lamivudin (3TC) tedavisinin uzun süreli etkisi – GEMINI çalışmalarının 3 yıllık sonuçları

P Cahn,¹ J Sierra Madero,² JR Arribas,³ A Antinori,⁴ R Ortiz,⁵ AE Clarke,⁶ C-C Hung,⁷ JK Rockstroh,⁸ P-M Girard,⁹ J Sievers,¹⁰ CY Man,¹¹ R Urbaityte,¹² M Underwood,¹¹ KA Pappa,¹¹ KY Smith,¹¹ M Gartland,¹¹ M Aboud,¹⁰ J van Wyk,¹⁰ B Wynne¹¹

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

GEMINI 1&2 Faz 3 Çalışma Tasarımı

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



Dahil olma kriterleri

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

48. haftada birincil sonlanım noktası:
HIV-1 RNA <50 k/mL olan katılımcılar
(Tedavi niyetli analiz ve Anlık durum analizi)^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 sınıflamalar: plazma HIV-1 RNA (≤ 100.000 ve > 100.000 k/mL) ve CD4+ hücre sayısı (≤ 200 ve > 200 hücre/mm³).

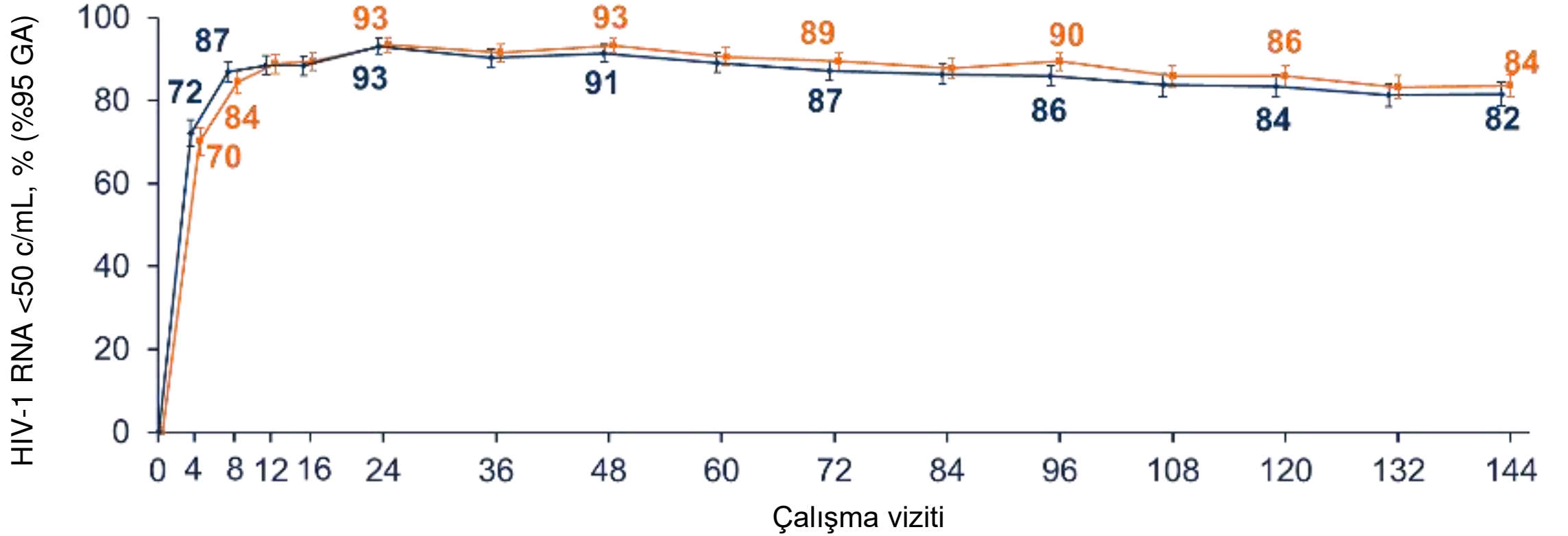
a- %10 bireysel çalışmalar için non-inferiorite marjı.

GEMINI 1&2 Katılımcılarının Demografik ve Temel Özellikleri

Temel özellikler	DTG + 3TC (s=716)	DTG + TDF/FTC (s=717)
Yaş, ortalama (aralık), yıl	32 (18-72)	33 (18-70)
≥50 y, s (%)	65 (9)	80 (11)
Kadın, s (%)	113 (16)	98 (14)
İrk, s (%)		
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, s (%)		
Hispanik veya Latin	215 (30)	232 (32)
Hispanik ya da Latin olmayan	501 (70)	485 (68)
HIV-1 RNA, ortalama (aralık), log₁₀ k/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, ortalama (aralık), hücre/mm³	427.0 (19-1399)	438.0 (19-1497)
>200	653 (91)	662 (92)
≤200	63 (9)	55 (8)

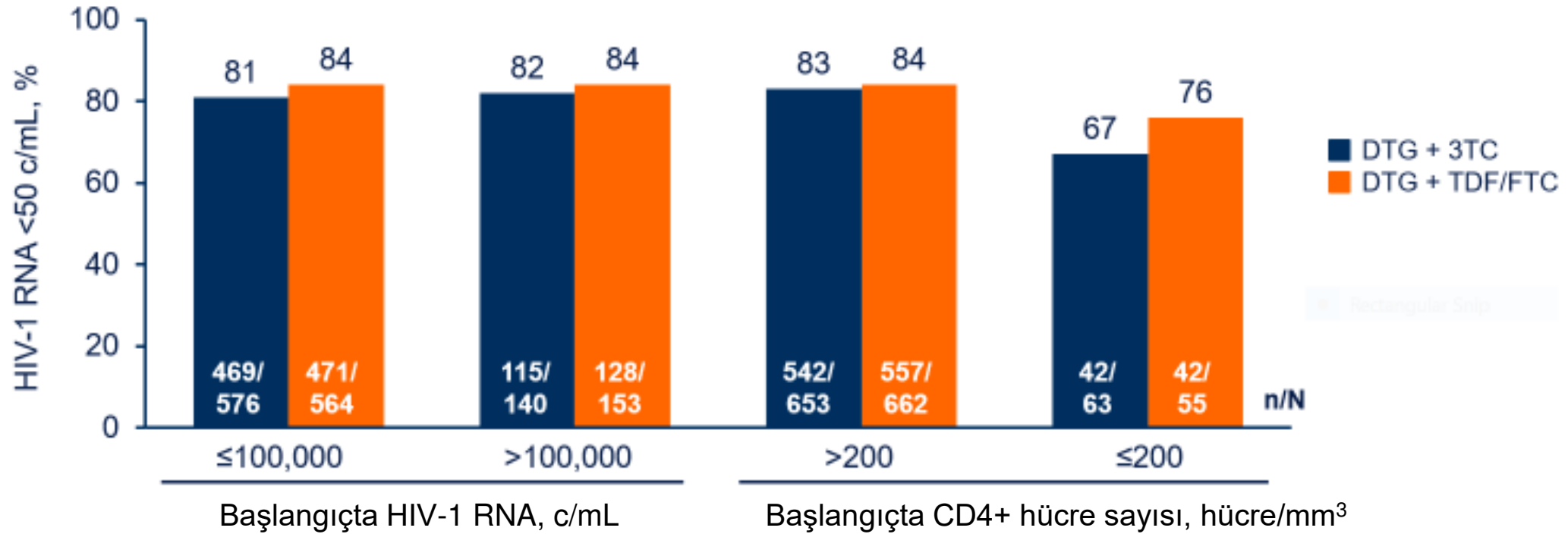
^a Her gruptaki katılımcıların %2'sinin başlangıç HIV-1 RNA'sı >500.000 c/mL'dir ve ITT-E analizine dahil edilmiştir.

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 Başlangıçtaki Viral Yük ve CD4+ Hücre Sayısına Göre HIV-1 RNA <50 k/mL Olan Katılımcıların Oranı: Birleşik Toplumun Anlık Durum Analizi



- 144. Haftada, başlangıçta HIV-1 RNA >100,000 k/mL olan katılımcılardan DTG + 3TC ve DTG + TDF/FTC gruplarında sırasıyla %82 ve %84'ü HIV-1 RNA <50 k/mL'ye ulaşmıştır; başlangıçta CD4+ hücre sayısı ≤200 hücre/mm³ olan katılımcılar arasında DTG + 3TC grubunda %67'si ve DTG + TDF/FTC grubunda %76'sı HIV-1 RNA <50 k/mL'ye ulaşmıştır.
- Başlangıçta HIV-1 RNA ≤100,000 k/mL olanlar için karşılık gelen oranlar sırasıyla %81 ve %84 ve başlangıçta CD4+ hücre sayısı >200 hücre/mm³ olanlarda %83 ve %84 olmuştur.

Hasta No	İkili tedavi başlanması	Önceki tedavi	Yaş	Cinsiyet	HIV RNA kp/mL	CD4 n (%)	Direnç	Ko-enfeksiyon	Ko-morbidite	1. Ay	3. Ay	6. Ay	12. Ay
1	Naiv	-	22	E	15.300	%41 1394	-	Akut tüberküloz lenfadenit	Osteopeni, nöropati	<20	<20		
2	Naiv	-	21	E	3.100	%30.6 360	-	yok	yok	70			
3	Naiv	-	23	E	4750	%23.9 430	-	yok	yok	583			
4	Naiv	-	27	E	68.200	%29.7 612	-	yok	yok	Negatif			
5	Naiv	-	31	E	33.900	%33 726			Osteopeni	Negatif	Negatif	Negatif	232
6	Değişim	TDF/FTC+ DTG	62	E	Negatif	%25.6 460	-	yok	DM, dislipidemi, osteoporoz, obezite, sigara	Negatif	Negatif	Negatif	
7	Naiv	-	27	E	189.000	%27.8 278	-	yok	yok	127	Negatif	41	Negatif
8	Değişim	DRV/r + DTG	32	E	Negatif	%25.7 488	NRTI direnci	Geçirilmiş Tb lenfadenit	Yok	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
9	Değişim	TDF/FTC+ DTG	48	K	Negatif	%40.1 1323	-	yok	Dislipidemi, NASH, DM, HT, obezite, osteopeni	Negatif	Negatif	Negatif	
10	Değişim	TAF/FTC/EVG/c	57	E	Negatif	%28.8 576	-	Geçirilmiş AC tb	Dislipidemi, kalpte hipertrofi, VTE, renal arter stenozu, BFT'de azalma	Negatif	Negatif		

VAKA 3

- 27 yaşında erkek, heteroseksüel
- Evli, eşi negatif
- Yakınması yok
- 2020 yılında Kızılay'a kan verdikten sonra HIV enfeksiyonu tanısı konuldu.
- Öz ve soy geçmişinde özellik yok.
- Ko-moribiditesi yok.
- Ko-enfeksiyonu yok, hepatit B geçirilmiş, HAV ve HCV negatif
- Osteoporozu yok.
- **CD4: 278 hücre/mm³ (%27.8)**
- **HIV RNA: 189.000**
- **HLA 5701: Negatif**
- Olguya Epivir 150 mg 1x2 + DTG 50 mg 1x1 tedavisi başlandı (Temmuz 2020)

Tarih	HIV RNA kopya/mL	CD4/mm3 (sayı/%)	Tedavi
7/7/2020	189.000	278 (%27.8)	Epivir 150 mg 1x2 + DTG 50 mg 1x1 başlandı
7/8/2020	127	468 (%36)	
15/9/2020	Negatif		
9/11/2020	41.6	600 (%37.5)	
25/11/2020	Negatif		
1/2/2021	38	680 (%42.5)	

Dr. Salih Atakan Nemli

İ.K.Ç.Ü. Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi

VAKA 4

Kasım 2019

- 58 yaşında, erkek hasta
- RA nedeniyle takipte (2017)
- Diş enfeksiyonu sonrasında servikal LAP (30x15 mm) gelişmiş, yapılan testlerde Anti HIV(+) nedeniyle başvuruyor
- Özgeçmiş
- RA nedeniyle Mtx kullanıyor
- Ek özellik yok
- Cinsel yönelim: Homoseksüel
- Kasım 2015'de Anti HIV(-)

Fizik Muayene

- Submandibular 1-2 cm çapında LAP(+)
- Üst ekstremitede 1-2 adet folikülit, fronkül+
- PA akc. Grafisi, Abdominal USG, Kranyal MR olağan

Laboratuvar

Lökosit	5.030 hc/mL
Hemoglobin	12.5 g/dL
Platelet	184.000 hc/mL
HIV-RNA	24.157 kp/mL
CD4+	%18, 270 hc/mL

Laboratuvar

Glikoz	105 mg/dl
BUN	12 mg/dl
Kre	0.84
GFR	97 ml/dk
T. kol	184
TG	103
HDL	39
LDL	124
TİT	Özellik yok

Laboratuvar

ELISA	Toxo naiv Rubella IgG(+) CMV IgG(+) HBV geçirmiş bağışık
PPD	15 mm
HLA-B57	Negatif
HIV direnç testi	Sonuç bekleniyor
Framingham skoru	%13.2

Görüntüleme

PA Akc. grafisi	Olağan
Batın BT	Olağan
Boyun USG	Boyun sağ ve sol lateralinde multipl maks. 15x25 mm LAP
Beyin BT	Olağan
Servikal LN Bx	Benign sitoloji
Dexa	T skoru 0, Z skoru -1.4

- DTG+3TC
- INH profilaksisi başlandı

Tarih	HIV-RNA	CD4+
Kasım 2019	24.157 k/mL	270
Aralık 2019	<40	221
Mart 2020	Negatif	305
Haziran 2020	Negatif	384
Ekim 2020	Negatif	340
Ocak 2021	Negatif	340
Mart 2021	Negatif	372

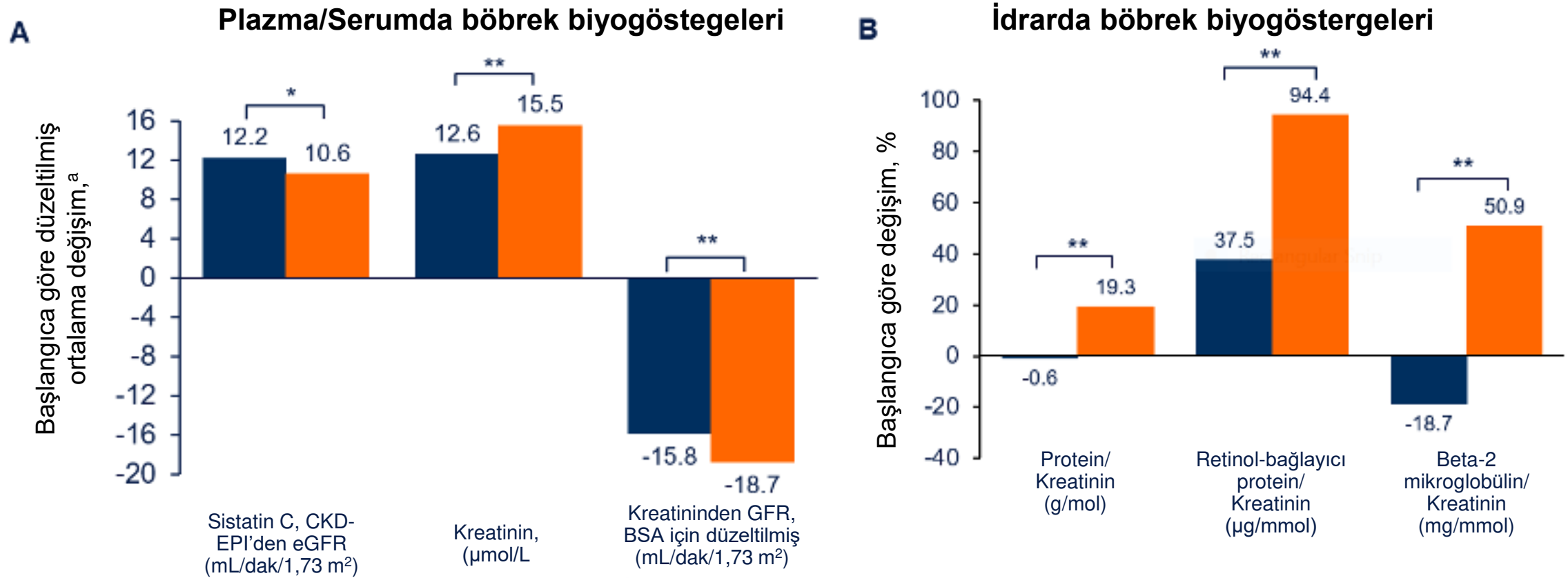
GEMINI-1 ve GEMINI-2'de Birleşik Güvenlilik Analizi

İstenmeyen Olayların Özeti

AE, n (%)	DTG + 3TC (N=716)	DTG + TDF/FTC (N=717)
Herhangi bir İO	613 (86)	625 (87)
Her iki grupta katılımcıların \geq%10'unda oluşan İO		
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)
İlaçla ilişkili istenmeyen olay (İO)	146 (20)	192 (27)
2-5. dereceden herhangi bir İO	58 (8)	69 (10)
Katılımcıların \geq%1'inde oluşan 2-5. derece İO		
Baş ağrısı	8 (1)	8 (1)
Çalışmadan ayrılmaya neden olan İO	31 (4)	33 (5)
Çalışmadan ayrılmaya neden olan ilaçla ilişkili İO		
Psikiyatrik bozukluklar	11 (2)	8 (1)
Böbrek ile ilişkili	2 (<1)	12 (2)
Osteoporoz	0	2 (<1)
Herhangi bir ciddi İO	76 (11)	85 (12)

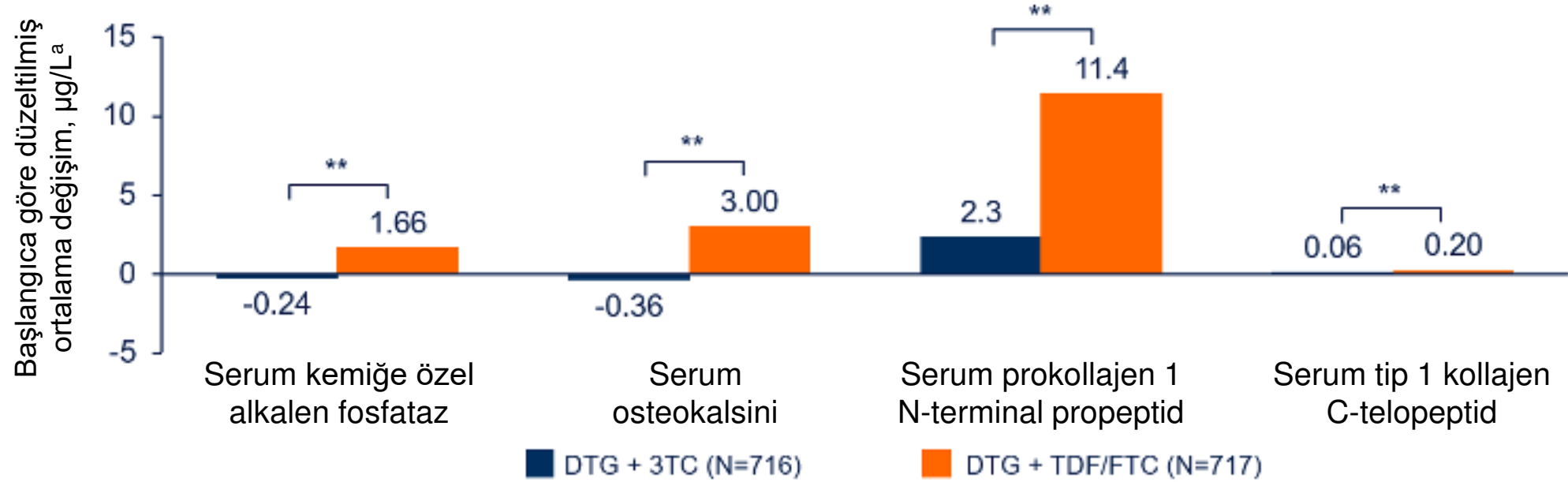
- Dört ölüm; 3 DTG + 3TC grubunda ve 1 DTG + TDF/FTC grubunda, tümü çalışma ilacı rejimiyle ilişkisiz
- Başlangıçtan 144. haftaya kadar ortalama ağırlık değişimi; DTG + 3TC ile 3,7 kg; DTG + TDF/FTC ile 2,4 kg

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



^a144. 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. ^bBaşlangıç ve 144. Hafta için geometrik ortalama oranlarından hesaplanmıştır. Log_e-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 lipid 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, $P=0,008$

^a144. 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. $**P<0.001$.

VAKA 5

Ağustos 2014

- 49 yaşında erkek hasta
- Haziran 2014'de kan bağıışı sırasında Anti-HIV(+) saptanmış
- Yakınması yok
- Cinsel yönelimi: Heteroseksüel, evli
- 3-4 yıl ve 5-6 ay önce korunmasız cinsel ilişki öyküsü (+)
- 30 yıldır 1 paket/gün sigara kullanım öyküsü (+)

Fizik Muayene

- Ağız hijyeni kötü
- Diğer sistem muayeneleri olağan

Laboratuvar

Lökosit	6.120 hc/mL
Hemoglobin	13.2 g/dL
Platelet	196.000 hc/mL
HIV-RNA	78.100 kp/mL
CD4+	%26, 585 hc/mL

Laboratuvar

Glikoz	94 mg/dl
BUN	12 mg/dl
Kre	1.07
GFR	81 ml/dk
T. kol	217
TG	167
HDL	40
LDL	144
TiT	Özellik yok

Laboratuvar

ELISA	HBV naiv Toxo IgG(+) Rubella IgG(+) CMV IgG(+) VDRL (-)
PPD	0 mm
HIV direnç testi	Sonuç bekleniyor
Framingham skoru	%13.6

Görüntüleme

PA Akc. grafisi	Olağan
Batın USG	Olağan

- TDF+FTC+DRV/r tedavisi başlandı

Tarih	HIV-RNA	CD4+
Eylül 2014	78.100 k/mL	585
Ekim 2014	713	
Aralık 2014	179	897
Ocak 2015	62	
Şubat 2015	Negatif	693
Haziran 2015	Negatif	505
Eylül 2015	Negatif	510
Aralık 2015	Negatif	928
Mart 2016	Negatif	925

4 Mart 2016

- VDRL (+)
- TPHA (28.03.2016) (+)
- 1.5 ay önce korunmasız cinsel ilişki öyküsü
- Benzatin penisilin tedavisi uygulandı

Tarih	HIV-RNA	CD4+
Mart 2016	Negatif	925
Haziran 2016	Negatif	776
Ekim 2016	Negatif	873
Şubat 2017	Negatif	
Mart 2017	Negatif	322
Mayıs 2017	Negatif	900
Ağustos 2017	Negatif	946
Aralık 2017	Negatif	928

4 Aralık 2017

- BFT progresyonu saptanıyor

Tarih	Kreatin	eGFR
Ağustos 2014	1.07	81
Ekim 2014	0.98	90
Haziran 2015	0.91	98
Aralık 2015	1.02	85
Haziran 2016	1.16	72
Ekim 2016	1.29	63 *
Şubat 2017	1.19	69
Mayıs 2017	1.17	71
Ekim 2017	1.35	59 *
Aralık 2017	1.31	62

* İdrarda eser protein

4 Aralık 2017

- Üriner USG: olağan
- P, Vit D, Ca normal
- Framingham skoru 18.2
- DTG+3TC tedavisine geçiliyor

Tarih	Kreatin	eGFR
Aralık 2017	1.31	62
Şubat 2018	1.27	64
Nisan 2018	1.18	70
Ağustos 2018	1.23	66
Aralık 2018	1.39	57
Mart 2019	1.32	61
Temmuz 2019	1.08	77
Kasım 2019	1.29	62
Şubat 2020	1.26	66
Ağustos 2020	1.17	70

Tarih	HIV-RNA	CD4+
Aralık 2017	Negatif	928
Ocak 2018	Negatif	1104
Nisan 2018	Negatif	1111
Ağustos 2018	Negatif	1066
Aralık 2018	Negatif	1096
Mart 2019	Negatif	1200
Eylül 2019	Negatif	1188
Ocak 2020	Negatif	1358
Haziran 2020	Negatif	994

VAKA 6

Şubat 2009

- 31 yaşında, kadın hasta
- Evlilik öncesi yapılan tetkiklerde Anti HIV(+) saptanmış (Kasım 2008)
- Cinsel yönelimi: Heteroseksüel
- Ev hanımı, ilkokul mezunu
- Olası bulaş yolu?
- İlk eşi??? (2006'da boşanmış)

Fizik Muayene

- Sistem muayeneleri olağan

Laboratuvar

Lökosit	6.580 hc/mL
Hemoglobin	13.8 g/dL
Platelet	197.000 hc/mL
HIV-RNA	50.100 kp/mL
CD4+	%25, 467 hc/mL

Laboratuvar

Glikoz	90 mg/dl
BUN	10 mg/dl
Kre	0.88
GFR	95 ml/dk
T. kol	183
TG	130
HDL	48
LDL	109
TİT	Özellik yok

Laboratuvar

ELISA	HBV naiv Toxo IgG(+) Rubella IgG(+) CMV IgG(+) VDRL (-)

Görüntüleme

PA Akc. grafisi	Olağan
Batın USG	Olağan

- TDF+FTC+LPV/r başlanıyor (Nisan 2008)

Tarih	HIV-RNA	CD4+
Mayıs 2009	15.900	456
Ağustos 2009	<47	
Mayıs 2010	<47	873

- **Haziran 2010**
- TG 315, LDL 159, diyet önerilmiş
- Kontrollerde lipid profilinde iyileşme izlenmiş

Tarih	HIV-RNA	CD4+
Aralık 2010	Negatif	...
....
Mart 2012	Negatif	1189
....
Mayıs 2019	Negatif	1463
DTG+3TC tedavisine geçildi		
Haziran 2019	Negatif	1326
Kasım 2019	Negatif	1352
Şubat 2020	Negatif	1332
Mayıs 2020	Negatif	1360
Kasım 2020	Negatif	1252

Sonuçlar

- 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.

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: TAF dosing) III (Weight increase (DTG))
TAF/FTC/BIC		
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		II (TDF: 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: TAF dosing) V (DOR: dosing)
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: TAF dosing) VI (RPV: 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	II (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) VII (DRV/r: cardiovascular risk)

Regimen	Main requirements	Additional guidance (footnotes)
Recommended regimens		
2 NRTIs + INSTI		
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 or TDF/FTC or TDF/3TC + DTG		III (Weight increase (DTG, TAF)) IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing)
TAF/FTC/BIC		II (Weight increase (BIC))
TAF/FTC or TDF/FTC or TDF/3TC + RAL qd or bid		IV (TDF: prodrug types. Renal and bone toxicity. TAF dosing) V (RAL: dosing)
1 NRTI + INSTI		
3TC + DTG or 3TC/DTG	HBsAg negative HIV-VL < 500,000 copies/mL	

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 (Son erişim tarihi: Ekim 2020)
2. <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/AdultandAdolescentGL.pdf> (Son erişim tarihi: Ekim 2020)
3. <https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1.finalsept2020.pdf> (Son erişim tarihi: Ekim 2020)

Örnek ikili tedavi Pozoloji ve Uygulama



Dolutegravir
(50mg)

Lamivudin
(300mg)



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



Yemeklerden bağımsız^{1,2}



Düşük ilaç-ilaç etkileşimi^{1,2}

Teşekkürler

TIVICAY 50 mg/25 mg/10 mg Film Kaplı Tablet KÜB Özeti

Her bir film kaplı tablet 50 mg/25 mg/10 mg dolutegravire eşdeğer 52,6 mg/26,3 mg/10,5 mg dolutegravir sodyum içermektedir. 30 veya 90 tablet içeren, kutuda, PP (polipropilen) vidalı kapaklı HDPE (yüksek yoğunluklu polietilen) şişe. Bir tarafında 'SV 572' ve diğer tarafında 50/25/10 yazıları basılı, sarı/açık sarı/beyaz renkte, yuvarlak, bikonveks şeklinde tablet. TIVICAY, diğer antiretroviral ajanlarla kombinasyon halinde kullanılmak üzere İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü (HIV) ile enfekte yetişkinler, adolesanlar ve 6 yaş üzerindeki çocukların tedavisinde endikedir. HIV-1 ile enfekte olan ve belgelenen ya da klinik olarak şüphelenilen integras sınıfı direnci olmayan hastalarda Dolutegravirin önerilen dozu günde bir kere 50 mg'dır. Bu hasta popülasyonunda dolutegravir bazı ilaçlar (örn. efavirenz, nevirapin, tipranavir/ritonavir veya rifampisin) ile birlikte kullanıldığında günde iki kere alınmalıdır. Bir doz dolutegravir unutulursa, hatırlandığı anda alınmalıdır. Ancak bir sonraki doza 4 saat ve daha az bir süre varsa, atlanan doz alınmaz ve bir sonraki doz zamanında alınır. TIVICAY aç veya tok karına ağır yoluyla alınabilir. Bir hastada görülen en şiddetli advers reaksiyon döküntülü aşırı duyarlılık reaksiyonu ve şiddetli karaciğer etkileridir. En sık görülen tedavi sırasında ortaya çıkan advers olay bulantı (%13), diyare (%18) ve baş ağrısı (%13) olmuştur. İntegras sınıfı direnci olması durumunda dolutegravirin maruziyetini azaltacak faktörlerden kaçınılmalıdır. Bunlar dolutegravir maruziyetini azaltan tıbbi ürünlerle eş zamanlı kullanımı içermektedir (örneğin; magnezyum/alüminyum içeren antasit, demir ve kalsiyum takviyeleri, multivitaminler ve indükleyici ilaçlar, etravirin (güçlendirilmiş proteaz inhibitörleri olmadan), tipranavir/ritonavir, rifampisin, sarı kantaron ve bazı anti-epileptik ilaçlar). Dolutegravir, metformin konsantrasyonlarını artırmıştır. Metformin ile dolutegravirin eş zamanlı uygulamasına başlanırken veya durdurulurken glisemik kontrolün sürdürülmesi için metformin dozunda ayarlama göz önünde bulundurulmalıdır. Metformin böbrekler yoluyla atılır ve dolayısıyla dolutegravir ile eş zamanlı tedavi sırasında renal fonksiyonun izlenmesi önem arz eder. Orta dereceli böbrek bozukluğu (aşama 3a kreatinin klirensi [CrCl] 45– 59 mL/dk) olan hastalarda bu kombinasyon laktik asidoz riskini artırabilir ve dikkatli bir yaklaşım önerilir. Metformin dozunun azaltılması ön planda göz önünde bulundurulmalıdır. TIVICAY'ın, etkin maddesine veya içerisinde bulunan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. TIVICAY, dalfampridin olarak da bilinen fampridin dahil olmak üzere, organik katyon taşıyıcısı 2 (OCT2)'nin substratları olan ve dar terapötik pencereyi tıbbi ürünlerle birlikte eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır. Gebelik kategorisi: 1. trimesterde D, 2 ve 3. trimesterde B. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar dolutegravir tedavisine başlamadan önce gebelik testi yaptırmalıdır. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar dolutegravir tedavisi süresince etkin doğum kontrol yöntemi kullanmalıdırlar. TIVICAY kullanımından birinci trimesterde kaçınılmalıdır ve gebelikte ancak anneye olan yararı fetüse olan potansiyel riskinden fazla ise kullanılmalıdır. Dolutegravirin insan sütüne geçiş geçmediği bilinmemektedir. Hastaların araç ve makine kullanma yeteneği üzerine karar verirken, hastaların klinik durumu ve TIVICAY'ın advers reaksiyon profili de göz önünde bulundurulmalıdır. TIVICAY'ın doz aşımı ile ilgili mevcut deneyim sınırlıdır. Tekli yüksek dozlarla ilgili sınırlı deneyim (sağlıklı gönüllülerde 250 mg'a kadar), istenmeyen etkiler olarak listelenmiş olanlar dışında spesifik semptomlar veya işaretler ortaya koymamıştır. TIVICAY plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandığından, diyalizle anlamlı oranda uzaklaştırılması olası değildir. 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. Raf ömrü: 60/48/60 ay. RUHSAT SAHİBİ: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş. Büyükdere cad. No.173, 1. Levent Plaza, B Blok 34394 1. Levent/İstanbul Tel: 0 212 339 44 00 www.gsk.com.tr RUHSAT NUMARASI: "2014/748"/"2017/928"/"2017/927". İLK RUHSAT TARİHİ: 25.09.2014/11.12.2017/11.12.2017 RUHSAT YENİLEME TARİHİ: 31.01.2020/-/ Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Reçete ile satılır. KDV dâhil perakende satış fiyatı ve fiyatın onay tarihi: 2.285,20 TL, 19.02.2020. KÜB'ün hazırlanma ve / veya son güncellenme tarihi: 2020 KÜB Özeti Onay Kodu: PI-4580

EPIVIR 150 mg film kaplı tablet KÜB Özeti

Her bir film tablet: 150 mg lamivudin içermektedir. Karton kutu içinde, çocuklar için emniyet kapağı olan yüksek dansiteli polietilen (HDPE) şişelerde bulunur. Beyaz renkli, elmas şeklinde, çentikli, her iki yüzünde "GX CJ7" baskısı bulunan film tablet. EPIVIR HIV ile enfekte yetişkinlerin ve çocukların tedavisinde diğer antiretroviral ilaçlarla kombinasyon halinde endikedir. Vücut ağırlığı 14 kg'dan az olan çocuklar ve tablet kullanımı uygun olmayan yetişkinler için EPIVIR oral solüsyon mevcuttur. Önerilen Eпивir dozu günde 300 mg'dır. Bu doz, günde iki kez 150 mg veya günde bir kez 300 mg şeklinde uygulanabilir. 300 mg tablet yalnızca günde bir kezlik uygulama için uygundur. Günde tek dozluk tedaviye geçiş yapan hastalar günde 2 kez 150 mg almalı ve ertesi sabah günde bir kez 300 mg'ye geçiş yapmalıdır. Günde bir kez akşamları alınması tercih edildiğinde, yalnızca ilk sabah 150 mg Eпивir alınmalı, akşam alınan 300 mg ile takip edilmelidir. Günde iki kezlik tedaviye geri dönüş yapıldığında, hastalar günlük tedavilerini tamamlamalı ve günde iki kez 150 mg uygulamasına ertesi sabah başlamalıdır. EPIVIR oral yolla aç veya tok karına alınabilir. Nükleozid analoglarının kullanılmasıyla, kimi zaman ölümcül seyreden, genellikle ciddi hepatomegali ve hepatik steatozla ilişkili laktik asidoz olguları bildirilmiştir. HIV hastalarında kombine antiretroviral tedavi, HIV hastalarında, periferik ve fasiyel deri altı yağın kaybı, artmış karın içi ve viseral yağ, meme hipertrofi ve dorsoservikal yağ birikimi (buffalo hörgücü) gibi vücut yağının redistribüsyonu ile (lipodistrofi) ilişkilendirilmiştir. Kombine antiretroviral tedavi, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, insülin direnci, hiperglisemi ve hiperlaktatemi gibi metabolik anomalilerle ilişkilendirilmiştir. Kombine antiretroviral tedaviye (CART) başlandığı sırada ciddi immün yetmezliği olan HIV ile enfekte hastalarda, asemptomatik veya rezidüel fırsatçı enfeksiyonlara enflamatuvar yanıt ortaya çıkabilir. Özellikle genel olarak kabul gören risk faktörleri olan, ilerlemiş HIV hastalığı olan veya kombine antiretroviral tedaviye uzun süreli maruz kalanlarda osteonekroz olguları bildirilmiştir. Bu durumun sıklığı bilinmemektedir. Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır. Metabolizmasının ve plazma proteinlerine bağlanmasının sınırlı olması ve hemen hemen tamamen değişmemiş lamivudin olarak böbrek yolu ile atılması nedeniyle etkileşim ihtimali düşüktür. Lamivudin öncelikle aktif organik katyonik sekresyonla elimine edilir. İlaç etkileşimleri ihtimali, trimetoprim gibi ana eliminasyon yolu özellikle organik katyonik transport sistemi aracılığı ile aktif böbrek sekresyon olan tıbbi ürünlerle lamivudin aynı zamanda uygulandığında düşünülmelidir. Diğer aktif maddeler (örneğin; ranitidin, simetidin) yalnızca kısmen bu mekanizma ile elimine edilirler ve bunların lamivudin ile etkileşimleri gösterilmemiştir. Öncelikle aktif organik anyonik yolla veya glomerüler filtrasyon ile atıldığı gösterilen aktif maddelerin, lamivudin ile klinik olarak önemli etkileşimleri yoktur. Zidovudin: Lamivudin ile birlikte uygulandığında, zidovudinin Cmaks düzeyinde orta dereceli (%28) bir artış gözlenmiş; buna karşılık, genel maruz kalma düzeyinde (EAA) anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Zidovudinin, lamivudin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Trimetoprim/sülfametoksazol: Trimetoprim/sülfametoksazol 160 mg / 800 mg (ko-trimoksazol) uygulanması, trimetoprim bileşeni nedeniyle lamivudin plazma seviyesinde % 40 artışa neden olur. Bununla birlikte, hastada böbrek bozukluğu yoksa, lamivudin için doz ayarlaması gerekmez. Lamivudin, trimetoprim veya sülfametoksazolun farmakokinetiği üzerinde etkili değildir. Pneumocystis carinii pnömonisi ve toksoplazmoz tedavisinde, yüksek dozda ko-trimoksazol ile EPIVIR'in beraber uygulanmasının etkisi araştırılmamıştır. Zalsitabin: İki tıbbi ürün birlikte kullanıldıklarında, lamivudin, zalsitabinin hücre içi fosforilasyonunu inhibe edebilir. Bu nedenle, EPIVIR'in zalsitabin ile kombine edilerek kullanılması önerilmez. EPIVIR kullanımı, lamivudine veya preparatın bileşiminde bulunan diğer maddelere aşırı duyarlı olduğu bilinen hastalarda kontrendikedir. EPIVIR'in monoterapi şeklinde kullanımı önerilmemektedir. Gebelik Kategorisi: C. EPIVIR gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. EPIVIR kullanan doğurganlık çağındaki kadınlara etkin doğum kontrolü önerilmelidir. oral yolla uygulandıktan sonra, anne sütüne, serumdakine benzer konsantrasyonlarda (1-8 mikrogram/ml) geçmektedir. Hem virüs hem de lamivudin anne sütüne geçebileceği için, EPIVIR alan annelere bebeklerini emzirmemeleri önerilir. Makine ve araç kullanma becerisi değerlendirilirken, hastanın klinik durumu ve EPIVIR'in yan etki profili dikkate alınmalıdır. İnsanda akut aşırı doz almanın sonuçları ile ilgili veriler sınırlıdır. Ölüm olmamıştır ve hastalar iyileşmiştir. Bu şekilde doz aşımını takiben herhangi bir spesifik belirti veya bulgu tanımlanmamıştır. Lamivudin diyalizle atılabildiğinden aşırı dozaj durumlarında sürekli hemodiyaliz yapılabilir; ancak bununla ilgili çalışma yapılmamıştır. 30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Raf ömrü: 36 ay. RUHSAT SAHİBİ: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş. Büyükdere cad. No.173, 1. Levent Plaza, B Blok 34394 1. Levent/İstanbul Tel: 0 212 339 44 00 www.gsk.com.tr RUHSAT NUMARASI: 101/49 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ: 05.03.1997 / 05.03.2007 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Reçete ile satılır. KDV dâhil perakende satış fiyatı ve fiyatın onay tarihi: 324,59 TL, 19.02.2020. KÜB'ün hazırlanma ve / veya son güncellenme tarihi: 20.07.2011 KÜB Özeti Onay Kodu: PI-4559