

HIV Tedavisinde Güçlü Başlangıç: Dolutegravir + Lamivudin

Prof. Dr. Serhat ÜNAL

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Prof. Dr. Sıla AKHAN

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dr. Öğr. Üyesi Meliha ÇAĞLA SÖNMEZER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Antiretroviral Tedavinin Gelişimine Genel Bakış



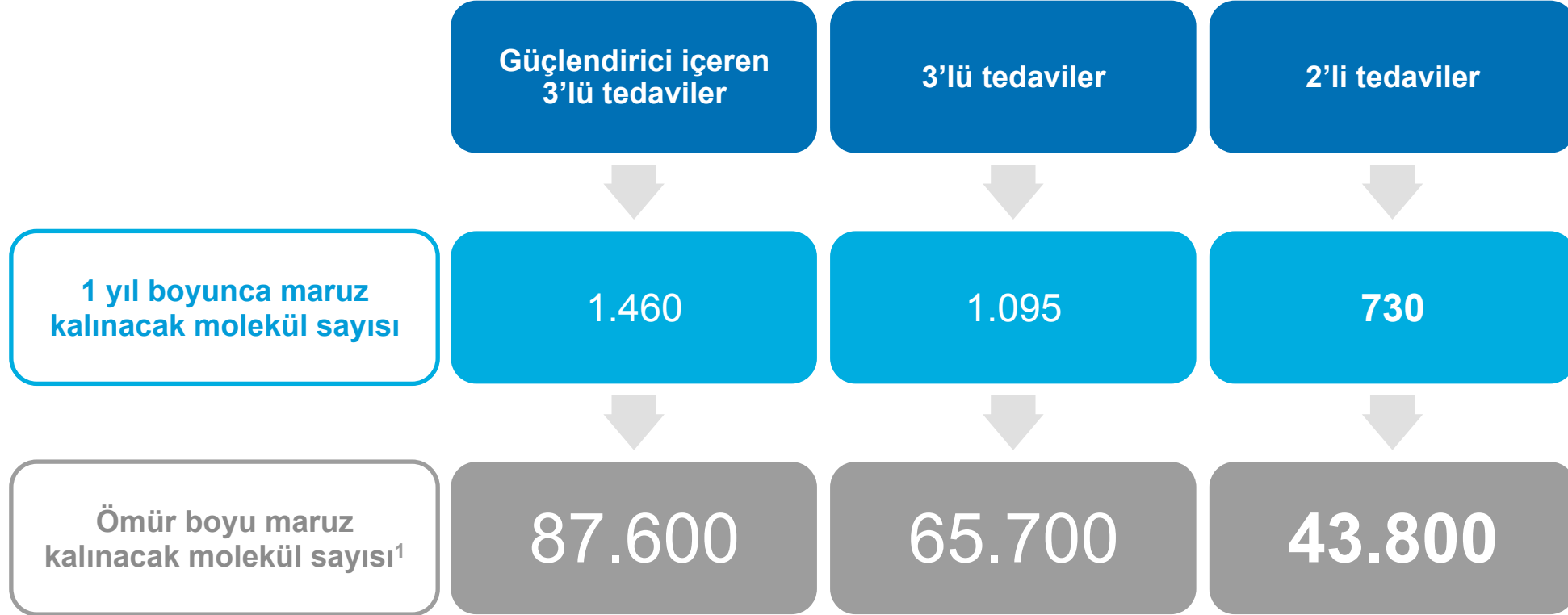
ART, antiretroviral tedavi; gPI, güçlendirilmiş proteaz inhibitörü; SDK, sabit doz kombinasyonu; kART/HAART, yüksek derecede aktif antiretroviral tedavi; INI, integras inhibitörü; NNRTI, nükleozid dışı ters transkriptaz inhibitörü; TTR, tek tablet rejimi; TAF, tenofovir alafenamid

HIV ile Yaşayan Bireylerde Yaşam Beklentisi Normale Yaklaşıyor

ART alan olguların yaşam beklentisi neredeyse HIV ile enfekte olmayan bireylerinkine eşdeğerdır.¹

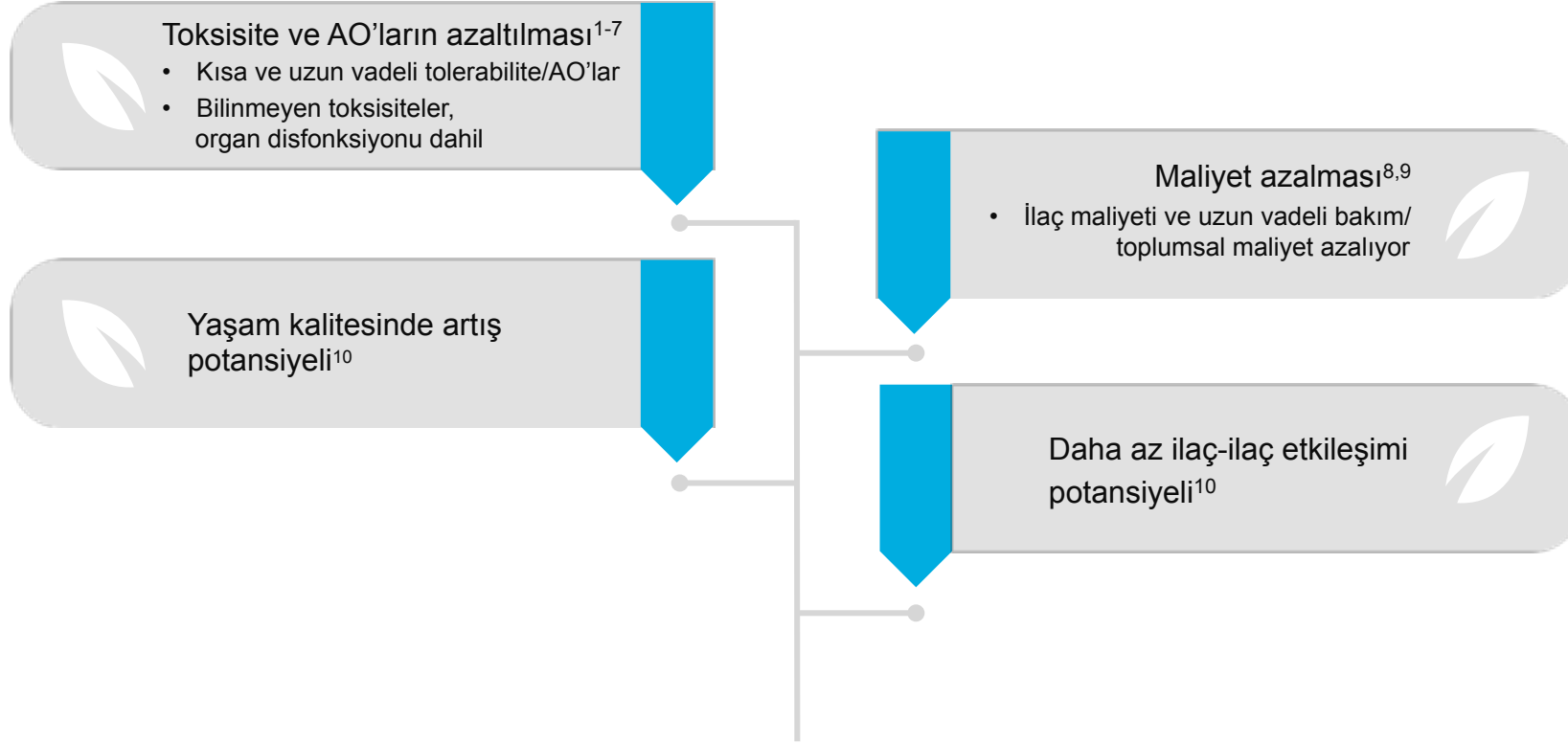
- 2012'de tahmini yaşam boyu tedavi süresi 39,1 yıl olarak belirtilmiştir.²
- Günümüzde 20 yaşında HIV ile enfekte bir bireyin yaşam beklentisi 60 yıla ulaşmıştır (%95 GA 53.4–67.8)³
- HIV ile yaşayan bireyler on yıllarca ART kullanacaktır.

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

DTG + 3TC

Kocaeli Üniversitesi Deneyimi

Prof. Dr. Sıla Akhan



Dolutegravir plus lamivudine for the treatment of HIV-1 infection

Arturo Ciccullo, Gianmaria Baldin, Alberto Borghetti & Simona Di Giambenedetto

- HAART ile 1996 yılında radikal olarak değişti
- WHO: 2018 yılında yaklaşık 38 milyon infekte kişi ve 770.000 HIV ile ilişkili ölüm bildirildi
- *Son dekadda ARV ile hasta özelliklerine ve bazal direnç testlerine göre*
- *3-ilaç ve 2 ilaç grubu içeren rejimler önerildi*
 - Nukleosid/nukleotid ters transkriptaz inhibitörleri (NRTIs) ve
 - «Integrase strand inhibitör» (INSTI), veya
 - «Boosted» proteaz inhibitör (PI), veya
 - Non nukleosid/nukleotid ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI),
 - **Dolutegravir ve lamivudin naif hastalara önerilen ilk ikili tedavi oldu**

Drug class	Treatment naive group, n= 50	INSTI free regimen, n=69	Under INSTI treatment		
			RAL, n= 10	EVG, n=37	DTG , n=35
INSTI mutation					
Miscellaneous mutation	ND	ND	ND	2 (5%)	ND
Accessory mutation	1(2%)	7 (10%)	3 (30%)	9 (24%)	3 (8.5%)
Major mutation	ND	6 (8.6%)	5 (50%)	9 (24%)	7 (20%)

Table. HIV-1 drug resistance mutation prevalence in treatment naive and under INSTI free and INSTI treatment groups

Miscellaneous INSTI-associated mutations: M50I, V54I, L68V, Q95K, H114Y, S119R, A128T, G193E, D232N

Accessory INSTI-resistance mutations: H51Y, L74I//F/M, T97A, G118R, V151A/I/L, G163K/R

Major INSTI-resistance mutations: 6A/I/K, E92G/Q/V, F121Y, E138A/K/T, G140A/C/S, P142T, Y143A/C/G/H/K/R/S, P145S, Q146P, S147G, Q148H/K/N/R, G149A, S153F/Y, N155D/H/S/T, E157Q, S230R, R263K

Reference for table: HIV Stanford Drug Resistance Database, INSTI Resistance Notes, HIVdb version 9.0 (Accession date:2021-02-22)

Murat Sayan ile projemizin henüz yayınlanmamış verisi 2021

DTG; raltegravire duyarlı olmayan Y143 veya N155 mutasyonları içeren HIV-1 varyantlarına tam etkili kalıyor

Bununla beraber 148.pozisyondaki mutasyonlar DTG'ye duyarlılığı azaltıyor

Ara sonuçlarımızla ne söyleyebiliriz:

İntegrax inhibitörlerinde naif hastada direnç dolaşmıyor; 2016'daki

*yayınımızda da yoktu son 5 yılda da dolaşıma girmemişler: **Direnç testi şart olmadan direk başlanabilir gözüküyor***

%5'i geçerse tedavi öncesi bakmak lazım; o yüzden tedavi deneyimlilerde de integraxa değiştirirken dikkat etmek gerekir

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Trend of HIV transmitted drug resistance before and after implementation of HAART regimen restriction in the treatment of HIV-1 infected patients in southern Taiwan



Ya-Wei Weng¹, I-Tzu Chen¹, Hung-Chin Tsai^{1,2,3,4*}, Kuan-Sheng Wu^{1,2}, Yu-Ting Tseng¹, Cheng-Len Sy¹, Jui-Kuang Chen¹, Susan Shin-Jung Lee^{1,2} and Yao-Shen Chen^{1,2}

- **Geçirilebilen ilaç direnci (TDR)**
- ilk ilaç seçiminde efavirenz (EFV) + zidovudin (AZT) lamivudin (3TC) veya emtrisitabin ile (FTC) eşleştirilmesi ilaç direncinde artışlara sebep olmuş
- «boosted» proteaz inhibitör (bPI)-bazlı rejimler diğer sınıf ilaçlara göre çok daha az dirence sebep olmuş
- Bu yüzden HIV ile infekte bireylerde seçilen fiks tedaviler düşük genetik bariyeri varsa lokal HIV TDR paternini değiştirebilir

Perspectives on the Barrier to Resistance for Dolutegravir + Lamivudine, a Two-Drug Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection

Marta Boffito,¹ Laura Waters,² Pedro Cahn,³ Roger Paredes,⁴ Justin Koteff,⁵ Jean Van Wyk,⁶ Tia Vincent,⁶
James Demarest,⁵ Kimberly Adkison,⁵ and Romina Quercia⁶

- SPRING-2 çalışmasında virolojik başarısızlık DTG grubunda saptanmayıp RAL grubunda 1 hastada bulunurken, NRTI direnci DTG grubunda olmayıp, RAL grubunda 4 hastada saptandı
- BIC- ve DTG-bazlı 3 ilaçlı karşılaştırmalı çalışmalarda tedavide ortaya çıkan direnç saptanmamış
- FLAMINGO ve ARIA çalışmalarında tedavi naif hastalarda DTG ve bPI her iki grupta da direnç saptanmamış

OPEN

Comparative efficacy and safety and dolutegravir and lamivudine in treatment naive HIV patients

Matthew Radford^a, Daniel C. Parks^b, Shannon Ferrante^b
and Yogesh Punekar^a

- Hem tedavi naif hem de tedavi deneyimli hastalarda ikili tedavi ile üçlü tedavi başarısı benzer
- ***Hayat beklentisi artmış olduğu için daha az ilaç ile tedavi seçenekleri önem kazanıyor***
- Metanalizde tedavi deneyimli hastada üçlü tedaviden ikiliye basitleştirilmesi ile tahmini virolojik başarısızlık %0.7 48 haftada
 - DTG + 3TC, DTG + RPV, DTG + atazanavir, DTG + DRV

Kocaeli Üniversitesi Kohortu

Eylül 2020'den itibaren iki kol şeklinde devam eden tez çalışmamızdaki (*Dr. Özenir Kocabıyık*) ikili tedavinin ön sonuçları

- En düşük yaş 20 - En yüksek 64,
- 37 erkek hasta
- Başlangıç HbA1C değeri %6 ve üzerinde olan 5 hasta
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan yok
- Başlangıç ALT, AST değerleri normalin üzerinde olan 2 hasta
- **HIV RNA sayısı 480 - 5.470.000 IU/mL**
- **CD4 sayısı 25 – 1203 h/mm³** arasında saptandı

Yaş K/E	Vücut Ağırlığı (kg)	Kreatinin (mg/dL)	AST (IU/L)	ALT (IU/L)	LDL (mg/dL)	HDL (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)	T. Kolesterol (mg/dL)	HIV-1 RNA (k/mL)	CD4 Sayısı (h/mm3)
21 E	95	0,9	25	41	104	46	183	187	15.700	1.202
29 E	60	0,8	106	63	100	50	76	172	605.000	378
32 E	78	0,85	28	28	83	44	91	145	2.550.000	608
33 E	90	0,89	37	57	40	36	300	136	1.830.000	254
30 E	91	1,24	43	78	100	50	58	162	25.000	326
40 E	90	0,89	27	20	70	83	30	115	901.000	330
29 E	65	0,81	14	9	77	44	93	140	62.522	561
45 E	94	0,79	29	32	97	34	245	180	480	969
62 E		0,86	36	25	100	24	216	150	150.000	312
23 E		0,68	18	14	109	45	100	174	41.000	1.203
25 E		0,91	19	19	79	36	59	127	5.900	412
46 E	64	0,99	18	11	117	32	71,5	174	2.800	150
33 E	83	0,79	39	50	120	38	145	187	950.000	372
28 E		0,9	17	14	127	32	85	177	630.000	88
31 E		0,93	16	17	116	71	109	209	2.700.000	488
64 E	102	0,81	82	60	36	41	98	96	203.000	418
39 E	80	0,74	12	14	118	54	85	189	110	720
37 E	83	0,93	13	12		23		180	390.000	455
36 E	78	0,77	27	49	170	40	310	278	89.000	406
20 E	63	0,74	20	13	86	39	131	151	7.900	360
23 E	55	0,75	12	7	78	82	42	178	20.000	402
40 E	56	0,8	45	44	150	44	268	248	144.000	
28 E	66	0,93	21	13	72	29	111	124	1.810	454
34 E		0,7	22	23	120	41	166	195	279.000	471
42 E		0,8	20	15	79	37	112	139	61.200	321
36 E	60	1,04	19	12	69	45	56	125	1.400.000	652
57 E		0,78	17	30	150	39	130	230	134.000	66
52 E		0,75	34	38	29	19	317	113	5.470.000	25
37 E	80	0,75	19	11	120	27	238	194	184.000	586
33 E		0,65	20	17	71	49	73	135	20.300	491
Hasta profilleri gerçek hastalardan uyarlanmıştır; tüm kişisel bilgiler değiştirilmiştir.										

1. AY		3. AY		6. AY	
HIV-1 RNA	CD4 Sayısı	HIV-1 RNA	CD4 Sayısı	HIV-1 RNA	CD4 Sayısı
NEGATİF	1.289	NEGATİF		NEGATİF	1318
	825	NEGATİF	610	NEGATİF	843
1.130	866	160	782	NEGATİF	610
	534	110	620	NEGATİF	447
NEGATİF		NEGATİF	562	NEGATİF	
1.400	529	NEGATİF	490	NEGATİF	559
NEGATİF		NEGATİF			
44		277	851	NEGATİF	1236
280	293	NEGATİF	526	NEGATİF	743
NEGATİF	512	NEGATİF			
58	154	NEGATİF	357		
360	741	117	511		
273	351	56			
410	1.076	164	624		
440	532	NEGATİF	620		
NEGATİF	680	NEGATİF	604	NEGATİF	622
794	531	NEGATİF	684	NEGATİF	375
270	510	91	742		
NEGATİF	330	99	490	NEGATİF	556
210	648	168	680	NEGATİF	
871	795	40	852		
NEGATİF	794				
773					
NEGATİF	837				
351					
1.030	421				
3.490	178				
1.360	778				

24 yaş, Erkek, Aşçı

30.05.2019 tarihli tetkikleri:

- **WBC:** 6,008 x10³/µL
- **NEU:** 3,549 x10³/µL
- **LYM:** 1,945 x10³/µL
- **HGB:** 15,84 g/dL
- **PLT:** 224,3 x10³/µL
- **AKŞ:** 86,6 mg/dL
- **Kreatinin:** 0,86 mg/dL
- **AST(SGOT):** 18,0 U/L
- **ALT(SGPT):** 26,7 U/L
- **CRP:** 0,62 mg/L
- **WBC:** 6,008 x10³/µL
- **Yakışıklı:** 152 mg/dL
- **Kolesterol(Total):** 132 mg/dL
- **Kolestrol(HDL):** 34,3 mg/dL
- **Kolestrol(LDL):** 67 mg/dL
- **Kolesterol(HDL):** 34,3 mg/dL
- **Anti-HIV:** Pozitif
- **HIV RNA:** 2220 k/mL
- **CD4:** 628 h/mm³
- **VDRL-RPR:** Negatif
- **Sifiliz (ELISA):** 0,02 Negatif
- **Treponema pallidum total (TPHA):** Negatif
- **Elvitegravir 150 mg + Kobisistat 150 mg + Emtrisitabin 200 mg + Tenofovir Alafenamid 10 mg 1x1 tb/gün**

24.07.2019 Tarihli tetkikleri (1. ay kontrolü):

- **WBC:** 4,762 x10³/µL
- **NEU:** 2,250 x10³/µL
- **LYM:** 1,892 x10³/µL
- **HGB:** 16,54 g/dL
- **PLT:** 244,9 x10³/µL
- **AKŞ:** 92,3 mg/dL
- **Kreatinin:** 0,81 mg/dL
- **AST(SGOT):** 18,4 U/L
- **ALT(SGPT):** 22,0 U/L
- **CRP:** 1,61 mg/L
- **Trigliserid:** 120 mg/dL
- **Kolesterol(Total):** 165 mg/dL
- **Kolestrol(HDL):** 39,4 mg/dL
- **Kolestrol(LDL):** 102 mg/dL
- **Kolestrol(VLDL):** 24 mg/dL
- **HIV RNA:** Negatif
- **CD4:** 881 h/mm³
- **VDRL-RPR:** Negatif
- **Sifiliz (ELISA):** 0,02 Negatif
- **Treponema pallidum total (TPHA):** Negatif

05.08.2020 Tarihli tetkikleri (13. ay kontrolü):

- **WBC:** 5,636 x10³/µL
- **NEU:** 3,245 x10³/µL
- **LYM:** 1,826 x10³/µL
- **HGB:** 15,06 g/dL
- **PLT:** 207,0 x10³/µL
- **AKŞ:** 91,79 mg/dL
- **Kreatinin:** 0,75 mg/dL
- **AST(SGOT):**15,5 U/L
- **ALT(SGPT):** 20,0 U/L
- **CRP:**8,03 mg/L
- **Trigliserid:** 142 mg/dL
- **Kolesterol(Total):** 161 mg/dL
- **Kolestrol(HDL):** 34,2 mg/dL
- **Kolestrol(LDL):** 98 mg/dL
- **Kolestrol(VLDL):** 28 mg/dL
- **HIV RNA:** Negatif
- **CD4:** 401 h/mm³
- **VDRL-RPR:** Pozitif (1/8)
- **Sifiliz (ELISA):** 31,39 Pozitif
- **Treponema pallidum total (TPHA):** Pozitif

10.06.2021 Tarihli tetkikleri (24. ay kontrolü):

- **WBC:** 7,600 x10³/μL
- **NEU:** 4,830 x10³/μL
- **LYM:** 2,010 x10³/μL
- **HGB:** 16,4 g/dL
- **PLT:** 255,0 x10³/μL
- **AKŞ:** 92,6 mg/dL
- **Kreatinin:** 0,75 mg/dL
- **AST(SGOT):** 15,1 U/L
- **ALT(SGPT):** 18 U/L
- **Trigliserid:** 110,4 mg/dL
- **Kolesterol(Total):** 168 mg/dL
- **Kolestrol(HDL):** 45,3 mg/dL
- **Kolestrol(LDL):** 100,62 mg/dL
- **Kolestrol(VLDL):** 22,08 mg/dL
- **HIV RNA:** Negatif
- **CD4:** 594 h/mm³
- **VDRL-RPR:** Pozitif (1/8)
- **Sifiliz (ELISA):** 19,23 Pozitif
- **Treponema pallidum total (TPHA):** Pozitif
- **10.06.2021 Tarihinde**
- **Dolutegravir 50 mg 1x1 tb/gün
Lamivudin 150 mg 1x2 tb/gün
tedavisine geçildi**

08.10.2021 Tarihli tetkikleri («Switch» sonrası 4.ay kontrolü):

- **WBC:** 7,270 x10³/µL
- **NEU:** 3,690 x10³/µL
- **LYM:** 2,660x10³/µL
- **HGB:** 16,0 g/dL
- **PLT:** 265,0 x10³/µL
- **AKŞ:** 94,3 mg/dL
- **Kreatinin:** 0,86 mg/dL
- **AST(SGOT):**19,5 U/L
- **ALT(SGPT):** 23,7 U/L
- **Trigliserid:** 78,9 mg/dL
- **Kolesterol(Total):** Bakılmamış
- **Kolestrol(HDL):** Bakılmamış
- **Kolestrol(LDL):** Bakılmamış
- **Kolestrol(VLDL):** Bakılmamış
- **HIV RNA:** Negatif
- **CD4:** 736,82 h/mm³
- **VDRL-RPR:** Pozitif (1/16)
- **Sifiliz (ELISA):** 20,09 Pozitif
- **Treponema pallidum total (TPHA):** Pozitif

DURABLE EFFICACY OF DOLUTEGRAVIR (DTG) PLUS LAMIVUDINE (3TC) IN ANTIRETROVIRAL TREATMENT-NAIVE ADULTS WITH HIV-1 INFECTION 3-YEAR RESULTS FROM THE GEMINI STUDIES

Pedro Cahn,¹ Juan Sierra Madero,² Jose Ramon Arribas,³ Andrea Antinori,⁴ Roberto Ortiz,⁵ Amanda E. Clarke,⁶ Chien-Ching Hung,⁷ Jürgen K. Rockstroh,⁸ Pierre-Marie Girard,⁹ Jörg Sievers,¹⁰ Choy Y. Man,¹¹ Rimantas Urbaitis,¹² Mark Underwood,¹³ Keith A. Pappa,¹⁴ Kimberly Y. Smith,¹⁵ Martin Gardard,¹⁶ Michael Abouk,¹⁷ Jean van Wyk,¹⁸ Brian Wynne¹⁹

¹ Fundación Hospital Integral de Atención Médica y Hospital Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológica, Santiago de Chile, Chile; ² Hospital General de México, Secretaría de Salud, México; ³ Hospital General de Madrid, España; ⁴ Università degli Studi di Perugia, Perugia, Italia; ⁵ Hospital General de México, Secretaría de Salud, México; ⁶ National Jewish University, Denver, Colorado, USA; ⁷ National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ⁸ Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland; ⁹ Centre de Santé de la Région de Genève, Genève, Suisse; ¹⁰ Universitätsklinikum Köln, Köln, Deutschland; ¹¹ National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan; ¹² National Jewish University, Denver, Colorado, USA; ¹³ National Jewish University, Denver, Colorado, USA; ¹⁴ National Jewish University, Denver, Colorado, USA; ¹⁵ National Jewish University, Denver, Colorado, USA; ¹⁶ National Jewish University, Denver, Colorado, USA; ¹⁷ National Jewish University, Denver, Colorado, USA; ¹⁸ National Jewish University, Denver, Colorado, USA; ¹⁹ National Jewish University, Denver, Colorado, USA

- İki ilaç tedavisi birçok açıdan önem taşıyor
- Uzun süreli kümülatif ilaç maruziyetinin getireceği problemleri azaltır
- Maliyeti düşürür
- İkili tedavinin yüksek potens ve direnç açısından genetik bariyerinin yüksek olmasına dikkat etmek gerekir
- Üçlü ilaçlara göre daha az etkin bulunmaması önemli



HIV (+) Bireylerde DTG+ 3TC ile İkili ART Rejimi: Hacettepe Perspektifi

Dr. Meliha Çağla SÖNMEZER

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı
Hacettepe HIV&AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi (HATAM)

caglasonmezer@hacettepe.edu.tr

Ulusal HIV & AIDS Kongresi ; 19 Kasım 2021 -Antalya

Dual Antiretroviral Tedavi



Antiretroviral tedavinin (ART) kullanıma girmesiyle HIV'e bağlı ölümler azalmış, HIV ile yaşayan bireylerin yaşam süreleri uzadı



Yaşam kalitesinin artırılması dördüncü "90" hedefi



Bununla beraber yan etkiler, tedaviye uyum problemleri, ilaç etkileşimleri ve direnç sorunu gibi problemler de ART seğimini zorlaştırmıştır.



Bu zorlukları karşılamak amaçlı Dual ART rejimleri gündeme gelmiştir.

HAPP (Hacettepe Positive Perspective) Study



Çalışmaya, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, HATAM (HIV-AIDS Tedavi ve Araştırma Merkezi) bünyesinde takipli HIV pozitif, 18 yaş üstü hastalar dahil edilmiştir.

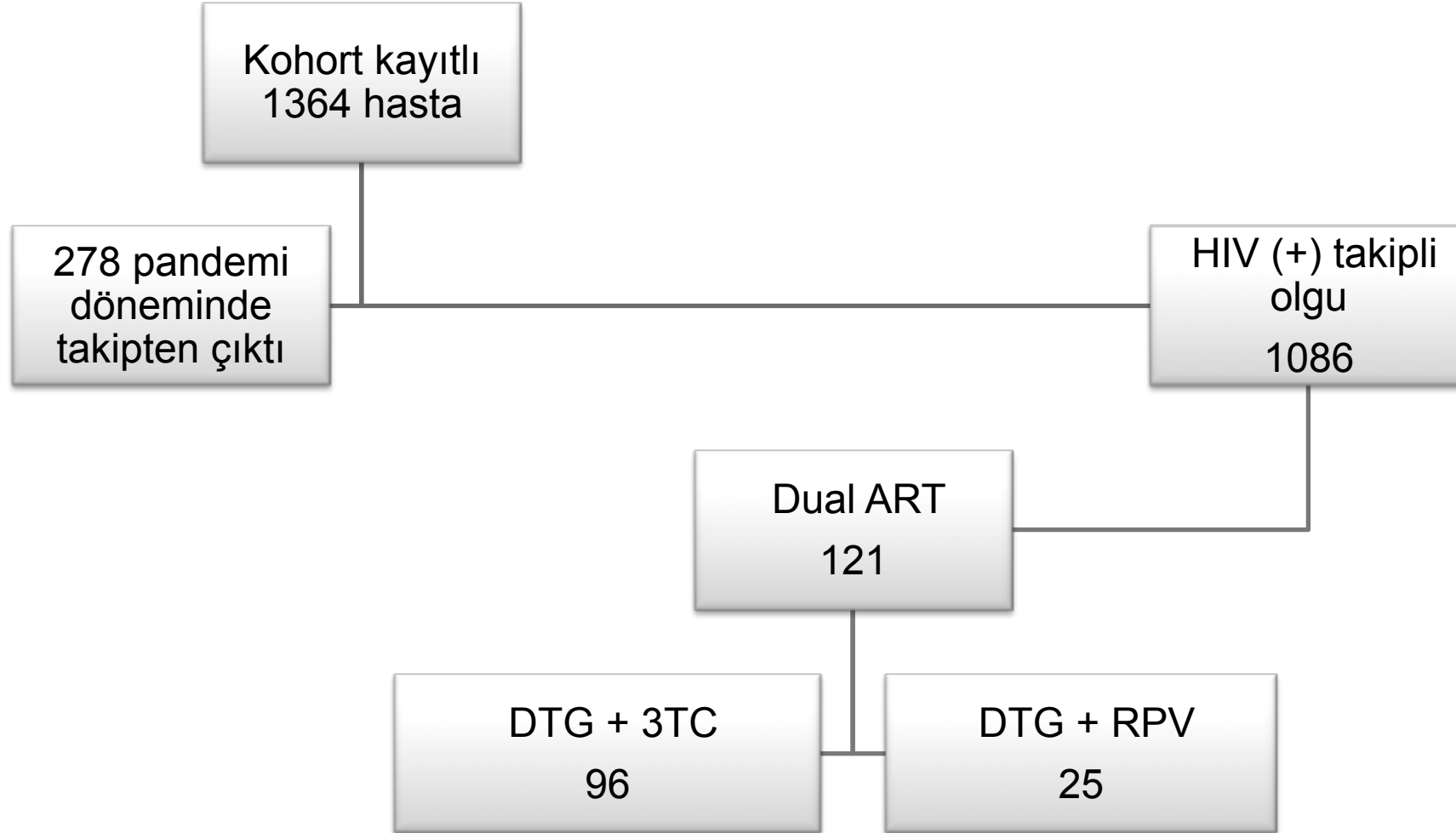


1997 yılından beri aktif hasta takip ve tedavi edilen merkezimizde Dual ART rejimi başlanan tedavi naif ve tedavi deneyimli HIV pozitif olgular prospektif olarak takip edilmiştir.

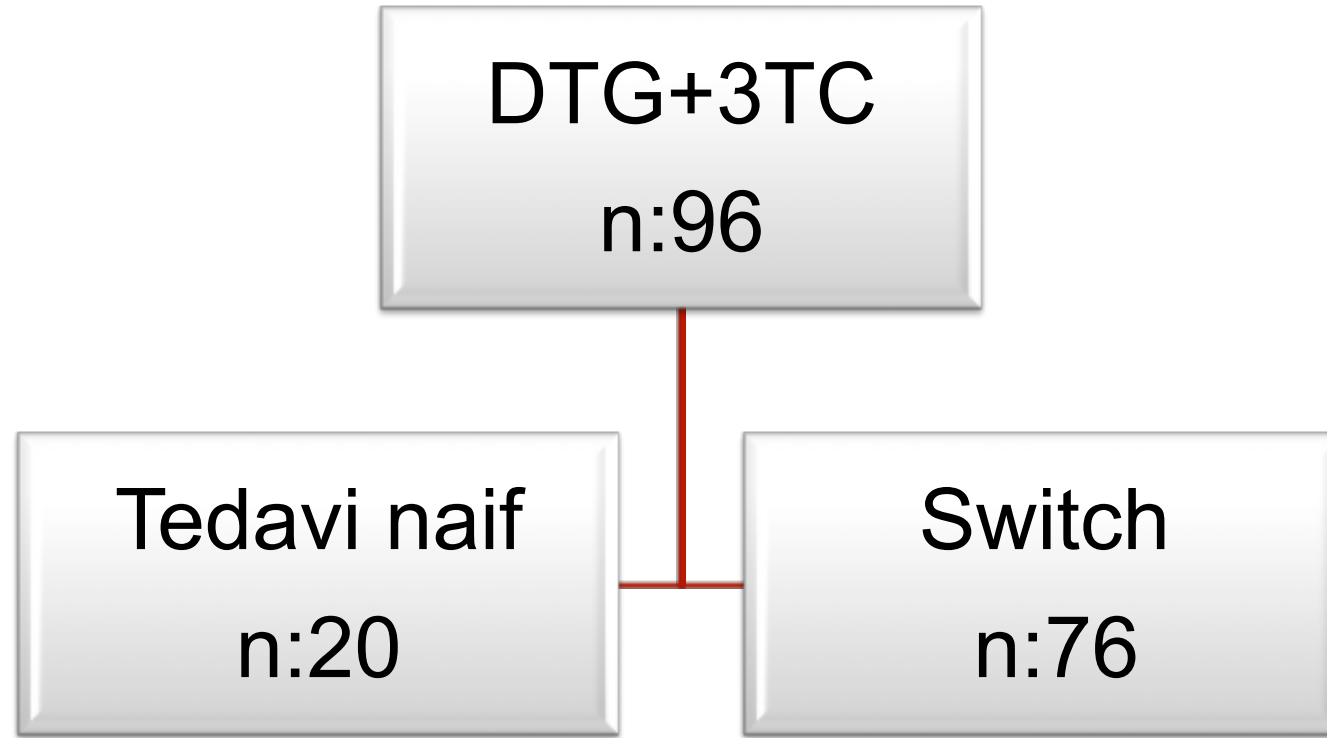


Hastalara ait veriler hasta takip dosyalarından ve Hacettepe HIV Kohort veri tabanından alınarak değerlendirilmiştir.

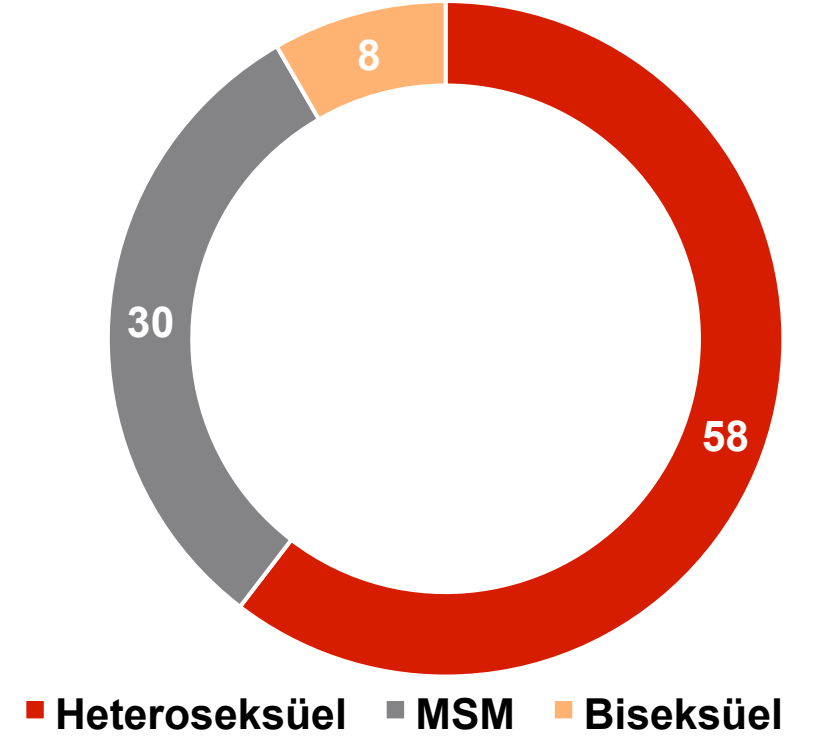
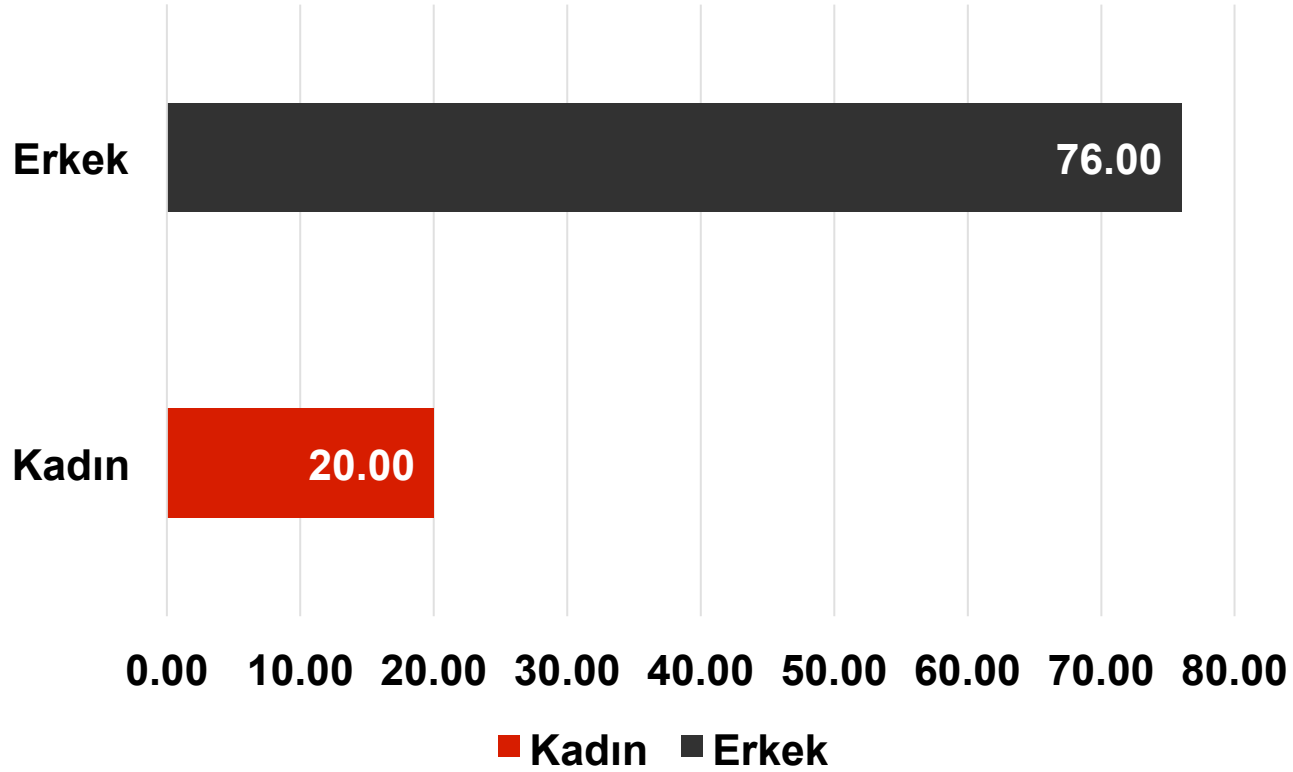
HAPP (Hacettepe Positive Perspective) Study



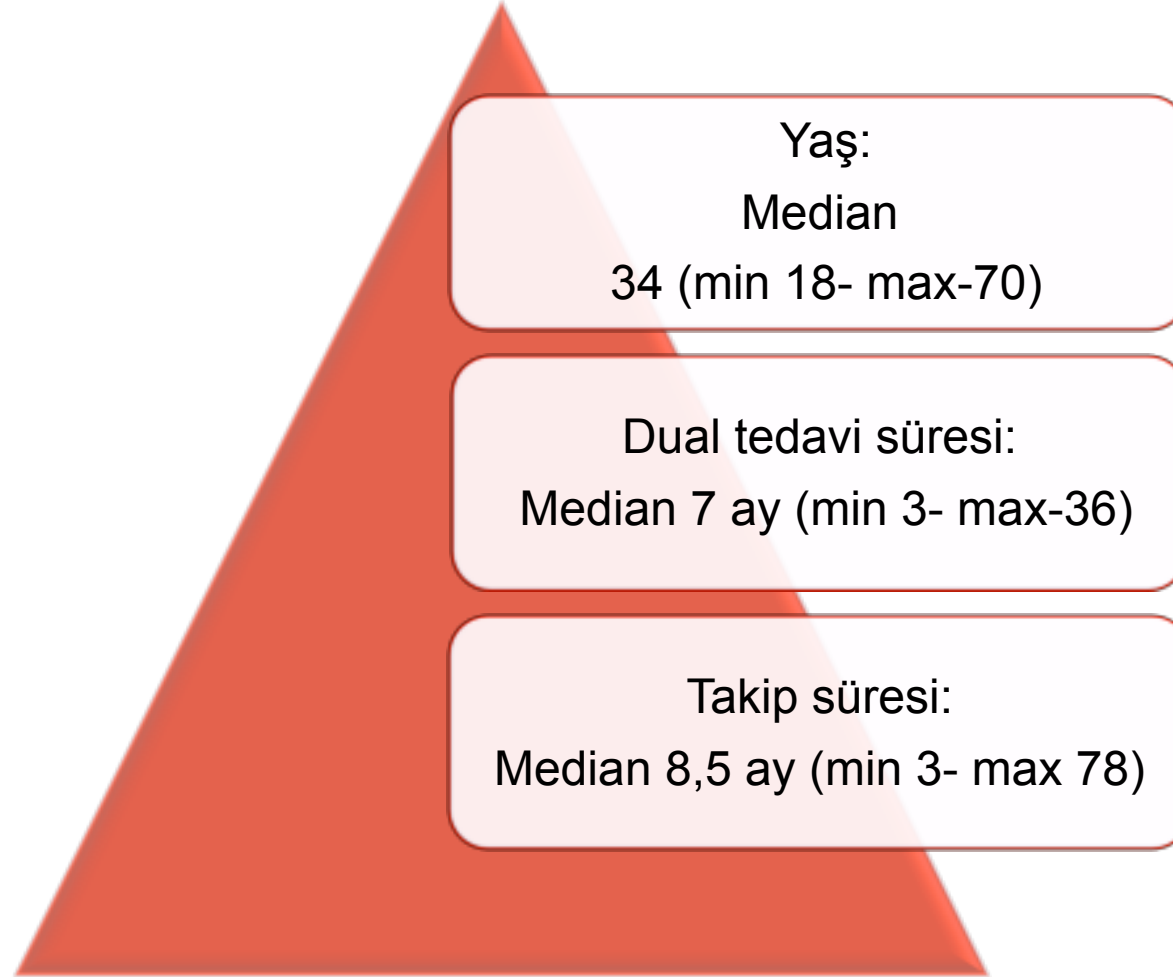
HAPP (Hacettepe Positive Perspective) Study



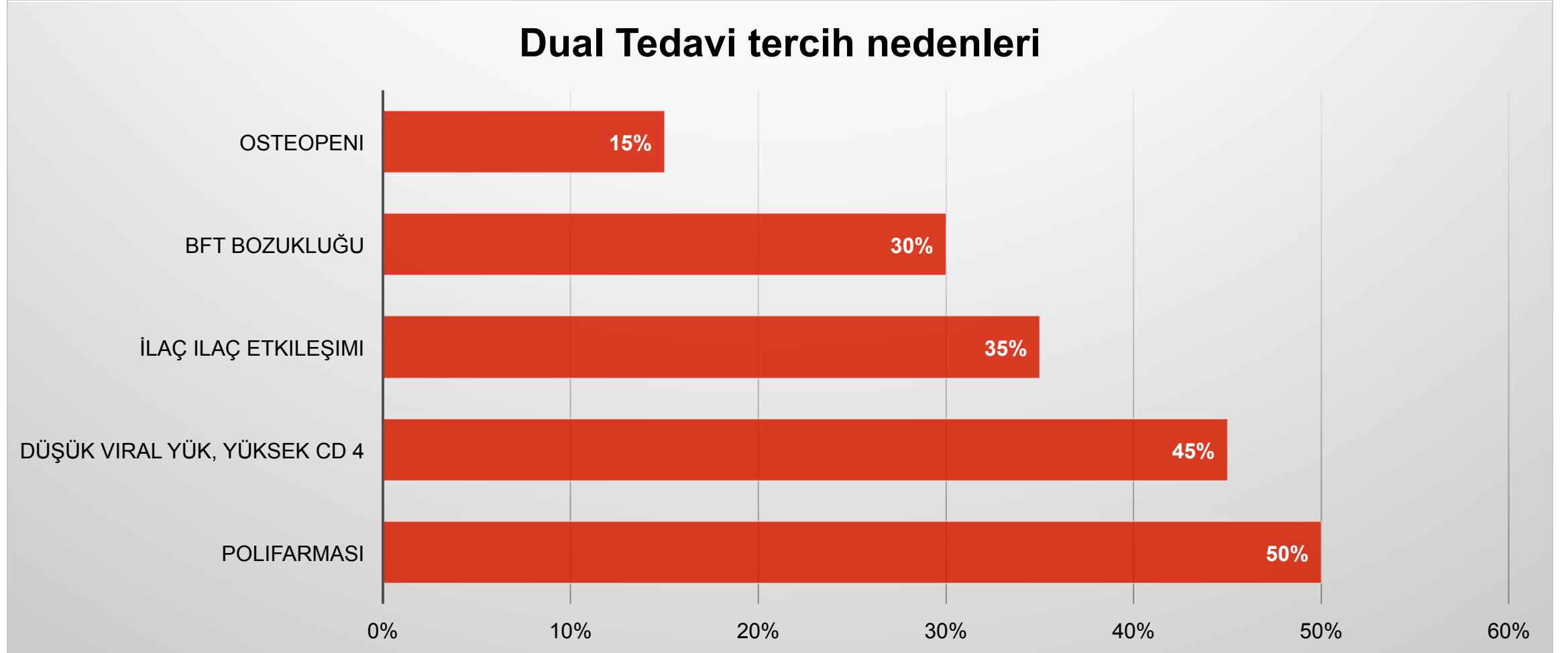
DTG+3TC ile Dual ART



DTG +3TC – Tedavi Naif (n:20)



DTG +3TC – Tedavi Naif (n:20)



DTG +3TC – Tedavi Naif (n:20)

Başlangıç HIV-RNA (IU/ml)	1. Ay HIV RNA(IU/ml)	3. Ay HIV RNA(IU/ml)
48203,00	0,00	0
17335,00	0,00	0
33097,00	0,00	0
167461,00	0,00	0
4236,00	0,00	0
293754,00	80214,00	0
31987,00	0,00	0
76041,00	65,00	0
128143,00	200,00	0
75874,00	0,00	0
24165,00	46,00	0
10830,00	0,00	0
81593,00	157,00	0
11598,00	0,00	0
29923,00	0,00	0
66439,00	102,00	0
648,00	0,00	0
313444,00	426,00	0
1354286,00	527,00	83
44420,00	108,00	0

DTG +3TC – Tedavi Naif (n:20)

CD4 BAŞLANGIÇ	CD4/CD8 ORANI BAŞLANGIÇ	CD4 3.AY	CD4/ CD8 ORANI 3.AY
283	0,500	452	1,02
30	0,009	310	0,15
1506	2,800	772	1,96
478	0,500	480	0,56
819	3,000	1256	3,54
681	0,500	760	1,02
940	0,700	887	1,22
822	0,900	1285	1,65
600	0,900	540	1,34
530	0,800	953	1,98
399	0,900	462	1,23
698	1,500	826	1,50
684	1,500	760	1,96
55	0,500	168	0,50
292	0,170	474	1,26
573	0,700	953	1,69
160	0,200	633	0,90
601	0,900	1020	0,80
191	0,700	462	0,86
540	0,500	953	1,87

Bazal CD 4:

- Median 556,5
- (min-30, max-1506)

Bazal CD 4/CD8 oranı

- Median: 0.7
- (min-0,09; max-3)

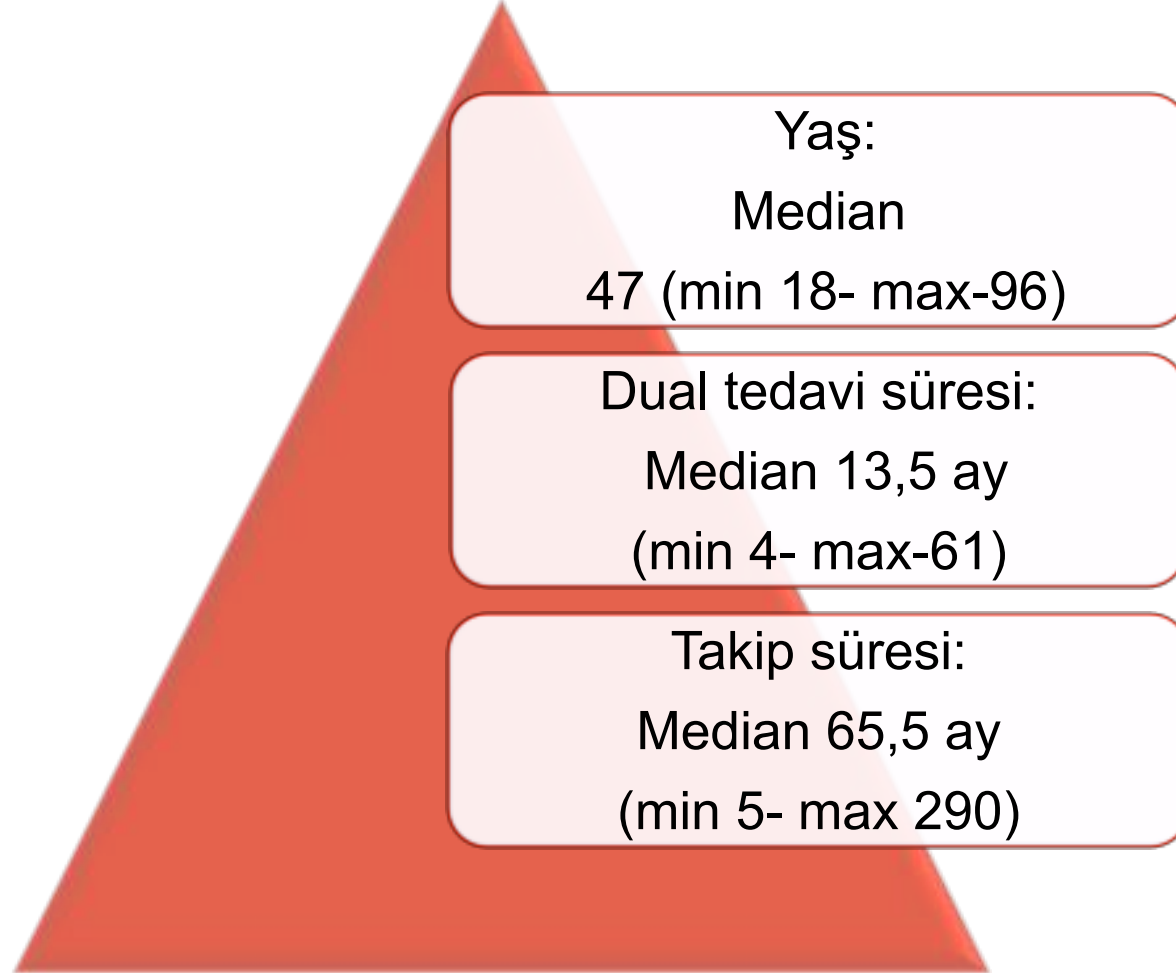
3. ay CD 4:

- median: 760
- (min-168; max-1285)

3. ay CD4 /CD 8 oranı

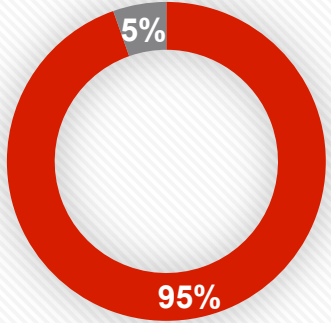
- Median: 1.245
- (min-0,15; max-3.54)

DTG+3TC – Switch (n:76)



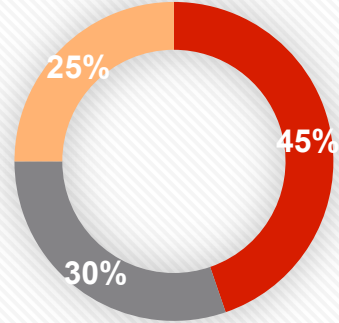
DTG+3TC – Switch (n:76)

Sigara



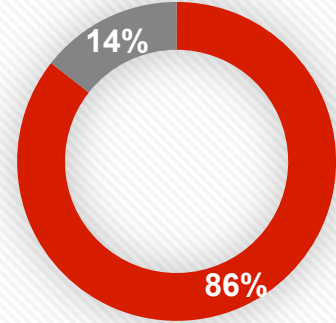
■ Evet ■ Hayır

Alkol



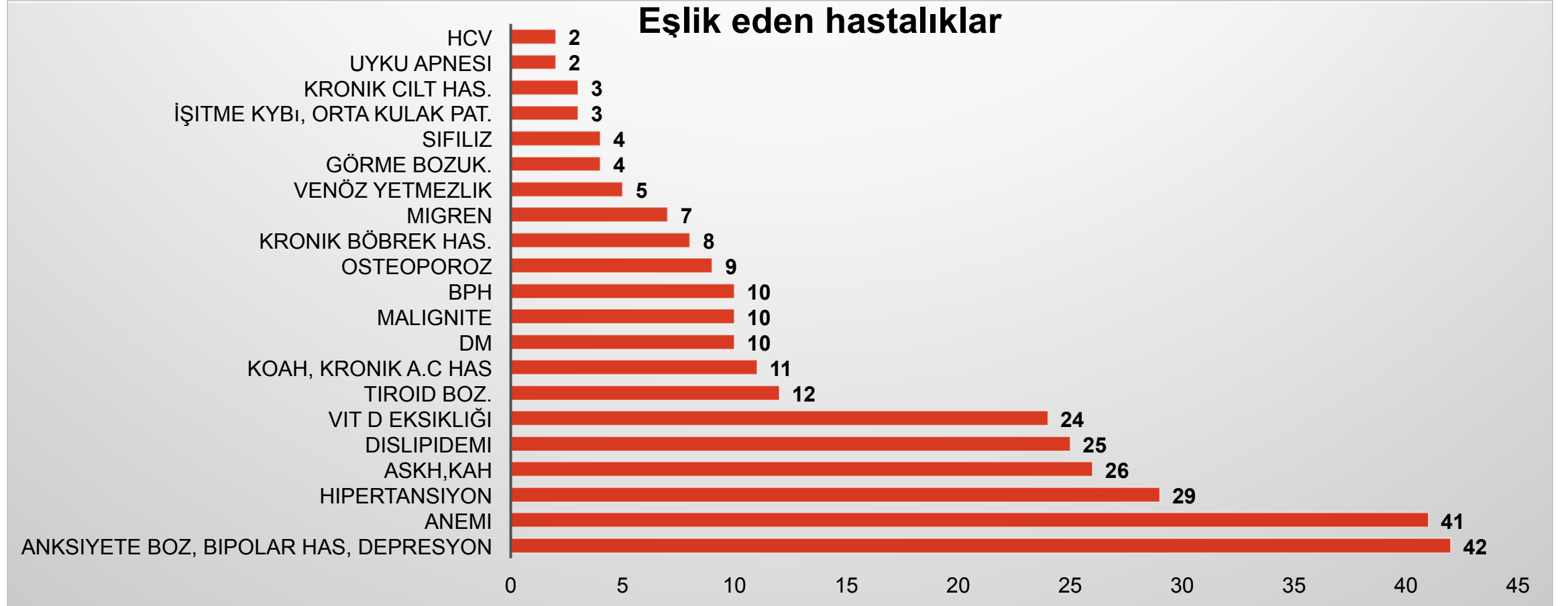
■ Yok ■ Sosyal içici ■ Haftada >2

Madde kullanımı

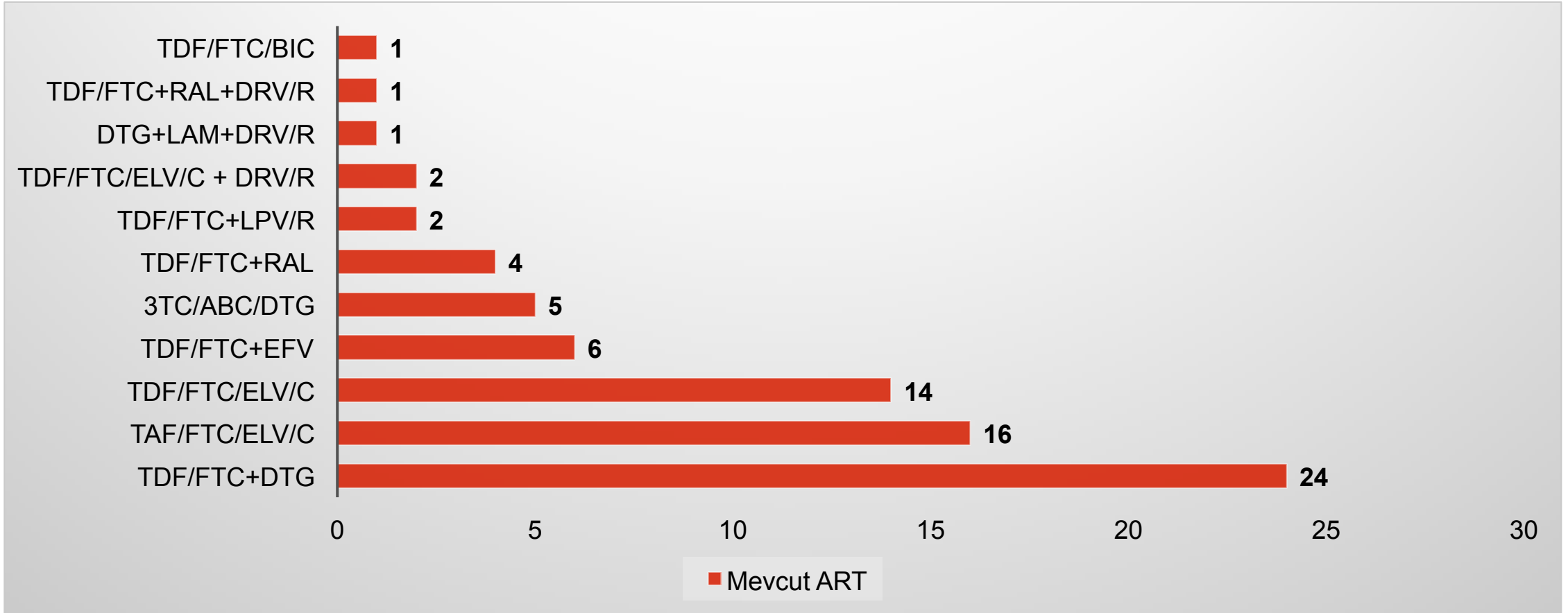


■ Evet ■ Hayır

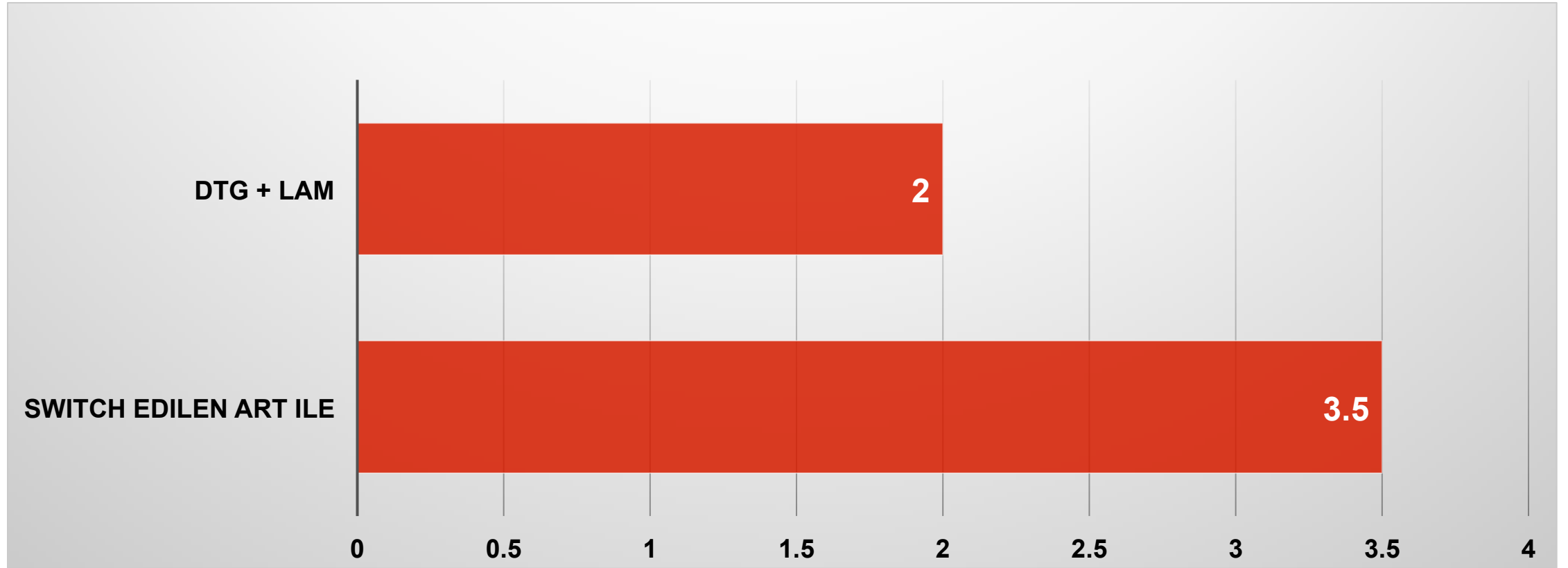
DTG+3TC – Switch (n:76)



DTG+3TC – Switch (n:76)

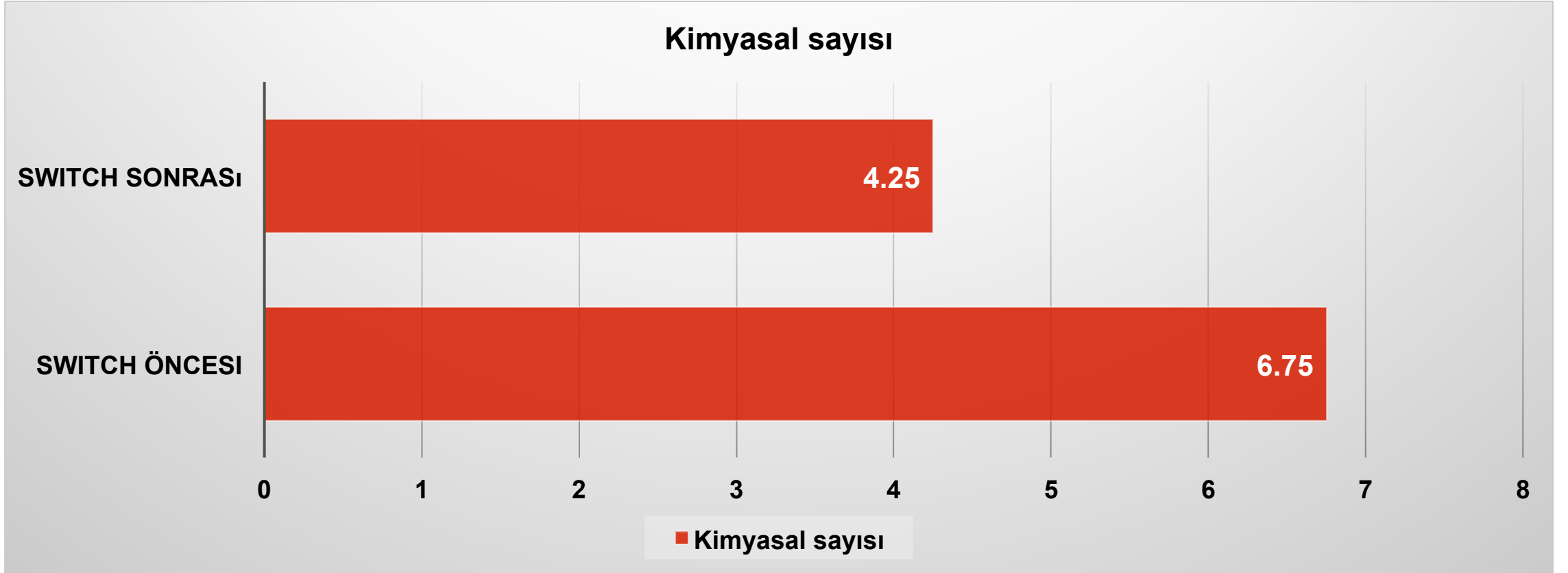


DTG+3TC – Switch (n:76)

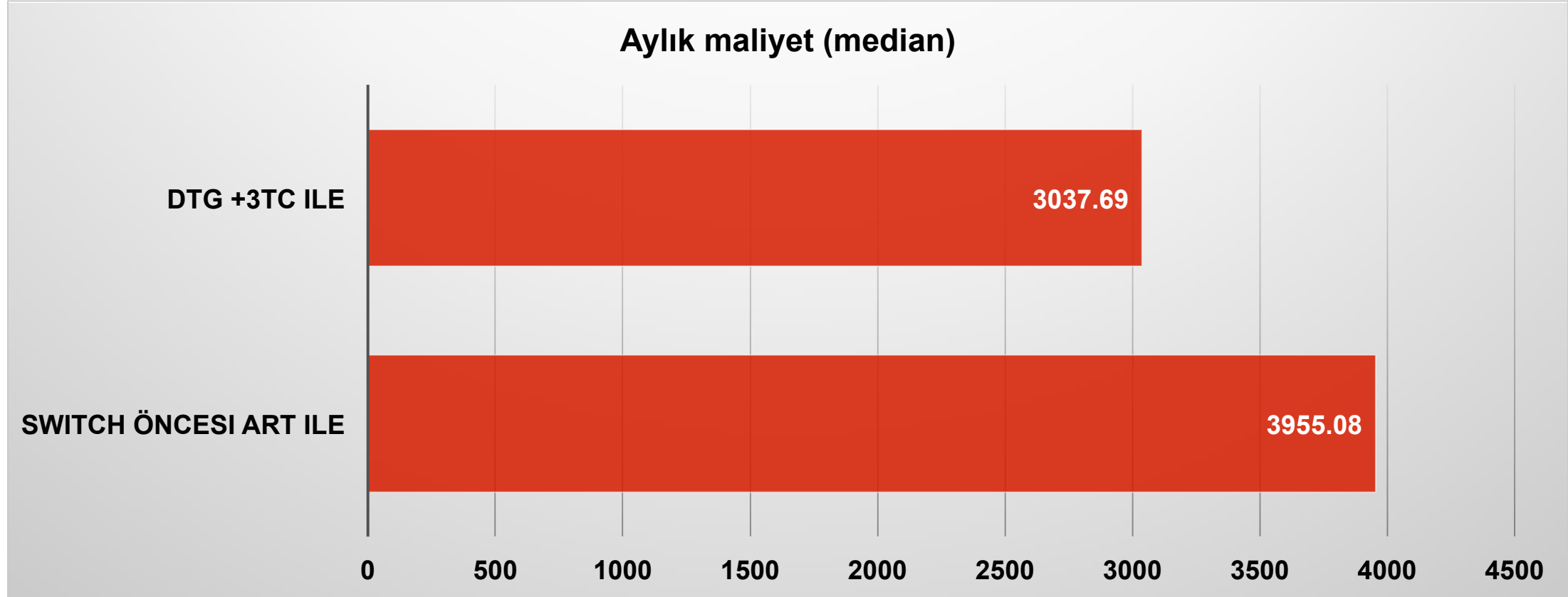


Kimyasal sayısı (mean)

DTG+3TC – Switch (n:76)



DTG+3TC – Switch (n:76)



DTG+3TC – Switch (n:76)

Switch yapılan hastalardan 3 'ü hariç virolojik süprese idi

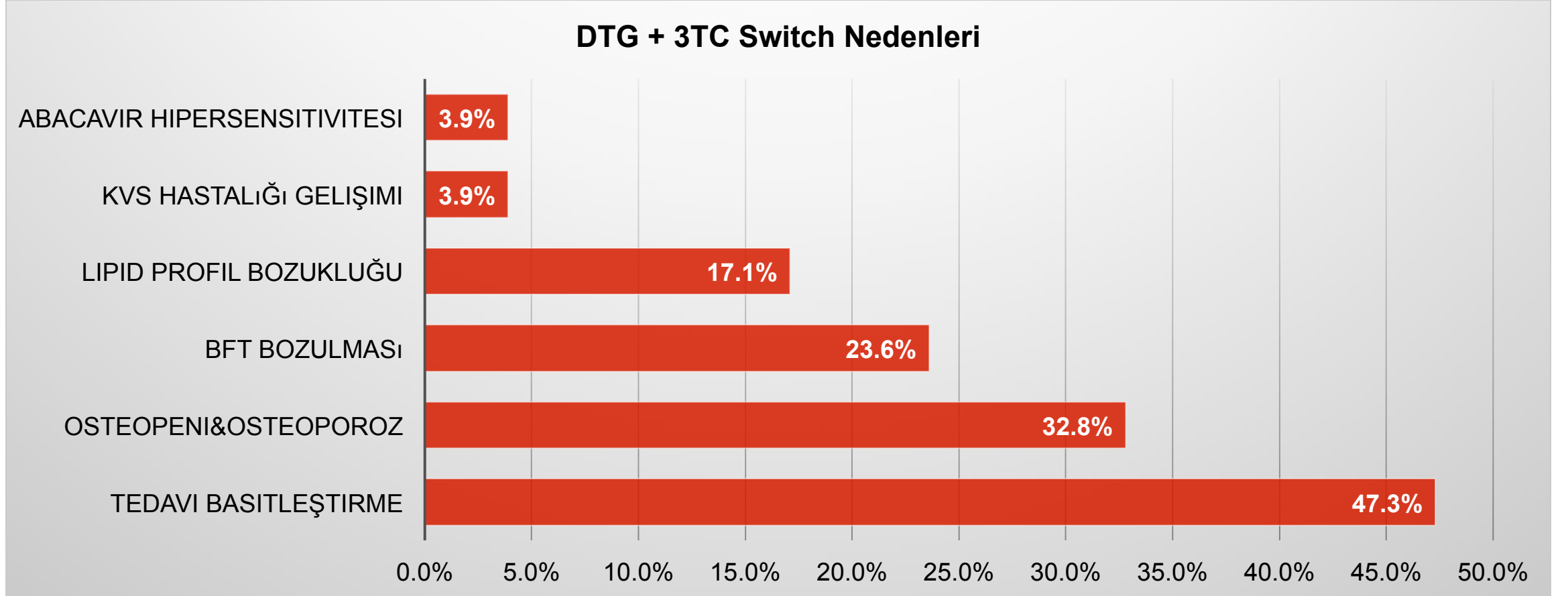
- 1) HIV-RNA: 112-278-73
- 2) Tedavi uyumsuz ve PI direnci; L33F,I50V,I54V,V28F

3 Hastada tedavinin 1. ayında viral süpresyon sağlandı

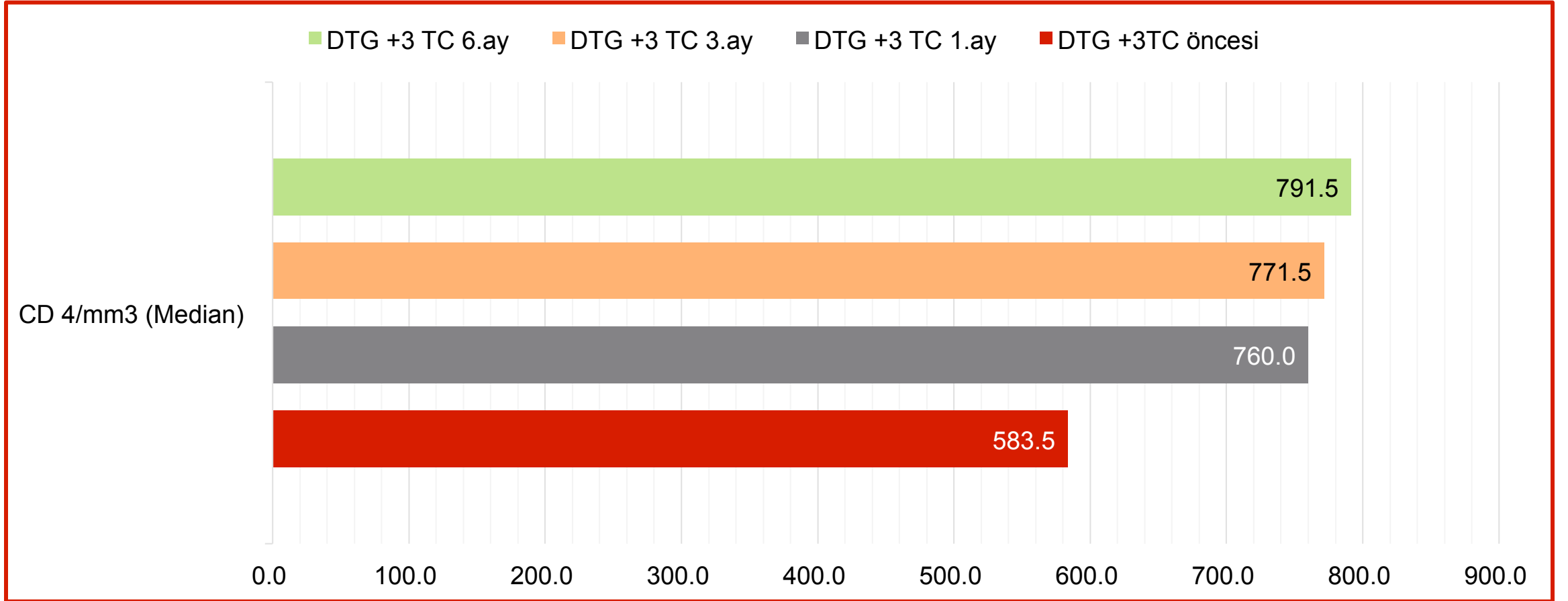
76 hastada dual tedavi sırasında virolojik baskılanma devam etti

Dual tedavi hastaların hepsinde iyi tolere edildi ve hastaların hiçbirinde ciddi yan etki bildirimi olmadı.

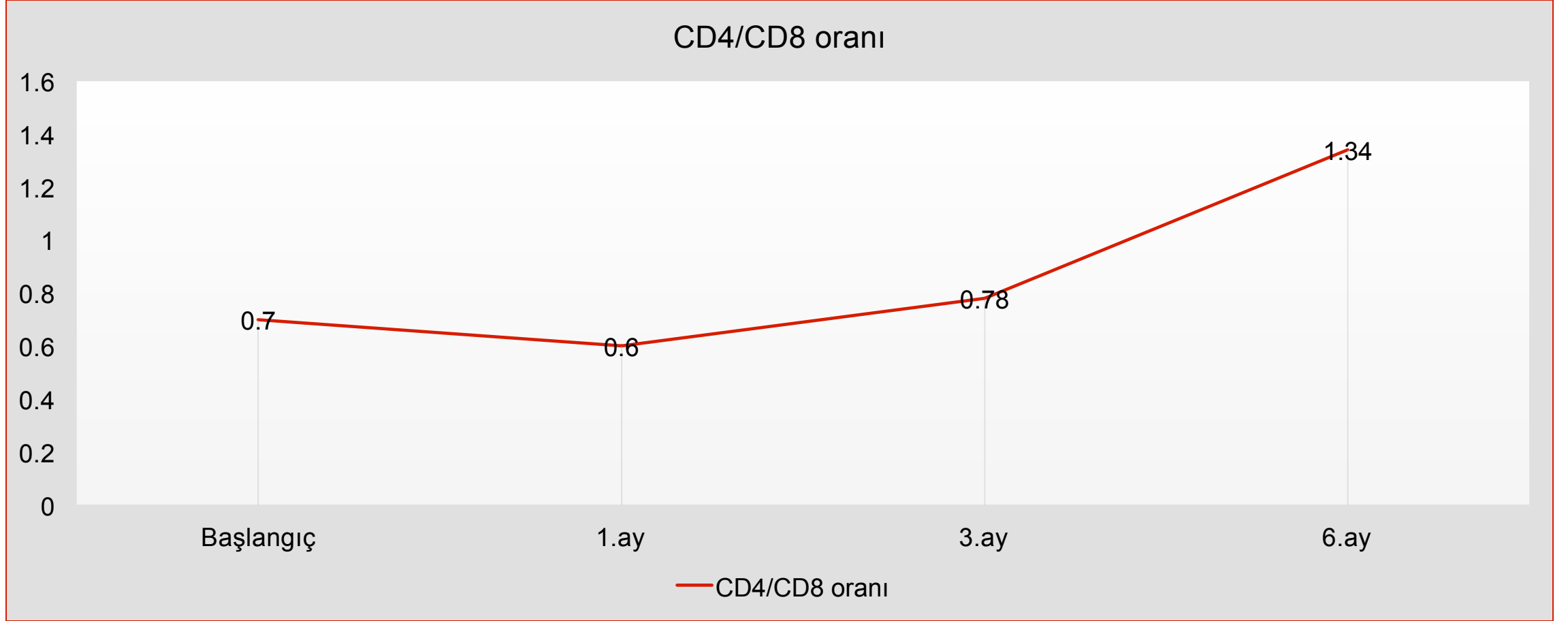
DTG+3TC – Switch (n:76)



DTG+3TC – Switch (n:76)



DTG+3TC – Switch (n:76)



Özetle

Erken ve etkin ART ile HIV (+) bireylerin yaşam süresi normal populasyonla aynı sürelere yaklaştı

HIV ilişkili komorbideteler ve ek hastalıklara bağlı kullanılan molekül sayısı artıyor

Yıllık maruz kalınan kimyasal sayısı önemli

İlaç ilaç etkileşimi önemli

Maliyet önemli

CD 4/ CD 8 oranı T hc yorulması, frailty ve diğer immün patogeneizde önemli biyobelirteç gözüküyor ve etkin ART ile oranın >1 olması prognozda önemli

DTG + 3TC dual ART ile

Etkin ve güvenilir virolojik baskılanma

Yaşam boyu maruz kalınan molekül sayısının azalması

Tedaviye uyumun artması

Maliyet azalması

TEŞEKKÜRLER

TİVCAY 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 sodiyum 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. TİVCAY, 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 integraz sınıfı direnci olmayan hastalarda Dolutegravirin önerilen dozu günde bir kere 50 mg'dır. Bu hasta popülasyonunda dolutegravir bazı ilaçlar (örn. efavirenz, nevirapin, tıpranavir/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. TİVCAY aç veya tok karına ağız yoluyla alınabilir. Bir hastada görülen en şiddetli advers reaksiyon döktüntülü 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. Integraz sınıf direnci olması durumunda dolutegravir 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), tıpranavir/ritonavir, rifampisin, sarı kantaron ve bazı anti-epileptik ilaçlar). Dolutegravir, meformin konsantrasyonlarını artırmıştır. Meformin ile dolutegravirin eş zamanlı uygulamasına başlanırken veya durdurulurken glisemik kontrolün sürdürülmesi için meformin dozunda ayarlamalar göz önünde bulundurulmalıdır. Meformin 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 kombinasyonun laktik asidoz riskini artırabilir ve dikkatli bir yaklaşımla önerilir. Meformin dozunun azaltılması ön planda göz önünde bulundurulmalıdır. TİVCAY'ın, etkin maddesine veya içerisinde bulunan diğer yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda kullanımı kontrendikedir. TİVCAY, dalfampriidin olarak da bilinen fampridin dahil olmak üzere, organik katyon taşıyıcısı 2 (OCT2)'nin substratları olan ve dar terapötik pencereleli 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. TİVCAY kullanımından birinci trimesterde kaçınılmalıdır ve gebelikte ancak anneyle olan yararı fetüse olan potansiyel riskinden fazla ise kullanılmalıdır. Dolutegravirin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hastaların araç ve makine kullanma yeteneği üzerine karar verirken, hastaların klinik durumu ve TİVCAY'ın advers reaksiyon profili de göz önünde bulundurulmalıdır. TİVCAY'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 işaretle ortaya koymamıştır. TİVCAY plazma proteinlerine yüksek oranda bağlandıgında, 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: 2.736,47 TL/1.382,63 TL/570,34 TL, 20.02.2021. KÜB'ün hazırlanma ve / veya son güncellenme tarihi: 2020 KÜB Özeti Onay Kodu: PI-7615

EPIVIR 150 mg film kaplı tablet KÜB Özeti

Her bir film tablet: 150 mg lamivudin içermektedir. Karton kutu içinde, çocuklar için emniyet kapaklı 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 solüsyonu mevcuttur. Önerilen Epivir 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 Epivir alınmalı, akşam alınan 300 mg ile takip edilmelidir. Günde iki kezlik tedaviye geri dönüş yapılacağına, 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 fasiyal deri altı yağın kaybı, artmış karın içi ve viseral yağ, meme hipertrofisi 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 enflamatuar yanıtlar ortaya çıkabilir. Özellikle genel olarak kabul edilen 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 lamivudin veya 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. Özellikle 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 değişikliğin saptanmamıştır. Zidovudinin, lamivudin farmakokinetiği üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Trimetoprim/sülfametoksazol: Trimetoprim/sülfametoksazol 160 mg / 800 mg (ko-trimoksazol) uygulaması, 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 forosilasyonunu inhibe edebilir. Bu nedenle, EPIVIR'in zalsitabin ile kombine edilerek kullanılması önerilmez. EPIVIR kullanımı, lamivudine veya preparatın biçiminde 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 kullanılan doğurganlık çağındaki kadınlara etkin doğum kontrolü önerilmiştir. 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 profiline dikkate alınmalıdır. İnsanda akut aşırı doz alınımın 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 süreklil hemodializ 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: 375,46 TL, 20.02.2021. KÜB'ün hazırlanma ve / veya son güncellenme tarihi: 20.07.2011 KÜB Özeti Onay Kodu: PI-7614

TRIUMEQ 50 mg/600 mg/300 mg film kaplı tablet KÜB Özeti

Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Her bir film kaplı tablet: 50 mg dolutegravir (dolutegravir sodiyum olarak), 600 mg abakavir (abakavir sülfat olarak) ve 300 mg lamivudin içermektedir. Ağzı polipropilen vida ile kapalı, polietilen kaplı indüksiyon ısı geçirmeye tabi kaplı beyaz HDPE (yüksek yoğunluklu polietilen) şişelerde sunulmaktadır. Bir şişede 30 film kaplı tablet mevcuttur. Ambalaj boyutları: 30 tablet, 90 tablet (3 x 30 film kaplı tabletten oluşan çoklu ambalaj) Tüm ambalaj boyutları pazarda bulunmayabilir. TRIUMEQ, erişkinler ve 40 kg ve üzerindeki 12 yaşından büyük adolesanların İnsan Bağışıklık Eksikliği Virüsü (HIV) enfeksiyonu tedavisinde endikedir. TRIUMEQ'ın erişkin ve ergen popülasyonunda önerilen dozu, günde bir kere bir tablettir. TRIUMEQ, sabit doz kombinasyonu olduğu ve dozun düşürülmesi mümkün olmadığı için, vücut ağırlığı <40 kg olan erişkin ve ergenlerde kullanılmamalıdır. Abakavir içeren ürünlerle tedaviye başlamadan önce, hangi irka ait olduğundan bağımsız olarak, HIV-enfeksiyonu bulunan bireylerin hepsinde HLA-B*5701 allel taşıyıcısı taraması yapılmalıdır. Dolutegravir ve abakavir/lamivudin ile ilişkili olma olasılığı bulunan veya mümkün olduğu düşünülen en sık bildirilen advers reaksiyonlar bulantı (12%), uykusuzluk (7%), sersemlik (6%) ve baş ağrısıdır (6%). Hem abakavir hem de dolutegravir aşırı duyarlılık reaksiyonları (ADR) riskine neden olur ve çoklu-organ tutulumuna işaret eden semptomlarla birlikte ateş ve/veya döktüntü gibi başka semptomlarla ortak özellikler gösterir. Klinik açıdan TRIUMEQ ile oluşan ADR'ye abakavir veya dolutegravirin neden olup olmayacağı saptamak mümkün değildir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları abakavir ile daha sık gözlenmiştir, bunların bazıları doğru bir şekilde tedavi edilmediğinde yaşamı tehdit edici, bazı durumlarda ölümcül olabilir. HLA-B*5701 allel testi pozitif çıkan hastalarda abakavirle ADR görülme riski yüksektir. Buna karşın, abakavirle ADR bu alleli taşımayan hastalarda düşük bir sıklıkta bildirilmiştir. TRIUMEQ hepatit B virüsü ile ortak enfeksiyonu olan hastalarda kesilirse, lamivudinin kesilmesi hepatitini akut alevlenmesiyle sonuçlanabileceğinden, hem karaciğer fonksiyonu testleri hem de HBV replikasyonu belirteçleriyle periyodik takip önerilir. Efavirenz, etravirin (artmış proteaz inhibitörün olmadan), nevirapin, rifampisin, tıpranavir/ritonavir, karbamazepin, fenitoin, fenobarbitil ve St. John's wort ile birlikte uygulandığında dolutegravirin önerilen dozu günde iki kez 50 mg olduğundan, bu ilaçları kullanan hastalarda TRIUMEQ kullanması önerilmez. TRIUMEQ polivalan katyon içeren antasitlerle birlikte alınmamalıdır. TRIUMEQ'ın bu ajanlarla 2 saat önce veya 6 saat sonra alınması önerilmektedir. TRIUMEQ'ın kalsiyum veya demir takviyelerinden 2 saat önce veya 6 saat sonra veya alternatif olarak yiyeceklerle birlikte alınması önerilmektedir. Dolutegravirle meformin konsantrasyonları artabilir. Meformin ile dolutegravirin birlikte kullanılmasına başlandı veya bırakıldığı durumlarda, glisemik kontrolün sağlanması için, meforminin dozunun ayarlanması düşünülmelidir. Lamivudinün kladrinle kombinasyonu önerilmez. Dolutegravir, abakavir, lamivudin veya ürünün içerisindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalarda TRIUMEQ kullanımı kontrendikedir. HLA-B*5701 allel taşıyıcısı olanlarda kontrendikedir. Dalfampriidin olarak da bilinen fampridin, defetidil veya pilisikanitil dahil olmak üzere; organik katyon taşıyıcısı 2 (OCT2)'nin substratları olan ve dar terapötik pencereleli tıbbi ürünlerle birlikte eş zamanlı olarak uygulanmamalıdır. Orta ve şiddetli karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımı kontrendikedir. Gebelik kategorisi: 1. trimesterde D, 2 ve 3. trimesterde C. Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar, etkili bir kontrasepsiyon yönteminin düşünülmesi de dahil olmak üzere, TRIUMEQ'ın bir bileşeni olan dolutegravir ile nöral tüp defektlerinin olası riski hakkında bilgi edinmelidir. Dolutegravir/Abakavir/Lamivudinin gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmamaktadır. TRIUMEQ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır. Dolutegravirin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvanlar üzerinde yapılmış mevcut toksikolojik verilerde anne sütünde dolutegravir tespit edilmiştir. Abakavir ve metabolitleri emziren sıçanların sütünde tespit edilmiştir. Abakavir aynı zamanda insan sütüne de geçmektedir. HIV ile enfekte annelerin bulaşmayı önlemek için hiçbir koşulda bebeklerini emzirmemeleri gerekmektedir. Hastaların araç ve makine kullanma yeteneği üzerine karar verirken, hastaların klinik durumu ve TRIUMEQ'ın advers reaksiyon profili de göz önünde bulundurulmalıdır. Advers reaksiyon olarak listelenenler dışında dolutegravir, abakavir veya lamivudinin akut doz aşımına ilişkin spesifik bir bulgu veya belirti tespit edilmemiştir. Orjinal ambalajında nenden korunarak, ağzı sıkıca kapalı şişesinde saklanmalıdır. Şişe içindeki nem kurutucu madde muhafaza edilmelidir. 25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır. 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: 2015/793 İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ: 18.09.2015 Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz. Reçete ile satılır. KDV dâhil perakende satış fiyatı ve fiyatın onay tarihi: 3.810,14 TL, 20.02.2021. KÜB'ün hazırlanma ve / veya son güncellenme tarihi: 24.02.2021 KÜB Özeti Onay Kodu: PI-8069