

HIV-TR Kohortunda Dolutegravir- Lamivudin Tedavi Değişikliği- Gerçek Yaşam Deneyimi

Dilek Yağcı Çağlayık , Deniz Gökengin , Dilara İnan , Hülya Özkan Özdemir ,
Asuman İnan, Hüseyin Bilgin , Onurhan Yıldız , Uluhan Sili, Ayhan Akbulut ,
Volkan Korten

Ulusal HIV AIDS Kongresi-SB-25

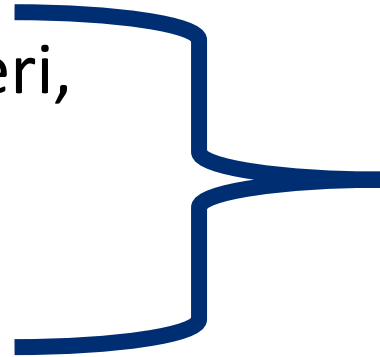
21 Kasım 2021

- Gözlemsel retrospektif çalışma olarak
 - 2015-2021 yılları arasında
 - Altı merkezde
 - DTG-3TC ikili tedavisine geçilen 107 hasta değerlendirildi,

-İkili tedaviye geçiş nedenleri,

-Etkinlik ve

-Yan etkiler



incelendi.

CONSORT diagram – 107 hasta çalışmaya alındı.

105 hasta

- 2 hasta yanlış kullanım nedeniyle 15. gün çıkarıldı. (TDF/FTC ile 3TC beraber kullanılmıştı.)

98 hasta analiz edildi.

- 7 hasta tedavi değişikliğinden sonra takibe hiç gelmedi.

Genel Özellikleri (N= 98)

	Ortanca (IQR)	Ortalama (min-max)
Yaş	58 (46-66,2)	55 (25-89)
Cinsiyet, erkek	81 (% 82,7)	
CDC, Evre C	16 (% 16,3)	
Tanıdan itibaren geçen süre, yıl	7,7 (5,2-12,5)	9,3 (1,1-26,3)
Ko-infeksiyon varlığı [HBV(n=8) / HCV(n=1)]	9 (% 9,1)	
Tedavi değişikliği öncesi ART protokol sayısı	2 (1-3)	2 (1-6)
En düşük CD4+ T lenfosit sayısı	292 (132-469)	331 (6-1073)
Tedavi değişikliği öncesi CD4	611 (398-892)	660 (56-3123)
En yüksek HIV-RNA (log 10 kopya/mL)	5 (4,3-5,6)	5 (2-6)
Tedavi değişimi öncesi supresyon süresi (ay)	32 (10-73,2)	
Viral başarısızlık yaşama hikayesi	9 (%9,5)	

Tedavi değişikliği gerekçesi- dağılım

Gerekçe	N=98 (%100)
Yan etki (Osteoporoz + renal toksisite + kilo artışı)	50 (%51)
Potansiyel toksisitenin önlenmesi (KVS + renal)	34 (%35)
Tedavi basitleştirme*	14 (%14)

Hastaların

- 20'sinde kronik böbrek hastalığı, 1'inde akut böbrek hastalığı mevcut idi.
- 13'ünde osteoporoz mevcut idi.
- (*) İlaç etkileşimi bir hastada tek başına tedavi değişikliği gerekçesi iken 4 hastada diğer sebeplere eşlik ediyordu.
- Geçiş gerekçesi KVS potansiyel toksisitesinin önlenmesi olan bir hastada aynı zamanda mitokondriyal disfonksiyonu düşündürecek şekilde laktik asidoz ve kas güçsüzlüğü mevcut idi.

Tedavi Değişikliği Gerekęesi– dağılım ve önceki ART kullanımı

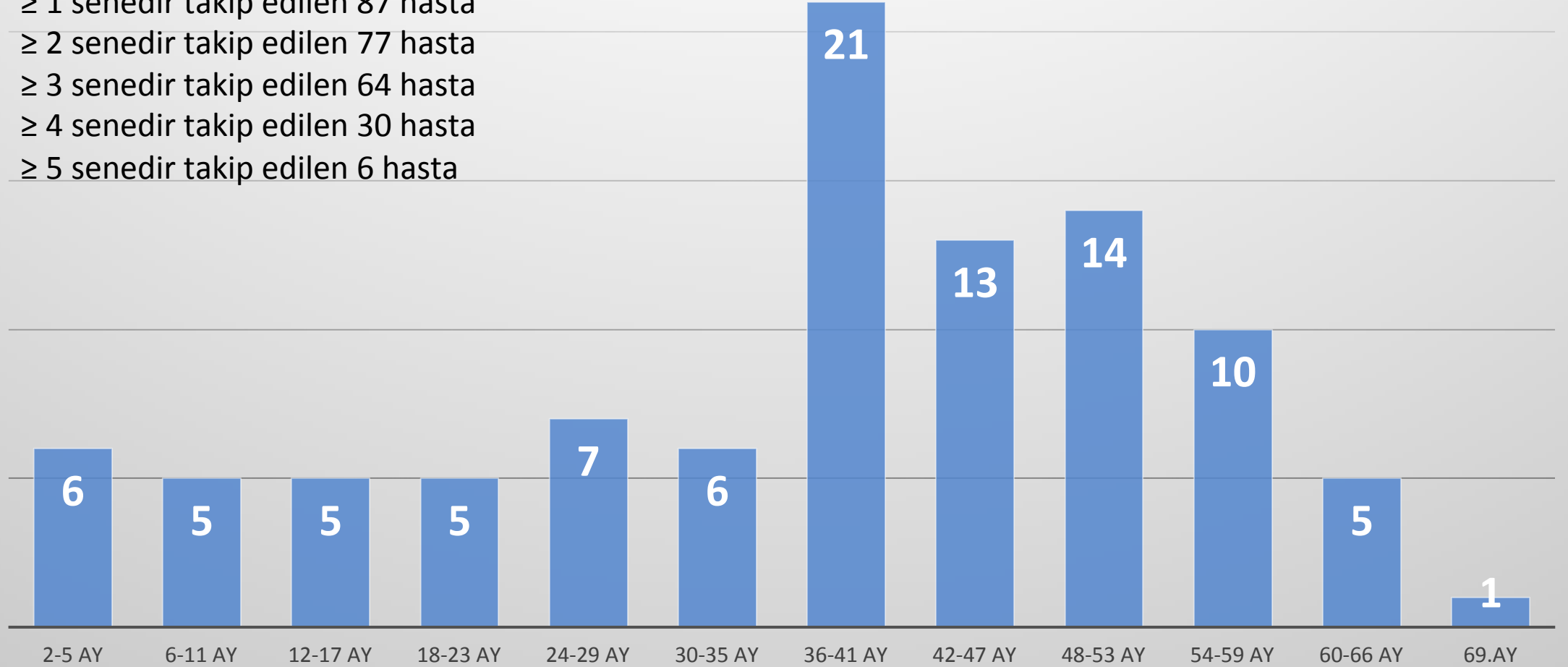
Toksisiteye (yan etki) göre dağılım	N=49	Önceki ART	N=98
1- Renal toksisite [GFR azalması ± (proteinüri+fosfatüri)]	35 (%71,4)	2NRTI+ PI	10 (%10,2)
2- Osteoporoz (Kemik)	12 (%24,48)	2NRTI*+INSTI*	76 (%80,9)
3- Osteoporoz + renal toksisite	1 (%2)	2NRTI+NNRTI	6 (%6,4)
4- Kilo artışı	1 (%2)	PI+INSTI	6 (%6,4)

- (*) 3 hastada ek olarak PI grubu da alınmaktaydı
- TDF 77 hastada kullanılmaktaydı (% 78,6)

DTG-3TC altında Takip Süresi (N=98)

Ortanca: 39,5 ay (IQR: 26-51)

- ≥ 1 senedir takip edilen 87 hasta
- ≥ 2 senedir takip edilen 77 hasta
- ≥ 3 senedir takip edilen 64 hasta
- ≥ 4 senedir takip edilen 30 hasta
- ≥ 5 senedir takip edilen 6 hasta



3TC-DTG tedavisi süresince;

- Takip süresince 6 hasta eksitus oldu.

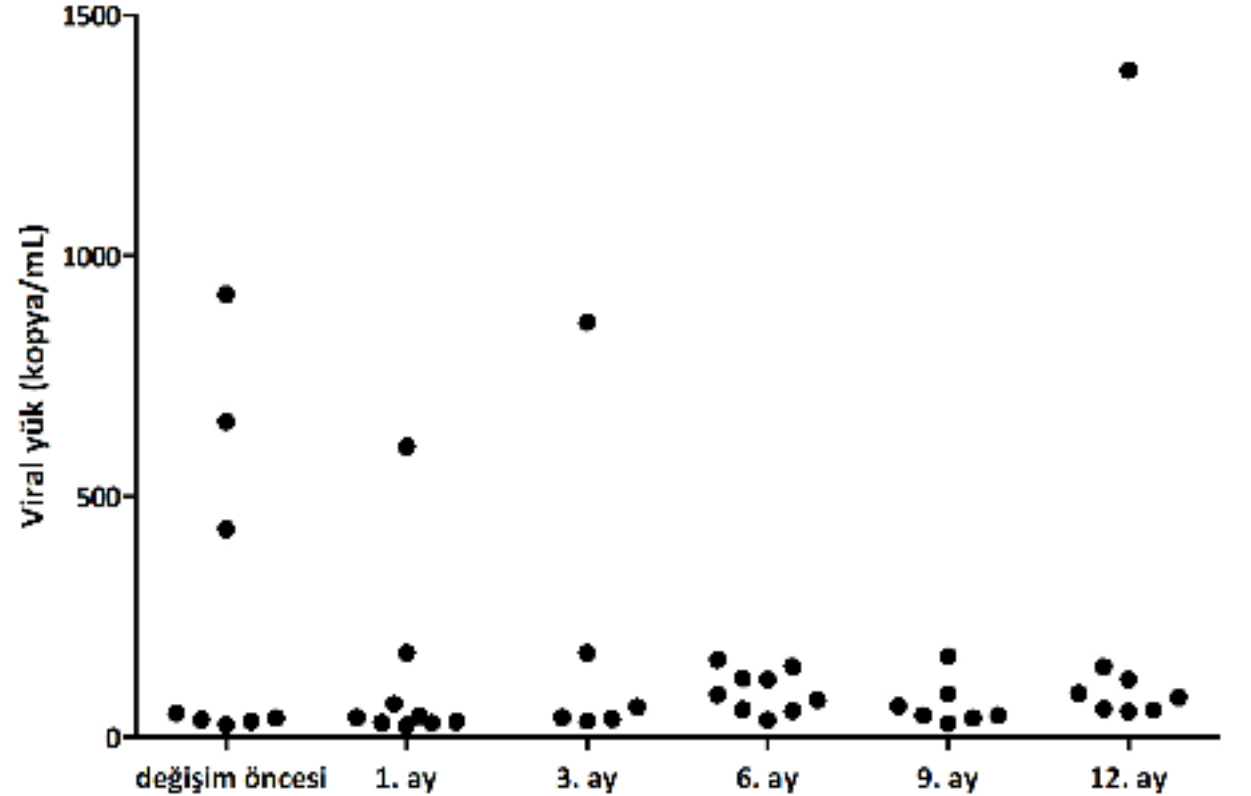
Bu hastalarda ulaşılan son takip süresi tedavi değişikliğinden sonraki

2., 7., 15., 18., 26., 37. ay şeklinde oldu.

Hastalar AIDS değildi, mortalite sebeplerine ulaşamadı.

3TC-DTG Etkinliği (Supresyon ve düşük düzey viremi oranı)

- Virolojik başarısızlığa (2 kez >200 kopya/mL) rastlanmadı
- "Blips" 16 hastada saptandı ve sadece bir tanesinde tedavi uyumsuzluğu söz konusuydu
- Literatür ile uyumlu (%5-9) olarak 7 hastada (14, %7) düşük düzey viremi saptandı
- Bir hastada > 1 yıl süren düşük düzey viremi nedeniyle ikili tedavinin 44. ayında ilaç değişikliğine gidildi.



3TC-DTG Etkinliği (Direnç testi mevcut hastalardaki mutasyonlar)

	Mutasyon	Virolojik sonuç
7	T69AD	DDV
8	A62V	VS
9	S68G	DDV
11	M41L	VS
23	E44D, V179I, S68G	VS
24	M41L, K65R, K70T	VS
27	K65R, K70S	VS
29	S68G	VS

	Mutasyon	Virolojik sonuç
34	Y188H,P225H	VS
36	L10F	VS
93	T74S	VS
96	E138A	VS
104	K65R, M184V***	Blip (65 kopya/mL)

- Düşük düzey viremi (DDV) olan 7 hastanın 2'sinde mutasyon yoktu, 3'ünde direnç testi mevcut değildi
- DTG, 3TC-dirençli suşlara karşı aktiftir. M184I/V mutasyonu taşıyan virüslerde azalmış *fitness* söz konusudur. Bu durum DTG'ye direnci önleyebilmektedir--*in vitro* (hayvan çalışması) (Medina- Morena S, 2020, *JGAR*)
- ****Hasta takibinin 43. ayındadır. Bir kez "blip" yaşamıştır (65 kopya/mL)*
- VS (virolojik supresyon)

3TC-DTG Yan etkiler

- Yan etki olarak

1- ALT'de yükselme (normalin üst sınırının 4 katı, 1 hastada)

3TC+LPV/r+RAL'den geçiş yapılmış.

2-Aşırı öfkelenme (1 hastada, 15. günde kesilmesine neden oldu)

TDF/FTC+LPV/r'den geçiş yapılmış.

3- Miyalji (2 hastada, 1'inde 3. ayda kesilmesine neden oldu)

(ZDV/3TC+LPV/r) ve (TAF/FTC/c/EVG)'den geçiş yapılanlarda. TAF/FTC/c/EVG'den geçilen kesildi.

4- Saç dökülmesi (1 hastada, 12. ayda kesilmesine neden oldu)

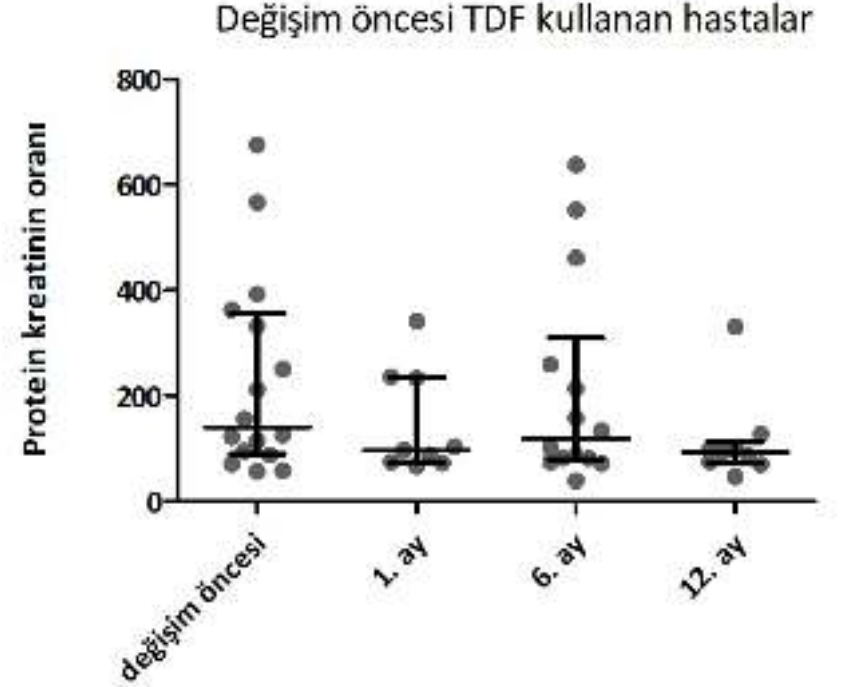
TDF/FTC+DTG'den geçiş yapılmış.

5- Bulantı (1 hastada)

TDF/FTC+DTG'den geçiş yapılmış.

3TC-DTG ile takipte GFR ve proteinüri izlemi

TDF kullanan hastalar	Tedavi değişimi öncesi	Tedavi değişimi sonrası (12. ay)	p
GFR (51 hasta)	79.7 (65-99)	81.9 (69,5-93)	0,54
PCR (16 hasta)	155 (87-362)	92 (72-113)	0,02



TDF kullanan ve proteinüri verisi bulunan 16 hastada tedavi değişikliği sonrası 1. yılda proteinüride anlamlı azalma olduğu izlendi

PCR: Protein/ Kreatinin oranı (mg/g): Proksimal tübül hasarından kaynaklanan düşük molekül ağırlıklı protein kaybını göstermektedir

Sonuç

- Tedavi değişikliği gerekçesi nefrotoksisite olduğu takdirde, virolojik baskılama etkinliğinin farklılık göstermemesi ve böbrek üzerine etkilerinin olumlu olması ikili tedaviye (3TC+DTG) geçişi desteklemektedir