

Dolutegravir + Lamivudin ile Gerçek Yaşam HIV-1 Sonuçları: Alman URBAN Kohortu

Sebastian Noe,¹ Stefan Scholten,² Christoph Wyen,³ Michael Sabranski,⁴ Nils Postel,⁵ Olaf Degen,⁶ Daniel Beer,⁷ Kevin Ummard-Berger,⁸ Bernd Westermayer,⁹ Kathrin M. Dymek,¹⁰ Jenny Scherzer,¹⁰ İrem İnce^{11*}

¹MVZ München am Goetheplatz, Münih, Almanya; ²Praxis Hohenstaufenring, Köln, Almanya; ³Praxis Ebertplatz, Köln, Almanya; ⁴ICH Çalışma Merkezi, Hamburg, Almanya; ⁵prinzmed, Münih, Almanya; ⁶Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Almanya; ⁷Praxis Dr. H. Knechten, Aken, Almanya; ⁸UBN/Praxis, Berlin, Almanya; ⁹GSK, Münih, Almanya; ¹⁰ViiV Healthcare, Münih, Almanya; ¹¹GSK, İstanbul, Türkiye

* Yazarlar adına sunum yapanlar.

Çıkar Çatışması Beyanı

01.08.2022 tarihinden beri, tam zamanlı olarak *GlaxoSmithKline İlaçları San. Ve Tic. A.Ş.*'de çalışmaktayım.

Dr. İrem İnce

Giriş ve Yöntemler

Giriş

- Klinik çalışmalar DTG + 3TC'yi birinci basamak tedavi ve virolojik baskılamanın sürdürülmesi açısından değerlendirmiş olsa da,¹⁻³ klinik uygulama gözlemleri daha çeşitli popülasyonlarda bu verileri tamamlayabilir
- URBAN çalışması, DTG + 3TC kullanan HIV-1 ile yaşayan kişilerde etkililik, tolere edilebilirlik, metabolik parametreler ve PRO'lar hakkında gerçek yaşam verileri sağlar
- Burada 3. Yıl bulguları sunulmaktadır

Yöntemler

- URBAN, ART naif ve etikete uygun DTG + 3TC ile daha önce tedavi deneyimi olan kişilerde yürütülen prospektif, girişimsel olmayan, çok merkezli, 3 yıllık bir Alman kohort çalışmasıdır (11/2018'de başlatılmıştır)
 - DTG + 3TC 2-haplı bir rejim ve/veya 1-haplı bir rejim olarak kullanılmıştır (7/2019'da kullanıma sunulduktan sonra)
- 3. Yıl tam analiz seti için dahil edilme kriterleri, belgelenmiş bir 3. Yıl takibi veya tedavinin bırakılmasıdır
- 3 yıllık takipte değerlendirilen sonlanım noktaları
 - Birincil sonlanım noktası: virolojik baskılama sağlanan kişilerin oranı^a
 - Tolere edilebilirlik, lipitler ve karaciğer parametresi değişiklikleri
 - PRO'lar (HIV-TSQ'lar,⁴ HIV-SDM⁵)

ART, antiretroviral tedavi; DTG, dolutegravir; HIV-SDM, HIV Semptom Stres Modülü; HIV-TSQs, HIV Tedaviden Memnuniyet Anketi, durum versiyonu; PRO, hasta tarafından bildirilen sonuç; 3TC, lamivudin.

^aHIV-1 RNA <50 veya 50-200 c/mL ve 120 gün içinde ardışık HIV-1 RNA <50 c/mL olarak tanımlanmıştır; bırakma = başarısızlık). Virolojik başarısızlık protokolde tanımlanmamıştır; ancak araştırmacılar kendi takdirlerine bağlı olarak bir kişiyi "virolojik nedenlerle" herhangi bir zamanda tedaviden alabilmiştir.

1. Cahn et al. *AIDS*. 2022;36:39-48. 2. Osियemi et al. *Clin Infect Dis*. 2022;75:975-986. 3. Llibre et al. *Clin Infect Dis*. 2023;76:720-729. 4. Woodcock and Bradley. *Qual Life Res*. 2001;10:517-531. 5. Justice et al. *J Clin Epidemiol*. 2001;54(suppl 1):S77-S90.

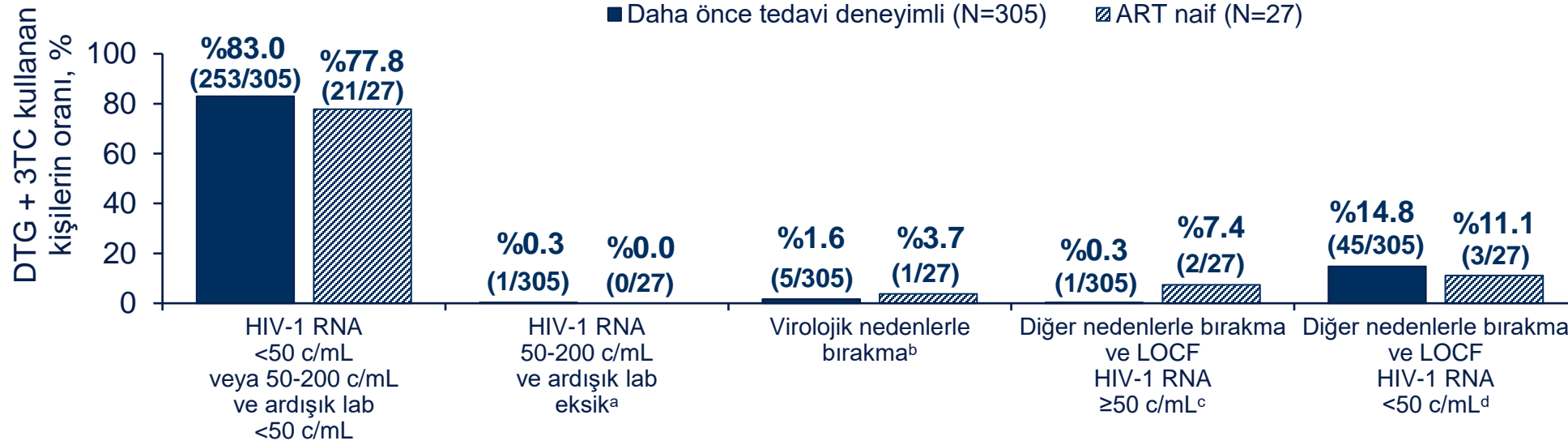
Çalışma Popülasyonu

- 366 kişinin medyan başlangıç yaşı 47 olup %93.2'si erkektir
- Genel olarak, 332/366 (%90.7) kişi birincil analiz için uygun bulunmuştur; verileri eksik olanlar (n=8) veya takibi kaybedilenler (n=26) hariç tutulmuştur
- Daha önce tedavi deneyimi olan kişilerde, DTG + 3TC'ye geçmeden önce ART ile medyan süre 7 yıldır (IQR, 4-13; n=303) ve %32.8'i ≥ 3 ART değişikliği öyküsüne sahiptir

Parametre	ART naif (N=31)	Daha önce tedavi deneyimi(N=335)
Yaş, medyan (aralık), y	35 (21-55)	49 (22-82)
Cinsiyet, erkek, n (%)	30 (96.8)	311 (92.8)
BKİ, medyan (IQR), kg/m ²	23 (21-25)	25 (23-28)
HIV-1 RNA, medyan (IQR), c/mL	37,200 (5100-70,700)	19 (0-39)
<50 c/mL, n (%)	0	324 (96.7)
CD4+ hücre sayısı, medyan (IQR), hücre/mm ³	456 (328-664)	748 (549-940)
<200 hücre/mm ³ , n (%)	4 (12.9)	2 (0.6)
ART süresi, medyan (IQR), y	NA	7 (4-13)
En yaygın (≥ 5) önceki ART rejimi, n (%)		
Dolutegravir/Abakavir/Lamivudin	NA	148 (44.2)
Dolutegravir + emtrisitabin/tenofovir alafenamid		42 (12.5)
Biktegravir/Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid		25 (7.5)
Dolutegravir + emtrisitabin/tenofovir disoproksil fumarat		20 (6.0)
Elvitegravir/Kobisistat/Emtrisitabin/Tenofovir alafenamid		17 (5.1)

Birincil Sonlanım Noktası: 3. Yıldaki Virolojik Baskılama

- Birincil sonlanım noktası için, 3. Yıl virolojik baskılama oranları daha önce tedavi deneyimi olan kişiler için %83.0 ve ART naif kişiler için %77.8'dir



- Genel olarak, kişilerin %1.8'i (6/332) HIV-1 RNA ≥50 c/mL ile araştırmacının takdirine bağlı olarak virolojik nedenlerle DTG + 3TC'yi bırakmıştır (n=5 daha önce tedavi deneyimli, n=1 ART naif)

LOCF, ileri taşınan son gözlem. N=332; 34/366 eksik veri/takip kaybı nedeniyle hariç tutulmuştur.

^aTek HIV-1 RNA değeri 50 c/mL olan ve sonraki ölçümde hedef saptanmayan ancak birincil sonlanım noktasına göre 120 gün içinde ikinci ölçüm yapılmayan. ^bHIV-1 RNA <200 c/mL (n=5) ile araştırmacıların takdirine bağlı olarak bırakan; n=1 HIV-1 RNA 540 c/mL (daha önce tedavi deneyimi). ^cART naif 1 kişi, başlangıç ölçümü olan LOCF HIV-1 RNA 37,000 c/mL ile tolere edememe nedeniyle bırakmıştır; daha önce tedavi deneyimi olan 1 kişi tek HIV-1 RNA 60 c/mL değerine sahiptir ve enjekte edilebilir ART'ye geçmiştir; ve daha önce tedavi deneyimi olan 1 kişinin birkaç ay boyunca ART'yi bıraktıktan sonra tek HIV-1 RNA değeri 5500 c/mL'dir. ^dEn yaygın birincil bırakma nedenleri hasta kararı (n=25), tolere edememe (n=15) ve hekim kararı (n=7) olmuştur; n=3 ölüm, DTG + 3TC ile ilişkili değildir.

Tolere Edilebilirlik ve Metabolik Parametreler

Tolere Edilebilirlik

- 20 kişide (%5.5) 21 ADR (derece 1-2, n=20; derece 3, n=1) belgelenmiştir
 - En yaygın ADR'ler (Düzenleyici Faaliyetler için Tıbbi Sözlük tercih edilen terim; n >1) depresyon (n=5), uyku bozukluğu (n=2) ve baş ağrısı (n=2) olmuştur
- 2 kişide 2 ciddi ADR bildirilmiştir (anemi, nöbet, brakial pleksus yaralanması, beyin sarsıntısı ve hiponatremi)
- 15 kişi tolere edememe nedeniyle tedaviyi bırakmıştır (%4.1; n=12 daha önce tedavi deneyimli, n=3 ART naif)
 - En yaygın bırakmaya yol açan ADR'ler psikiyatrik bozukluklar (n=10), deri ve subkutan doku bozuklukları (n=3) ve sinir sistemi bozuklukları (n=2) olmuştur.

ADR, advers ilaç reaksiyonu.

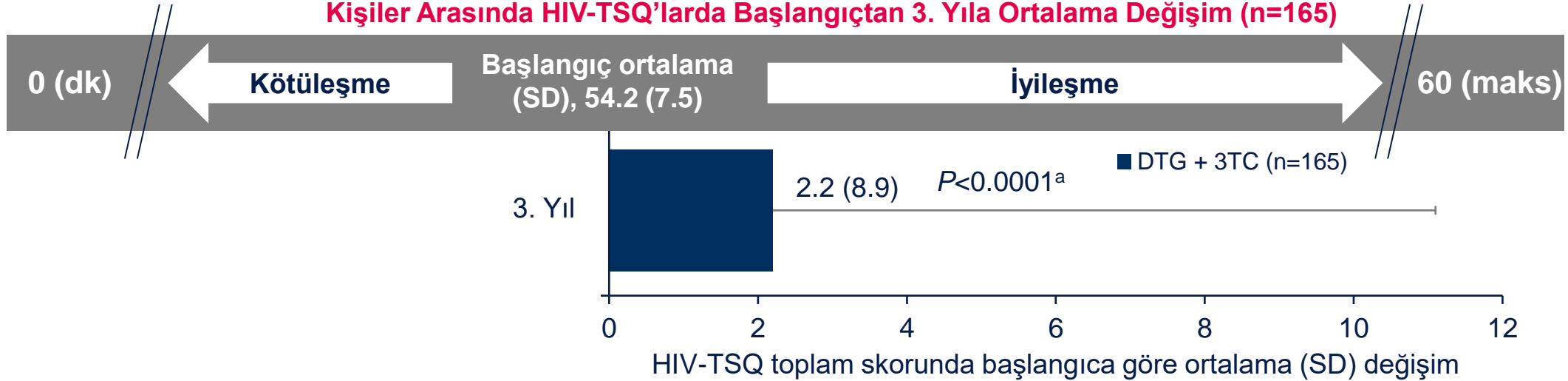
Metabolik Parametreler

- Kilo alımı nedeniyle 4 tedaviyi bırakma bildirilmiştir (daha önce tedavi deneyimli; 1 araştırmacı kararı, 3 hasta isteği)
- Her iki zaman noktasında da kilo verisi olan kişiler arasında, 3. Yılda başlangıca göre medyan (IQR) kilo değişimi, daha önce tedavi deneyimi olanlarda 2.0 kg (-1.0, 6.0; n=131) ve ART naif olanlarda 5.0 kg'dır (1.0-10.0; n=13).
- Lipit ve karaciğer parametrelerindeki başlangıca göre değişiklikler minimal düzeydedir

Hasta Tarafından Bildirilen Sonuçlar

- Daha önce tedavi deneyimi olan ve başlangıç ve 3. Yıl anketlerini dolduran kişilerin 3. Yılda HIV-TSQ skorları, 1. ve 2. Yıllarda gözlenen anlamlı iyileşmelerle tutarlı olarak istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmıştır^{1,2}
- HIV-SDM skorları stabil kalmıştır

Her İki Zaman Noktasında Verisi Bulunan Daha Önce Tedavi Deneyimi Olan Kişiler Arasında HIV-TSQ'larda Başlangıçtan 3. Yıla Ortalama Değişim (n=165)



HIV-SDM, HIV Semptom Stres Modülü; HIV-TSQ'lar, HIV Tedaviden Memnuniyet Anketi, durum versiyonu.

HIV-TSQs: 10 maddeli versiyon. Madde başına aralık 0-6'dır: 0 = "hiç memnun değilim" ve 6 = "çok memnunum." Toplam skor= 1-10 arası maddelerin toplamı; toplam skor aralığı 0-60'tır; pozitif değişiklikler iyileşmeyi gösterir.³ HIV-TSQ skorları ART naif kişilerde başlangıçta değerlendirilmemiştir; 3. Yılda ortalama (SD) HIV-TSQ skoru 58.9'dur (2.0; n=12). ^aWilcoxon işaretli sıra testi.

1. Scholten et al. EACS 2021; London, UK. Poster PE2/52. 2. Beer et al. HIV Drug Therapy Glasgow 2022; Glasgow, Scotland. Poster P117. 3. Woodcock and Bradley. *Qual Life Res.* 2001;10:517-531.

Sonuçlar

- 3 yılda, DTG + 3TC ile yüksek virolojik baskılama oranları gözlenmiştir
- Virolojik nedenlerle az sayıda bırakma bildirilmiştir; 24. Ayda 1 katılımcıda DTG'ye düşük düzeyde direnç kazandıran integras direnci ile ilişkili mutasyonlar tespit edilmiştir
- Tedavi, lipit ve karaciğer parametrelerinde minimal değişikliklerle iyi tolere edilmiştir
- Daha önce tedavi deneyimi olan kişiler, 1. ve 2. Yıllardaki bulgularla tutarlı olarak 3. Yılda tedavi memnuniyetinde istatistiksel olarak anlamlı iyileşmeleri korumuş olup, bu durum tedavi memnuniyetindeki istikrarlı iyileşmeleri desteklemektedir^{1,2}

1. Scholten et al. EACS 2021; London, UK. Poster PE2/52. 2. Beer et al. HIV Drug Therapy Glasgow 2022; Glasgow, Scotland. Poster P117.

12. Türkiye EKMUD Bilimsel Kongresi; 18-22 Mayıs 2024; Antalya, Türkiye

Noe et al. EKMUD 2024; Antalya, Türkiye. Slides 0329.

Teşekkür

- Bu çalışma ViiV Healthcare tarafından finanse edilmiştir
- Veri analizi MUC Research tarafından gerçekleştirilmiştir.
- Bu sunum için editöryal yardım ve grafik tasarım desteği, yazarların yönlendirmesi altında MedThink SciCom tarafından sağlanmış ve ViiV Healthcare tarafından finanse edilmiştir.
- URBAN çalışma merkezlerinin katılımcılarına ve araştırmacılarına özel teşekkürler: GP Isarpraxis/Müni; ICH/Hamburg; IZ Steglitz/Berlin; Klinikum Osnabrueck/Osnabrueck; MEDCENTER/Weimar; MVZ München am Goetheplatz/Müni; Onkologie Mannheim/Mannheim; Praxis City Ost/Berlin; Praxis Cordes/Berlin; Praxis Ebertplatz/Köln; Praxis Hohenstaufenring/Köln; Praxis Jessen/Berlin; Praxis Kaiserdamm/Berlin; Praxis Knechten/Aken; Praxis UBN/Berlin; Praxis Wuensche/Berlin; PRINZMED/Müni; Universitätsklinikum Hamburg/Hamburg; WIR/Bochum
- Bu sunumda yer alan verilerin tamamı daha önce 19. Avrupa AIDS Konferansı'nda sunulmuştur; 18-21 Ekim 2023; Varşova, Polonya; Poster eP.A.072

Sunumu yapan yazar: İrem İnce; irem.x.ince@gsk.com