

Kas yra antiretrovirusinės terapijos ilgalaikiškumas ir kam mums to reikia?

Kalbant apie šiuo metu turimus antiretrovirusinius vaistus (ARV), antiretrovirusinė terapija (ART) veikia tuomet, kai vaistai vartojami taip, kaip paskirta. Mes tai žinome ir per 48-ias gydymo savaites anksčiau negydytose populiacijose, taikant gydymo trimis vaistais planą (3VP), kurio pagrindas – antros kartos integrazės inhibitoriai (INI), dolutegraviras (DTG) ir biktegraviras (BIC), tikimės didesnių kaip 80 proc. veiksmingumo rodiklių [1–6]. Ironiška, bet mūsų sėkmė kuriant veiksmingus vaistus rodo, kad dabar turime žiūrėti plačiau ir reikalauti daugiau nei gydymo plano, pavyzdžiui, didesnio vaistų saugumo ir geresnio toleravimo.

Tai yra būtina, nes efektyviai kontroliuojant ligą, žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV) užsikrėtę žmonės gyvena ilgiau – dauguma atvejų tiek pat, kiek žmonės, kurių ŽIV testas yra neigiamas [7]. Todėl gydymo planai turi būti ilgalaikiai. Vadinasi, gydant pacientą visą gyvenimą, jie turi būti veiksmingi ir gerai toleruojami. Yra keletas ilgalaikiškumo aspektų. Kad gydymo planas būtų ilgalaikis ir kontroliuotų viremiją, jis taip pat turi turėti aukštą rezistentiškumo slenkstį, būti patogus ir gerai toleruojamas. Kalbant paprastai, ilgalaikis gydymo planas yra tas, pagal kurį pacientai nori ir gali gydytis. Šie pamąstymai skatina mus iš naujo peržiūrėti įprastą 48-ių savaičių pirminę vertinamąją baigtį, kuri turėtų būti laikoma ilgesnės kelionės atspirties tašku. Dėl šios priežasties klinikiniai tyrimai tęsiasi ilgiau kaip 48-ias savaites. Tokie pavyzdžiai yra tyrimas SINGLE, kuriame gydymas DTG + abakaviru / lamivudinu (ABC / 3TC), palygintas su gydymu efavirenzu / tenofoviro dizoproksilio fumaratu / emtricitabinu (EFV / TDF / FTC), tyrimas EARNEST, kuriame gydymas lopinaviru su poveikį sustiprinančiu ritanoviru + raltegraviru (LPV / r + RAL), palygintas su gydymu 2 nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (LPV / r + 2NATI; gydymas monoterapijos grupėje buvo nutrauktas iki 144 savaitės), ir tyrimas BREATHER, kuriame tirtas EFV pagrįstas gydymas savaitgaliais. Visuose šiuose tyrimuose pacientai buvo tiriami iki 144 savaičių [8–10].

IRONIŠKA, BET MŪSŲ SĖKMĖ KURIANT VEIKSMINGUS VAISTUS RODO, KAD DABAR TURIME ŽIŪRĖTI PLAČIAU IR REIKALAUTI DAUGIAU NEI GYDymo PLANO, PAVYZDŽIUI, DIDESNIO SAUGUMO IR GERESNIO TOLERAVIMO



Dr. Nneka Nwokolo
ViiV Healthcare vyresnioji pasaulinė medicinos direktorė, Chelsea ir Vestminsterio ligoninės (NHS Foundation Trust) gydytoja konsultantė seksualinės sveikatos ir žmogaus imunodeficitu viruso klausimais

Atsižvelgiant į tai, kad 3VP paprastai sudaro pagrindinis vaistas ir dvigubas NATI, metodai, skirti spręsti gydymo ilgalaikiškumo toleravimą, dažnai apima pagrindinio vaisto pakeitimą arba pagrindinio vaisto dozės mažinimą. Galimo NATI toksiškumo moduliavimas taip pat yra pripažintas metodas. Tirti planai dažnai vadinami branduolį taupančiais planais [11]. Istoriskai šie branduolį taupantys gydymo metodai anksčiau negydytiems pacientams apėmė dviejų vaistų planus (2VP), pagrįstus sustiprintu proteazės inhibitoriumi (PI), dažnai skiriamu kartu arba su RAL, arba su ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriumi (NNATI) [12]. Šių planų veiksmingumas dažnai buvo geras, bet neretai jie buvo susiję su virusologine nesėkme (VN) dėl gydant išsivysčiusių atsparumo mutacijų, kurios kartais buvo nustatomos jau nuo 24 savaitės (tyrimuose nurodomas skirtingas laikas) [12]. Be to, apie atsparumo mutacijas buvo pranešta vartojant abiejų 2VP esančių klasių vaistus, nors pagrindinės PI atsparumo mutacijos nustatomos retai [12]. Kai kurie šių 2VP nebuvo gerai toleruojami [12], bet tai turėjo ribotą klinikinę reikšmę esant nepakankamam atsparumo slenkščiu.

Tiriant gydymą sustiprintais PI, vartojamais kartu su 3TC, nustatyta, kad 3TC yra perspektyvus 2VP komponentas. III fazės atsitiktinių imčių, atviruoju būdu atliktame GARDEL tyrime, gydant anksčiau negydytus pacientus, 3TC buvo derinamas su LPV / r [13]. 48-ąją savaitę, palyginti 2VP su kontroliniu 3VP, abiem atvejais buvo pasiektas puikus veiksmingumas, panašus abiejose gydymo grupėse [13]. VN dažnis buvo mažas, o gydant išsivysčiusios atsparumo mutacijos apsiribojimo M184V [13]. Remiantis SALT ir OLE tyrimų, kurie buvo atlikti tiriamųjų, kurių viremija nuslopinta, grupėje, duomenimis, sustiprintais PI pagrįstą gydymą 3 vaistais planą pakeitus sustiprintu PI + 3TC planu, veiksmingumas išsilaikė. Vienam pacientui OLE tyrimo 2VP grupėje išsivystė M184V ir K103N mutacijų, o

NAUJAI ATRASTA GALIA

Dovato
dolutegraviras/lamivudinas

VISAVERTIS REŽIMAS ANKŠČIAU
NEGYDYTIEMS JŪSŲ PACIENTAMS¹



TVARUS VEIKSMINGUMAS^{2,3}



**AUKŠTAS REZISTENTIŠKUMO
SLENKSTIS^{2,3}**



BE TDF IR ABC¹

KAM VARTOTI 3, JEIGU GALI PAKAKTI 2?^{2,3}

Jeif moteris planuoja pastoti ar jei vartojant dolutegravirą nėštumas diagnozuotas per pirmąjį trimestrą, su paciente reikia aptarti tolimesnio gydymo dolutegraviru naudą ir riziką.¹

DOVATO 50 mg/300 mg plėvele dengtos tabletės. Receptinis vaistinis preparatas. Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra toks dolutegraviro natrio druskos kiekis, kuris atitinka 50 mg dolutegraviro, ir 300 mg lamivudino. **Indikacijos.** Skirtas gydyti žmogaus imunodeficitu 1 jo tipo virusais (ŽIV 1) užsikrėtusius suaugusiuosius ir >12 metų paauglius, sveriančius >40 kg, kuriems nėra nustatyto arba įtariamo atsparumo integrazės inhibitorių grupės vaistiniams preparatams arba lamivudinui. **Dozavimas.** Rekomenduojama Dovato dozė suaugusiesiems ir paaugliams yra po vieną 50 mg/300 mg tabletę 1 k/d., vartoti per burną. **Kontraindikacijos.** Padidėjęs jautrumas veikliosioms medžiagoms arba bet kuriai pagalbinei medžiagai. Vartojimas kartu su vaistiniais preparatais, turinčiais siaurą terapinį langą, kurie yra organinių kationų 2 ojo nešiklio substratai, įskaitant, bet neapsiribojant fampridinu. **Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės.** Reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas. Buvo pranešta apie padidėjusio jautrumo reakcijas vartojant dolutegravirą, kurioms būdingas išbėrimas, konstituciniai pokyčiai ir kartais organų funkcijos sutrikimas, įskaitant sunkias kepenų reakcijas. Jeigu atsiranda padidėjusio jautrumo reakcijų požymių arba simptomų (įskaitant, bet ne vien tik sunkų išbėrimą ar išbėrimą, susijusį su kepenų fermentų suaktyvėjimu, karščiavimą, bendrą negalavimą, nuovargį, raumenų ar sąnarių skausmus, pūsles, burnos pažeidimą, konjunktyvitą, veido edemą, eozinofiliją, angioneurozinę edemą) nedelsiant nutraukti Dovato ir kitų įtartinų vaistinių preparatų vartojimą. Reikia stebėti klinikinę būklę, įskaitant kepenų aminotransferazių aktyvumą ir bilirubino koncentraciją. Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Lėtinio hepatitu B ar C sergantiems ir keliais antiretrovirusiniais preparatais gydomiems pacientams yra padidėjusi sunkių ir gyvybei pavojingų nepageidaujamų kepenų reakcijų rizika. Jei antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais kartu gydomas ir hepatitas B ar C, reikia perskaityti atitinkamą šių vaistinių preparatų skyrimo informaciją. ŽIV užsikrėtusiems pacientams, kuriems pradedant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) buvo sunkus imunodeficitas, simptomų nesukeliantys ar sąlyginai patoginiai mikroorganizmai gali sukelti uždegiminę reakciją, lemiančią sunkias kliniškai būkles arba simptomų pasunkėjimą. Paprastai tokios reakcijos buvo stebėtos po pirmųjų kelias savaites ar mėnesius po to, kai buvo pradėtas KARG. Svarbūs pavyzdžiai yra citomegalo virusų sukeltas retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterijų sukeltos infekcinės ligos ir *Pneumocystis jirovecii* sukelta pneumonija (dažnai vadinama PCP). Nors manoma, kad etiologija susijusi su daugeliu veiksmų (įskaitant kortikosteroidų, bisfosfonatų, alkoholio vartojimą, sunkų imuninės sistemos slopinimą, didesnę kūno masės indeksą), buvo pranešta apie osteonekrozės atvejus pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga ir (arba) patyrusiems ilgalaikę KARG ekspoziciją. **Sąveika su kitais vaistiniais preparatais.** Vartojant kartu su rifampicinu, karbamazepinu, okskarbazepinu, fenitoinu, fenobarbitaliu, jonažolės preparatais, etravirinu (vartojamą be poveikį sustiprinančio proteazės inhibitoriaus), efavirenzu, nevirapinu ar tipranaviru/ritonaviru, rekomenduojama dolutegraviro dozė yra 50 mg du kartus per parą. Dovato negalima vartoti kartu su antacidiniais preparatais, kurių sudėtyje yra daugiavalenčių kationų. Antacidinių preparatų, kurių sudėtyje yra daugiavalenčių kationų, galima išgerti likus ne mažiau kaip 6 val. arba praėjus 2 val. po Dovato išgėrimo. Vartojant kartu su maistu, Dovato ir papildus ar multivitaminų preparatus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, galima išgerti tuo pačiu laiku. Jeigu Dovato išgeriamas nevalgius, papildus ar multivitaminų preparatus, kurių sudėtyje yra kalcio, geležies ar magnio, rekomenduojama išgerti likus ne mažiau kaip 6 val. arba praėjus 2 val. po Dovato išgėrimo. Dolutegraviras didina metformino koncentracijas. Pradedant ir nutraukiant dolutegraviro vartojimą kartu su metforminu, reikia apsvarstyti metformino dozės keitimą, kad būtų išlaikyta gliukozės koncentracijų kraujyje kontrolė. Dovato nerekomenduojama vartoti kartu su kladribinu. Dovato negalima vartoti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kurių sudėtyje yra dolutegraviro ar lamivudino, išskyrus atvejus, kai dėl vaistinių preparatų sąveikos reikia koreguoti dolutegraviro dozę. Dovato sąveikos su kitais vaistiniais preparatais tyrimų neatlikta. Dovato sudėtyje yra dolutegraviro ir lamivudino, todėl bet kokia sąveika, kuri buvo pastebėta vartojant šias veikliąsias medžiagas atskirai, galioja Dovato. Kliniškai reikšmingos dolutegraviro ir lamivudino sąveikos nesitikima. **Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis.** Vaisingo amžiaus moterys turi būti informuotos apie galimą nervinio vamzdelio pažeidimo riziką vartojant dolutegravirą, įskaitant veiksmingų kontracepcijos priemonių aptarimą. Jei moteris planuoja pastoti ar jei vartojant dolutegravirą nėštumas diagnozuotas per pirmąjį trimestrą, su paciente reikia aptarti tolimesnio gydymo dolutegraviru naudą ir riziką. Gydymo taikant dviejų vaistų planą saugumas ir veiksmingumas nėštumo metu netirti. Nežinoma, ar dolutegraviras išsiskiria į motinos pieną. Rekomenduojama, kad ŽIV užsikrėtusios moterys jokiais aplinkybėmis nežindytų kūdikių, kad neužkrėstų jų ŽIV. **Nepageidaujamas poveikis.** **Labai dažnas:** galvos skausmas; pykinimas; viduriavimas. **Dažnas:** depresija; nerimas; nemiga; nenormalūs sapnai; galvos svaigimas; somnolencija; vėmimas; vidurių pūtimas; pilvo skausmas ar diskomfortas; išbėrimas; niežulys; alopecija; artralgija; raumenų sutrikimai (įskaitant migaliją); nuovargis; kreatinfosfokinazės (KFK) suaktyvėjimas; alaninaminotransferazės (ALT) ir (arba) aspartataminotransferazės (AST) suaktyvėjimas. **Nedažnas:** neutropenija; anemija; trombotopenija; padidėjęs jautrumas; imuninės sistemos reaktyvacijos sindromas; mintys apie savizudybę, bandymas nusizudyti (ypač anksčiau sirgusiems depresija ar psichikos liga); hepatitas. **Retas:** pankreatitas; ūmus kepenų nepakankamumas; angioneurozinė edema; rabdomiolizė; amilazės suaktyvėjimas. **Labai retas:** izoliuota aplazinė anemija; pieno rūgšties acidozė; periferinė neuropatija; parestezija. **Pakuotė.** Nepermatomai, baltos spalvos DTPE (didelio tankio polietileno) buteliukai, uždaryti vaikų sunkiai atidaromu uždoriu, su karštu būdu sandariai užlydytu polietileno sluoksniu. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių. **Registruotojas.** Viiv Healthcare BV, Van Asch van Wijckstraat 55H, 3811 LP Amersfoort, Nyderlandai. Daugiau informacijos teikia UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“, Ukmergės g. 120, LT-08105, Vilnius, tel. (8-5) 264 9000, info.lt@gsk.com. Specialistai, pastebėję šalutinį poveikį ir (ar) gavę informacijos apie tai, turi pranešti Valstybinei vaistų kontrolės tarnybai prie Lietuvos Respublikos sveikatos apsaugos ministerijos el. paštu NepageidaujamaR@vvt.lt ar kitu būdu, kaip nurodyta jos interneto svetainėje www.vvt.lt ir UAB „GlaxoSmithKline Lietuva“ aukščiau nurodytais adresais ar telefonu. Čia pateikta sutrumpinta informacija apie vaistą. Visą informaciją rasite preparato charakteristikų santraukoje, žr. <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>. Informacija parengta: 2020-09-02. LT_Dovato_0920

Šaltiniai: 1. Dovato PCS, 2020 m. 09. 2. Cahn P, Madero JS, Arribas JR, et al. Durable Efficacy of Dolutegravir Plus Lamivudine in Antiretroviral Treatment-Naive Adults With HIV-1 Infection: 96-Week Results From the GEMINI-1 and GEMINI-2 Randomized Clinical Trials. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2020;83(3):310-318. 3. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose Two-Drug Regimen Versus Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based Three- or Four-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults With HIV-1: Phase 3, Randomized, Non-inferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis.* 2020. doi: 10.1093/cid/ciz1243.



Working together in HIV

Prekių ženklai priklauso Viiv Healthcare įmonių grupei arba Viiv Healthcare įmonių grupė turi jiems licenciją.
©2020 Viiv Healthcare įmonių grupė arba licencijos turėtojas.

PM-LT-DLL-JRNA-200002 | Parengta 2020 m. rugsėjo mėn.

1 lentelė. GEMINI-1 ir GEMINI-2: apibendrinti pagrindiniai veiksmingumo duomenys 48-ąją ir 96-ąją savaitėmis

	DTG + 3TC (n=716)		DTG + TDF / FTC (n=717)	
	48-a SAVAITĖ [30]	96-a SAVAITĖ [32]	48-a SAVAITĖ [30]	96-a SAVAITĖ [32]
VIRUSOLOGINIS ATSAKAS, n/N (proc.)	655 iš 716 (91,5)	616 iš 716 (86,0)	669 iš 717 (93,3)	642 iš 717 (89,5)
Pacientai, kurių pradinė viremija ≤100 000 kop./ml, n/N (proc.)	526 iš 576 (91)	499 iš 576 (87)	531 iš 564 (94)	510 iš 564 (90)
Pacientai, kurių pradinė viremija >100 000 kop./ml, n/N (proc.)	129 iš 140 (92)	117 iš 140 (84)	138 iš 153 (90)	132 iš 153 (86)
Pacientai, kurių pradinis CD4+ ląstelių kiekis >200 ląst./mm ³ , n/N (proc.)	605/653 (93)	573/653 (88)	618/662 (93)	594/662 (90)
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis ≤200 ląst./mm ³ , n/N (proc.)	50 iš 63 (79)	43 iš 63 (68)	51 iš 55 (93)	48 iš 55 (87)
PVA*, n/N (proc.)	6/716 (<1)	11/716 (2)	4/717 (<1)	7/717 (1)
Gydymo metu išsivystęs atsparumas, n	0	0	0	0

* Patvirtintas virusologinis atkrytis (PVA) GEMINI-1 ir GEMINI-2 tyrimuose buvo apibrėžiamas kaip dalyviai, kurių antrasis ar vėlesnis ŽIV-1 RNR rodmuo atitinka virusologinio atsako nebuvimo ar atkryčio kriterijus. Virusologinio atsako nebuvimas apibrėžiamas arba ŽIV-1 RNR koncentracijos plazmoje sumažėjimu mažiau kaip 1 log₁₀ kop./ml 12-ąją savaitę su vėlesniu patvirtinimu, išskyrus atvejus, kai ŽIV-1 RNR buvo mažesnė kaip 200 kop./ml arba patvirtinta ŽIV-1 RNR plazmoje 200 kop./ml ar daugiau 24-ąją savaitę ir vėliau. Virusologinis atkrytis buvo apibrėžiamas patvirtintu atkryčiu, kai ŽIV-1 RNR koncentracija plazmoje 200 kop./ml ar daugiau po to, kai prieš tai buvo patvirtintas slopinimas iki mažiau kaip 200 kop./ml [30].

SALT tyrimo 2VP grupėje atsparumo mutacijų nestebėta nė vienam pacientui [14, 15].

Įrodyta, kad DTG buvo veiksminga 3VP dalis daugiau kaip 4 tūkst. pacientų 13 III fazės tyrimų metu, įskaitant geresnio veiksmingumo 5 tyrimuose duomenis [3, 4, 8, 16–25]. Pirmasis registruotas 2VP – JULUCA (DTG / rilpivirinas) – pastovių dozių derinys, registruotas gydyti pacientus, kurių viremija nuslopinta ir anksčiau nebuvo VN, ir nėra žinomo ar įtariamo atsparumo bet kokiam NNATI ar INI, kurio pagrindas yra DTG [26]. Gydymas DTG + RPV parodė gerą veiksmingumą, susijusį su mažu patvirtinto virusologinio atkryčio (PVA) dažniu, nebuvo gydymo sukkelto atsparumo INI (0,5 proc. pacientų turėjo atsparumo NNATI mutacijų) ir toks gydymas dažniausiai buvo gerai toleruojamas [27, 28]. Remiantis SWORD-1 ir SWORD-2 tyrimų duomenimis ir duomenimis, gautais vartojant ritonavirų sustiprintus proteazės inhibitorius (PI / r) + 3TC 2VP, DTG ir 3TC derinys, skiriant 2VP, yra kitas žingsnis, nes DTG atsparumo slenkstis panašus į sustiprintų PI, be poreikio kartu skirti farmakokinetiką (FK) stiprinantį vaistą [26, 29].

Gydymas DTG + 3TC buvo įvertintas GEMINI-1 ir GEMINI-2 III fazės klinikiniuose tyrimuose. Vertinant pagrindinę vertinamąją baigtį 48-ąją savaitę, buvo nustatytas neblogesnis veiksmingumas – mažas PVA dažnis be gydymo sukeltų atsparumo INI ar NATI mutacijų ir palankūs nepageidaujama reiškinių (NR) ir toleravimo duomenys [30]. Remiantis šiais 48-ųjų savaitžių duomenimis, buvo registruotas DOVATO (DTG / 3TC) – pastovių dozių derinys gydyti ŽIV-1 pacientus, kuriems nėra nustatytas arba įtariamas atsparumas INI klasės vaistams arba 3TC [31]. DTG / 3TC dabar pradėjo ilgesnę kelionę, nustačius ankstyvuosius ilgalaikio gydymo plano požymius (veiksmingumas, didelis atsparumo slenkstis ir toleravimas), čia ypač išsidėmėtinasi visiškai atsparumo mutacijų nebuvimas per 48-ias savaites.

Dabar turime 2 metų GEMINI-1 ir GEMINI-2 tyrimų duomenis, kurie rodo ilgalaikį veiksmingumą ir toleravimą [32]. Po 2 metų gydymo DTG + 3TC, virusologinio atsako (viremija mažiau nei 50 kop./ml) dažnis išsilaikė didelis ir buvo panašus į 3VP [30, 32]. Be to, virusologinės sėkmės dažnis vartojant DTG + 3TC 96-ąją savaitę išsilaikė nepriklausomai nuo pradinės viremijos.

Veiksmingumas buvo mažesnis pacientams, gydytiems DTG + 3TC, kurių pradinis CD4+ ląstelių kiekis buvo 200 ląst./mm³ ar mažesnis. Tiesa, šį skirtumą nulėmė pusiausvyros sutrikimas tarp pacientų, nutraukusių gydymą dėl prižasčių, nesusijusių su gydymu [32].

VIRUSOLOGINĖS SĖKMĖS
DAŽNIS VARTOJANT DTG + 3TC
GEMINI-1 IR GEMINI-2 TYRIMŲ 96-ĄJĄ
SAVAITĘ IŠSILAIKĖ
NEPRIKLAUSOMAI NUO
PRADINĖS VIREMIJOS [32]



Buvo keletas papildomų PVA atvejų tarp 48-osios ir 96-osios savaitžių: 5 nauji atvejai DTG + 3TC grupėje ir 3 DTG + TDF / FTC grupėje, ir per 96-ias savaites išsilaikė mažas bendras PVA atvejų dažnis [32]. Nepaprastai svarbu, kad nebuvo nė vieno PVA atvejo (bet kurioje tiriamojoje grupėje), kuris būtų susijęs su gydant išsivysčiusiomis atsparumo mutacijomis [32].

LABAI SVARBU, KAD PER 96-ias
GEMINI-1 IR -2 GYDymo SAVAITES
NEBUVO NĖ VIENO PVA ATVEJO, KURIS
BŪTŲ SUSIJĘS SU GYDymo
SUKELTOMIS MUTACIJOMIS [32]



2 lentelė. GEMINI-1 ir GEMINI-2: apibendrinti duomenys apie nepageidaujamas reakcijas 48-ąją ir 96-ąją savaitėmis

Dalyviai, kuriems pasireiškė reiškinys, n (proc.)	DTG + 3TC (n=716)		DTG + TDF/FTC (n=717)	
	48-a SAVAITĖ [30]	96-a SAVAITĖ [32]	48-a SAVAITĖ [30]	96-a SAVAITĖ [32]
Bet kokia NR	543 (76)	591 (83)	579 (81)	609 (85)
Gydymo nutraukimas dėl NR (bet koks priežastingumas)	15 (2)	24 (3)	16 (2)	23 (3)
Su vaistu susijusi NR	126 (18)	140 (20)	169 (24)	179 (25)
Su vaistu susijusi 2–5 laipsnio NR	42 (6)	50 (7)	47 (7)	57 (8)

Palankūs saugumo duomenys, nustatyti GEMINI-1 ir GEMINI-2 gydymo grupėse 48-ąją savaitę, buvo akivaizdūs ir 96-ąją savaitę.

VARTOJANT DTG + 3TC, BUVO MAŽIAU SU VAISTU SUSIJUSIŲ NEPAGEIDAUJAMŲ REAKCIJŲ, NEI VARTOJANT DTG + TDF / FTC [32]



Bendras NR dažnis (bet koks priežastingumas) gydymo grupėse buvo panašus. Vartojant DTG + 3TC, buvo nustatyta mažiau su vaistu susijusių NR, nei vartojant DTG + TDF / FTC (santykinė rizika [95 proc. PI] vartojant DTG + 3TC, palyginti su DTG + TDF / FTC grupe buvo 0,78 [0,64, 0,95]) [30, 32]. Svarbu, kad gydymo nutraukimo dėl NR dažnis 96-ąją savaitę (bet koks priežastingumas) GEMINI-1 ir GEMINI-2 tyrimuose buvo tik 3 proc. tiek DTG + 3TC, tiek DTG + TDF / FTC grupėse [32].

Kaulų apykaitos ir inkstų funkcijos žymenų pokyčiai GEMINI-1 ir GEMINI-2 tyrimuose buvo palankesni vartojant DTG + 3TC nei DTG + TDF / FTC ir taip išsilaikė 96 savaites [30, 32]. Atitinkamai žinomam TDF poveikiui GEMINI-1 ir GEMINI-2 tyrimuose stebėti reikšmingi lipidų rodmenų pokyčiai 48-ąją savaitę, palyginti su pradiniais, buvo palankesni DTG + TDF / FTC grupėje ir taip išsilaikė 96-ąją savaitę [30]. Šių žymenų klinikinė reikšmė dar nėra gerai nustatyta. Vidutinis kūno masės prieaugis 96-ąją savaitę vartojant DTG + 3TC ar DTG + TDF / FTC buvo atitinkamai 3,1 kg ir 2,1 kg [32]. Kūno masės prieaugis buvo pastebėtas ir gydant kitais INI [25, 33–35]. Klinikinė tokio reiškinio reikšmė yra neaiški ir šie duomenys neatskiria riebalų ir aktyvios kūno masės prieaugio.

Aukštas DTG atsparumo slenkstis yra gerai iširtas [11, 36, 37]. DTG poveikis, FK duomenys ir ŽIV mutacijų skaičius, kurio reikia fenotipiniam atsparumui

96-IŲ SAVAIČIŲ GYDymo DTG + 3TC DUOMENYS PATVIRTINA, KAD TAI VEIKSMINGAS GYDymo PLANAS



pasireikšti, – visa tai prisideda prie didelio atsparumo slenkščio [29, 38–40].

Vertinant gydymo planą, DTG ir 3TC FK duomenys yra gerai suderinti [26, 39, 41–43]. Dėl su atsparumu susijusių mutacijų nebuvimo pasireiškęs mažas PVA atvejų dažnis ir mažas gydymo nutraukimo dėl NR dažnis (bet koks priežastingumas) GEMINI-1 ir GEMINI-2 tyrimuose vartojant DTG + 3TC įrodo šio gydymo plano ilgalaikiškumą po 96-ųjų savaitių. Gaunami duomenys apie DTG + 3TC yra tokie, kurių ir tikėjomės iš veiksmingo ŽIV gydymo plano. Turime 4 didelių klinikinių tyrimų, kuriuose šiuo metu sprendžiamas DTG pagrįstų 2VP ilgalaikiškumo klausimas, duomenis: SWORD-1 ir SWORD-2 100 savaitių duomenys gydant pacientus, kurių viremija nuslopinta ir gydymas buvo pakeistas į DTG + RPV planą, bei GEMINI-1 ir GEMINI-2 tyrimai, kuriuose anksčiau negydytų pacientų gydymas pradėtas DTG + 3TC (96 savaitių duomenys).

Visų šių tyrimų duomenys metai iš metų yra panašūs [27, 28, 30, 32]. Šiais metais bus paskelbti 3 metų GEMINI-1 ir GEMINI-2 tyrimų duomenys. Mano nuomone, DTG pagrįsti 2VP atitinka ilgalaikiškumo kriterijus ir yra daugybė įrodymų, patvirtinančių pasitikėjimą skirti DTG + 3TC tinkamiems pacientams jau dabar.

MANO NUOMONE, DTG PAGRĮSTI 2VP ATITINKA ILGALAIKIŠKUMO KRITERIJUS IR YRA DAUGYBĖ ĮRODYMŲ, PATVIRTINANČIŲ PASITIKĖJIMĄ SKIRTI DTG + 3TC TINKAMIEMS PACIENTAMS JAU DABAR



M184V, metioninas, pakeičiantis valiną 184 pozicijoje atvirkštinės transkriptazės aminorūgščių sekoje.

PM-LT-DLL-NLTR-200002 | Parengta 2020 m. rugsėjo mėn.

LITERATŪRA

- Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus Abacavir–Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection. *N Engl J Med.* 2013;369:1807–1818. 2013;369:1807–1818.
- Clotet B, Feinberg J, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir

versus darunavir plus ritonavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 48 week results from the randomised open-label phase 3b study. *Lancet* 2014;383:2222–2231.

Visas literatūros sąrašas redakcijoje