

Kas yra antiretrovirusinės terapijos ilgalaikiškumas ir kam mums to reikia?

Vartojant 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 saugumo profilio 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 kontroliuojantis 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 + abakaviras / lamivudinas (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-os savaitės), ir tyrimas BREATHER, kuriame tirtas EFV pagrįstas gydymas savaitgaliais. Visuose šiuose tyrimuose pacientai buvo tiriami iki 144-ųjų 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 PRIFILIO 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 trijų vaistų planą (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 aptinkamos jau nuo 24-os 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 apsiribojo M184V [13]. Remiantis SALT ir OLE tyrimų, kurie buvo atlikti tiriamųjų, kurių viremija nuslopinta, grupėje, duomenimis, sustiprintais PI pagrįstą gydymo 3 vaistais planą pakeitus sustiprintu PI + 3TC planu, veiksmingumas išsilaikė. Vienam pacientui OLE tyrimo 2VP grupėje išsivystė M184V ir K103N mutacijų, o

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].

Buvo įrodyta, kad DTG yra 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 (dolutegraviras / 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 sukeltą atsparumo INI (0,5 proc. pacientų turėjo atsparumo NNATI mutacijų) ir toks gydymas dažniausiai buvo gerai toleruojamas [27, 28]. Remiantis SWORD-1 ir -2 tyrimų duomenimis ir duomenimis, gautais vartojant ritonaviru sustiprintus proteazės inhibitorius (PI / r) + 3TC 2VP, DTG ir 3TC derinys, skiriant 2VP, yra kitas logiškas 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 sukeltą atsparumo INI ar NATI mutacijų ir palankūs nepageidaujamų 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 išsidėmėtinasis visiškasis 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 priežasčių, nesusijusių su gydymu [32].

VIRUSOLOGINĖS SĖKMĖS
DAŽNIS VARTOJANT DTG + 3TC
GEMINI-1 IR -2 TYRIMŲ 96-ĄJĄ
SAVAITĘ IŠSILAIKĖ
NEPRIKLAUSOMAI NUO
PRADINĖS VIREMIJOS³²



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].

YPATINGAI SVARBU, KAD PER 96-ias
GEMINI-1 IR -2 GYDymo SAVAITES
NEBUVO NEI VIENO PVA ATVEJO, KURIS
BŪTŲ SUSIJĘS SU GYDymo
SUKELTOMIS MUTACIJOMIS³²




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/FTC³²




Bendras NR dažnis (bet koks priežastingumas) gydymo grupėse buvo panašus ir 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 per 96-ųjų savaitių laikotarpį [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 ištirtas [11, 36, 37]. DTG poveikis, FK duomenys ir ŽIV mutacijų skaičius, kurio reikia fenotipiniam atsparumui pasi-

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




reikšti, – 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 liudija 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-o 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-ųjų 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