

Araştırma Makalesi

Mersin Univ Sağlık Bilim Derg 2025;18(2):233-243

doi: 10.26559/mersinsbd.1643403

Dolutegravir/lamivudin geçiş tedavisi izlem sonuçları

 Dilek Yağcı-Çağlayık¹,  Fatma Burcu Menteşe-Doğanç²

¹ Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji ABD, İstanbul, Türkiye

² Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ABD, İstanbul, Türkiye

Öz

Amaç: Dolutegravir/lamivudin (DTG/3TC) ikili tedavisine geçiş yapılan HIV ile yaşayan bireylerdeki (HYB) ikili tedaviye geçiş sebepleri, ikili tedaviye geçişten sonra elde edilen virolojik baskılama başarısı, yan etkiler, takip sırasında böbrek fonksiyon seyrinin ortaya konulması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Tek hekimden takipli olup 2015-2021 yılları arasında ikili tedaviye geçiş yapılan 38 erişkin HYB retrospektif olarak incelenmiştir. **Bulgular:** İkili tedaviye geçişte en sık sebep, potansiyel renal toksisistelerin önlenmesi %44,7(17/38) olarak kaydedildi, median yaş 51.5, median takip süresi 54 ay olarak saptandı. Nukleozid Reverse Transkriptaz İnhibitörü (NRTI) mutasyonu (K65R, M41L, K70T/S) izlenen üç HYB de dahil olmak üzere virolojik başarısızlık hiçbir HYB’de izlenmedi. CD4+ T lenfosit sayısında anlamlı artış izlendi. Glomerüler filtrasyon hızında (GFR) erken dönemde düzelme ve proteinüride gerileme kaydedildi. Yan etki nedeniyle kesilme oranı %5,3 (2/38) olarak izlendi. Ölüm oranı %18.4 (7/38) oranında izlendi, en sık sebebin myokard enfarktüsü (4/7) olduğu görüldü. **Sonuç:** Virolojik baskılama başarısı yüksek, yanetki oranı düşük bir rejim olduğu izlenen DTG/3TC , tedavi uyumu iyi olan HYB’ lerde ideal bir tedavi alternatifi olarak kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: HIV, dolutegravir, lamivudin

Yazının geliş tarihi: 20.02.2025

Yazının kabul tarihi: 28.05.2025

Sorumlu Yazar: Dilek Yağcı-Çağlayık, Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji, İstanbul, Türkiye, Tel: 0216 6254545/8084. E-posta: dilekyagci@gmail.com

Follow-up results of dolutegravir/lamivudine switch therapy

Abstract

Aim: Observing and revealing the switch reasons to dolutegravir/lamivudine (DTG/3TC) dual therapy, virological suppression ratio, side effects, and monitoring of renal function during follow-up after switch in people living with HIV (PLWH) were aimed. **Method:** Thirty-eight adult PLWH who were followed by a single physician and switched to dual therapy between 2015-2021 were retrospectively analyzed. **Results:** The most common reason for switching to dual therapy was the prevention of potential renal toxicities, recorded as 44.7% (17/38), the median age was 51.5 years, and the median follow-up period was 54 months. Virological failure was not observed in any PLWH, including three PLWH that had Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor (NRTI) mutation (K65R, M41L, K70T/S). There was a significant increase in CD4+ T lymphocyte number. Glomerular filtration rate (GFR) improvement and regression of proteinuria were recorded especially in the early period. The discontinuation rate due to side effects was 5.3% (2/38). The death rate was observed to be 18.4% (7/38), and the most common cause was myocardial infarction (4/7). **Conclusion:** DTG/3TC, which is observed to be a regimen with high virological suppression success and low side effect rate, can be considered as an ideal treatment alternative in PLWH.

Keywords: HIV, dolutegravir, lamivudine

Giriş

Ülkemiz HIV enfeksiyonu tedavisine ulaşma, tedaviye devam etme ve takipte kalma açısından yüksek oranlara sahip bir ülkedir.¹ Antiretroviral tedavi (ART) ile en az altı aydır virolojik baskılanma sağlanan bireylerde tedavi geçiş stratejileri söz konusudur. Tedavi geçiş endikasyonları; herhangi bir antiretroviralin neden olduğu toksisite, uzun dönem toksisitenin önlenmesi, ilaç etkileşimi, gebelik planı, yaşlanma ve eşlik eden metabolik veya kardiyovasküler hastalığa olumsuz etkinin söz konusu olması, tedaviyi basitleştirme, Hepatit B virüsünden (HBV) korunma, mevcut tedaviyi güçlendirme ve maliyet etkinliktir.²

Son yıllarda, virolojik olarak baskılanmış HIV ile yaşayan bireyler (HYB) için standart üç ilaçlı rejimlere alternatif olarak daha az ilaç içeren rejimler, özellikle de iki ilaçlı rejimler makul bir seçenek olarak yaygın şekilde kabul görmektedir.³ İki ilaçlı rejimlerin mantığı, virolojik etkinlikten ödün vermeden daha iyi bir tolere edilebilirlik ve güvenlik profili sunması beklentisine dayanmaktadır.⁴ Lamivudin (3TC) iki ilaçlı rejimlerde son yıllarda en çok araştırılan ve kullanılan geçiş stratejilerinden biridir.⁵ Lamivudin, Nükleozid Reverse Transkriptaz

İnhibitörü (NRTI) grubunda bir ART olup rehberlerde yer alan belirgin bir yan etkisi bulunmamaktadır. Lamivudin için glomerüler filtrasyon hızı (GFR) 50 mL/dakika ve üzerinde ise günlük doz 300 mg, 30-49 arasında ise 150 mg, 10-29 arasında ise 100 mg, <10 ise 50 mg önerilmektedir. Hemodiyaliz dozu ise diyaliz sonrası 25 mg/gün'dür.² İkinci nesil integras inhibitörü (INI) dolutegravir (DTG)'in kullanımına başlanmasından bu yana, DTG/3TC içeren iki ilaçlı rejimlerin yüksek etkinlik ve iyi tolere edilebilirlik profiline sahip olduğunu bildiren gerçek yaşam verileri ortaya çıkmıştır.⁶⁻⁸ Dolutegravir, yüksek genetik bariyerli, yemekle alınmayı gerektirmeyen, ilaç etkileşimi az olan, kan lipid düzeylerini bozmayan INI grubunda olan bir antiretroviraldir.⁹ Böbrek ve karaciğer yetmezliğinde doz ayarı gerektirmemektedir. Döküntü, bulantı, uyku bozukluğu, baş ağrısı, kilo alma ve GFR'de düşüş yan etkilerine sahiptir.²

Dolutegravir 50 mg/lamivudin 300 mg (DTG/3TC) ikili tedavisine geçiş ile ilgili prospektif, randomize kontrollü çalışmalarda 48. hafta sonunda virolojik baskılanma, immünolojik yanıt, yan etki ve yan etki nedeniyle kesilme açısından üçlü

aktif ART ile benzer oranlar yakalandığı izlenmiştir.¹⁰⁻¹¹ Türkiye’de DTG /3TC içeren tek tablet formu bulunmamakta olup, her bir ART’nin ayrı oral tableti mevcuttur.¹²

Retrospektif olarak yaptığımız gerçek yaşam verisi sunan bu çalışmada ikili tedaviye geçilen HYB’lerde geçiş nedenleri, geçiş yapıldıktan itibaren kaydedilen kullanım süreleri, virolojik baskılanma başarısı, böbrek fonksiyonlarındaki değişim, yan etkiler, ikili tedaviyi kesme nedenleri incelenmiş olup, tanımlayıcı bulguların ortaya konması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, üçüncü basamak bir kamu hastanesi erişkin enfeksiyon hastalıkları HIV polikliniğinde 2015-2021 yılları arasında haftanın belli bir gününde sürekli aynı hekim tarafından izlenmiş olan 500 HYB’nin dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesiyle gerçekleştirilmiş retrospektif bir çalışmadır. HYB’lerin çalışmaya dahil edilme kriterleri 18 yaş ve üzeri olması ve herhangi bir ART rejiminden DTG/3TC tedavisine geçilmiş olmasıdır. HYB’lerin 40’ında herhangi bir ART rejiminden DTG/3TC ikili tedavisine geçildiği tespit edilmiştir. Türkiye’de tek tableti bulunmayan bu rejimde dolutegravir 50 mg tek tablet ve lamivudin 150 mg iki tablet olmak üzere üç hap olarak kullanılmaktadır. Retrospektif olarak bakıldığında ikili tedaviye başlanmış fakat ilacı uygun kullanmadığı tespit edilmiş olan HYB’ler çalışma dışı bırakılmıştır bu nedenle iki HYB’de ilaçların ikinci hafta kontrolünde yanlış kullanıldığı görülmüş ve ikili tedaviye devam edilmemiş olduğu izlenmiş olup analizler 38 HYB üzerinden yapılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen HYB’lerin demografik ve klinik verileri arşiv dosyaları ve hasta dosyalarından ve ilgili hastanenin elektronik hasta kayıt sisteminden elde edilmiştir. Klinik parametreler olarak HIV tanı süresi, ek hastalıkları, ikili tedaviye geçiş öncesi ART protokolü, CD4+T lenfosit sayısı, değişiklik öncesi ve sonrası kreatinin (mg/dL), total kolesterol (mg/dL), LDL (mg/dL), HDL (mg/dL), TG (mg/dL), ALT (U/L) seviyeleri kaydedilmiştir. Ayrıca

böbrek fonksiyonunun değerlendirilmesi için tahmini kreatinin glomerüler filtrasyon hızı (GFRcre) CKD-EPI Creatinine Equation (2021) ile, sistatin C glomerüler filtrasyon hızı (GFRcysC) CKD-EPI Cystatin C Equation (2012) ile ve sistatin C-kreatinin ortalama glomerüler filtrasyon hızı (GFRcre-cysC) CKD-EPI Creatinine-Cystatin Equation (2021) ile değerlendirilmiştir.¹³

Çalışma verilerinin dağılım özellikleri ve bağımlı değişkenler arasındaki farklılıkların dağılım özellikleri hem normallik testleri hem de histogram ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler için medyan (çeyrekler arası aralık-IQR) veya sayı ve frekans değerleri kullanılmıştır. Veriler normal dağılmadığından dolayı sürekli veriler için bağımsız değişkenlerde Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler ki-kare ile analiz edilmiştir. Veriler IBM SPSS Statistics (Windows için 25.0 sürümü, Chicago, IL, ABD) yazılımı ile analiz edilmiştir ve p değeri 0.05’ten küçük olan sonuçlar anlamlı kabul edilmiştir.

Etik kurul kararı Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’ndan 07.01.2022 tarih ve 09.2022.166 protokol kodu ile alınmıştır. Çalışma Helsinki Deklarasyonu Prensipleri’ne uygun olarak yapılmıştır.

Bulgular

Analize toplam 38 HYB dahil edildi. İkili tedaviye geçiş sırasında yaş medyanı 51.5 yıl (ort. 51.0 ±14.2 yıl, min-maks:20.0-89.0) idi. DTG/3TC tedavisi başlandığında HIV tanı süresi medyanı 35.5 ay (ort. 63.4 ±67.0 ay, min-maks:1.0-247.0 ay) olarak tespit edildi (Tablo 1).

Kadın ile erkek HYB sayıları sırasıyla 2 (%5.3) ve 36 (%94.7) idi. Bireylerin 10’u (%26) heteroseksüel, 28’i (%74) erkeklerle seks yapan erkek (MSM) idi.

DTG/3TC ikili tedavisine geçiş; 18 HYB’de (%44.7) potansiyel renal toksisitenin önlenmesi (proteinüri ve/veya fosfatüri izlenen HYB’ler), dört HYB’de (%10.5) osteoporoz varlığı, dokuz HYB’de (%23.6) potansiyel kardiyovasküler toksisitenin

önlenmesi, iki HYB’de (%5.2) kronik böbrek hastalığı ve osteoporoz bulunması, bir HYB’de (%2.56) potansiyel renal toksisitenin önlenmesi, ilaç etkileşimi ve osteoporoz bulunması, iki HYB’de (%5.2) ilaç etkileşimi, bir HYB’de (%2.6) mitokondriyal disfonksiyon düşündürülen miyopati ve laktik asidoz ortaya çıkması nedenleriyle söz konusu oldu. Analize alınan HYB’lerin ikili

tedaviye geçiş sonrası takip süresi medianı 54 ay (ort 57.4 ±32.0 ay, min-maks: 1.0-96.0) idi.

İkili tedaviye geçiş öncesinde en yaygın kullanılan rejim Tenofovir disoproksil fumarat (TDF) içeren rejimler olup sıklığı %55.2 idi (Tablo 1).

Tablo 1. İkili tedaviye geçiş yapılan HIV ile yaşayan bireylerin özellikleri

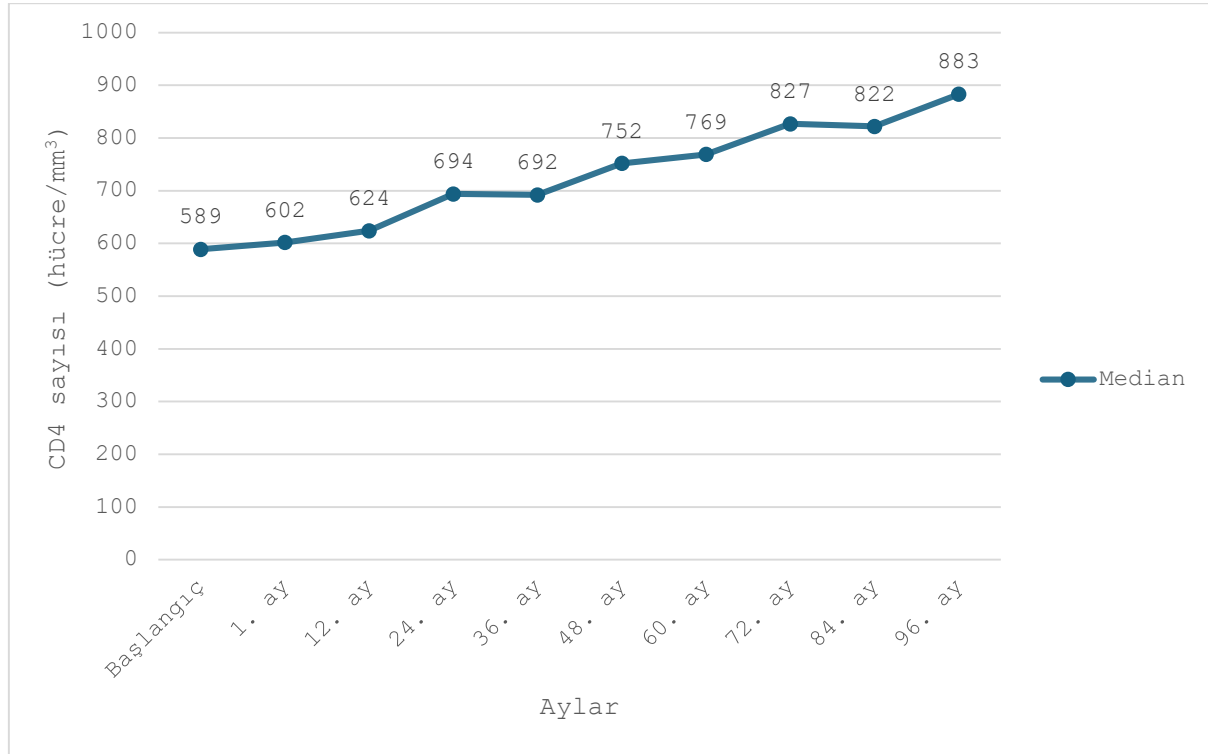
Özellik	n (%) veya Medyan (IQR)
Yaş (yıl)	51.5 (18.5)
HIV tanı süresi (ay)	35.5 (78.3)
Cinsiyet	
Kadın	2 (5.3)
Erkek	36 (94.7)
Ek Hastalıkları	
Hipertansiyon	12 (31.6)
Aterosklerotik Kalp Hastalığı	12 (31.6)
Hiperlipidemi	13 (34.2)
Diabetes Mellitus	8 (21.1)
Kronik Böbrek Hastalığı	4 (10.5)
Konjestif Kalp Yetmezliği	1 (2.6)
Malignite	4 (10.5)**
Hepatit B koenfeksiyonu	3 (7.9)
Hipotiroidi	1 (2.6)
Parkinson	1 (2.6)
Depresyon	4 (10.5)
Osteoporoz	4 (10.5)
KOAH	3 (7.9)
Hepatit C koenfeksiyonu	1 (2.6)
Geçirilmiş Dissemine MAC	1 (2.6)
Sifiliz koenfeksiyonu	2 (5.3)***
Geçirilmiş Toksoplazma ensefaliti	1 (2.6)
Epilepsi	1 (2.6)
Vertigo	1 (2.6)
İkili tedaviye geçiş öncesi Antiretroviral protokolü	
Lamivudin(3TC)+Lopinavir(LPV)/ritonavir(r)+ Raltegravir (RAL)	1 (2.6)
3TC+Darunavir (DRV)/r+RAL	2 (5.3)
Abakavir (ABC)/3TC+ Dolutegravir (DTG)	1 (2.6)
Zidovudin (ZDV)/3TC+RAL	1 (2.6)
DRV/r+DTG	1 (2.6)
LPV/r+RAL	2 (5.3)
TAF/FTC/c/EVG	6 (15.8)
(Tenofovir alafenamid/Emtricitabin/kobisistat/Elvitegravir)	
Tenofovir disoproksil fumarat(TDF)/FTC+DTG	21 (55.2)
TDF/FTC+Efavirenz (EFV)	1 (2.6)
ZDV/3TC+DTG	1 (2.6)
ZDV/3TC+LPV/r	1 (2.6)
Takip süresi (ay)	54.0 (60.0)
İkili tedavi öncesi kaç aydır suprese olduğu	19.0 (42.6)

Altı HYB’de ikili tedaviye geçiş öncesi HIV RNA> 50 kopya/mL idi. Bunlardan ikisinde HIV RNA 1242 ve 1546 kopya/mL; üçünde 215, 433 ve 920 kopya/mL; birinde ise 85 kopya/mL idi. Viral yükü negatif olan HYB’ler incelendiğinde ikili tedaviye geçiş sırasında medyan olarak 19 aydır viral baskılı oldukları görüldü.

2015-2021 yılları arasında DTG/3TC başlanan 38 HYB’den 24’ü (%63.1) 2024 yılı sonu itibariyle ikili tedaviye devam etmekteydi. Devam etmediği anlaşılan 14 HYB’in 7’sinin(%18.4) ex olduğu izlendi. Yaşayan fakat ikili tedaviye devam etmediği izlenen altı HYB’in ikisinde yan etki gelişmesi, ikisinde tek tablet kullanma talebi, birinde düşük düzey viremi, birinde ise ilaç kullanımında uyumsuzluk nedeniyle mevcut ikili tedavi kesilerek ART değişikliği yapıldı. Bir HYB başka şehre taşınmış ve merkez değiştirmiştir.

Virolojik başarısızlık hiçbir HYB’de izlenmedi. HIV direnç testi 38 HYB’in 21’inde tanı anında yapılmıştı, 18’inde NRTI mutasyonu bulunmamaktaydı, NRTI mutasyonu olan üç HYB’den birinde K65R, M41L, K70T, birinde K65R, K70S ve birinde de M41L mutasyonu mevcuttu.

Dokuz HYB’de viral blips izlendi. Bir HYB’de düşük düzey viremi izlendi. İkili tedaviye geçiş sırasında tüm HYB’lerde CD4+T lenfosit sayısının 200 hücre/mm³’ün üzerinde olduğu izlendi. İkili tedavinin başlangıcında CD4+T lenfosit medyan sayısı 589 hücre/mm³ iken 96. ayda bu sayı 883 olarak tespit edildi (Şekil 1). İkili tedaviye geçiş ile CD4+T lenfosit sayısının artışında 24, 72, 84 ve 96. ayda başlangıca göre anlamlı fark vardı [Birinci ay (p=0.501), 12.ay (p=0.122), 24. ay (p=0.001), 36.ay (p=0.079), 48.ay (p=0.079), 60.ay (p=0.064), 72.ay (p=0.041), 84.ay (p=0.013), 96.ay (p=0.018)].



Şekil 1. İkili tedavi değişikliği sonrası aylara göre CD4+T lenfosit sayısı

İkili tedaviye geçiş sonrası bakılan ilk kreatinin değerinde önceki değere göre istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlendi (p=0.031) (Tablo 2). Kan lipid

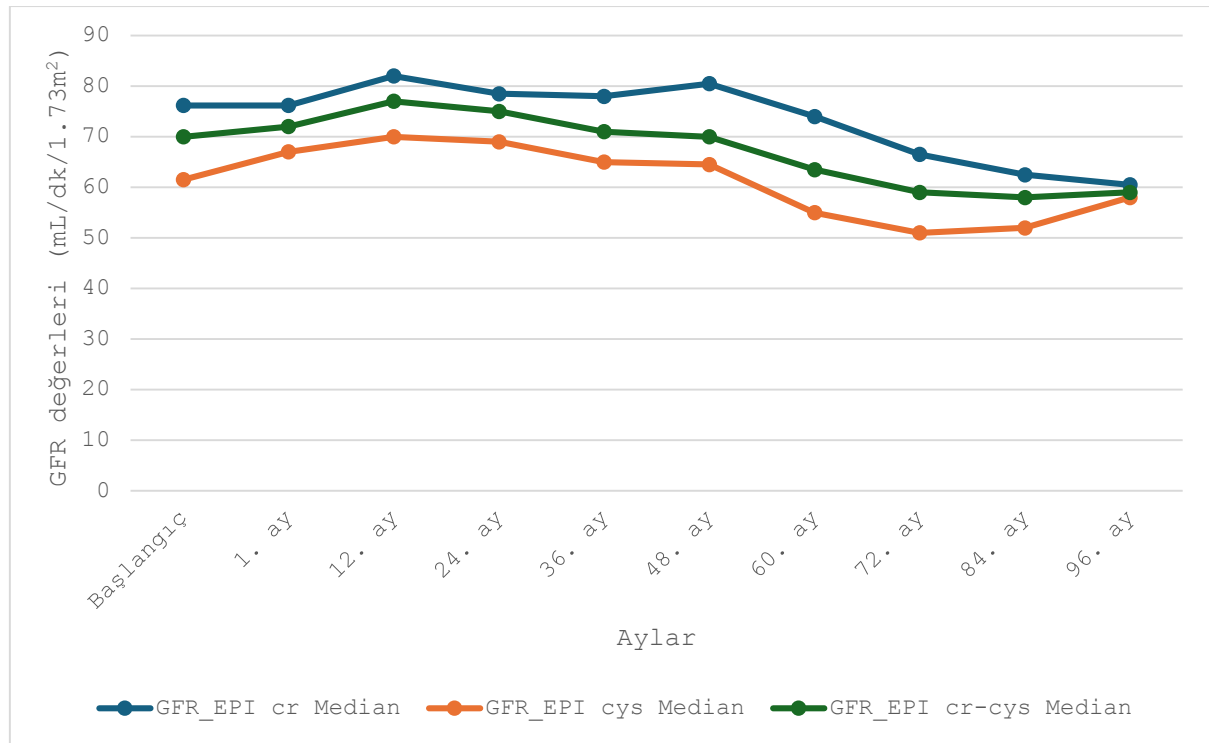
parametrelerine bakıldığında LDL kolesterol değerinde ikili tedaviye geçiş sonrası birinci ayda anlamlı düşüş izlendi (p=0.003) (Tablo 2).

Tablo 2. Tedavi değişikliği öncesi ve sonraki ilk laboratuvar parametrelerinin değerlendirilmesi

Laboratuvar parametreleri	Medyan (IQR)	P değeri
Değişiklik öncesi kreatinin (mg/dL)	1.2 (0.4)	0.031
Değişiklik sonrası kreatinin (mg/dL)	1.1 (0.4)	
Değişiklik öncesi total kolesterol (mg/dL)	191.0 (78.0)	0.065
Değişiklik sonrası total kolesterol (mg/dL)	177.0 (63.0)	
Değişiklik öncesi LDL(mg/dL)	123.5 (65)	0.003
Değişiklik sonrası LDL(mg/dL)	103.0 (55)	
Değişiklik öncesi HDL(mg/dL)	40.5 (13.0)	0.372
Değişiklik sonrası HDL(mg/dL)	40.0 (7.6)	
Değişiklik öncesi TG(mg/dL)	165.5 (103.3)	0.098
Değişiklik sonrası TG(mg/dL)	143.0 (121.1)	
Değişiklik öncesi ALT(U/L)	29.0 (21.0)	0.431
Değişiklik sonrası ALT (U/L)	27.0 (14.0)	

GFR değerlerinin sistatin C (cysC) ve kreatinine (cre) göre ayrı ayrı hesaplandığında istatistiksel olarak korelasyon olduğu tespit edildi. İkili tedaviye

geçiş öncesi GFRcre-cysC ortalaması medyanı 70 iken 96. ay 59'a düştüğü izlendi fakat 12. ayda başlangıca göre daha yüksek olduğu izlendi (Şekil 2).

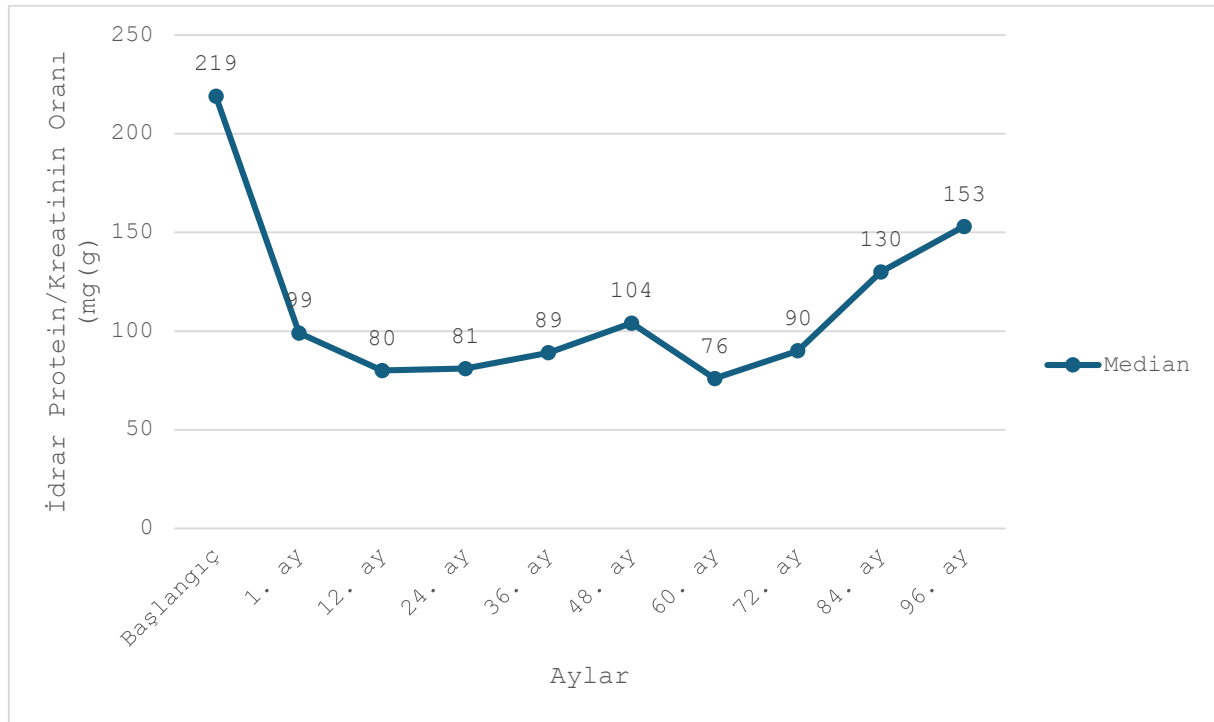
**Şekil 2.** Aylara göre glomerüler filtrasyon hızı (GFR) seyri (Cr: kreatinin, cys-C: Sistatin C)

Düşük molekül ağırlıklı proteinüriyi yansıtan protein/kreatinin oranının (PCR) tedaviye geçiş öncesinde normalin üzerinde olup 219 mg/g olduğu, ikili tedaviye geçiş ile giderek azaldığı izlendi (Şekil 3). Bu farkın birinci ayda istatistiksel anlamlı olduğu ($p=0.034$), diğer aylardaki farkın ise anlamlı olmadığı izlendi [12.ay ($p=0.123$), 24. ay ($p=0.050$), 36.ay ($p=0.091$), 48.ay ($p=0.362$), 60.ay ($p=0.686$), 72.ay ($p=0.225$), 84.ay ($p=0.989$), 96.ay ($p=0.655$)].

Otuz sekiz HYB'in beşinde (%13) yan etki görüldü. Yan etkiler; ALT yükselmesi,

uykusuzluk, miyalji, konstipasyon ve terleme olarak kaydedildi. Uykusuzluk ve miyalji yaşayan iki HYB'de (%5.3) yan etkinin şiddeti nedeniyle ikili tedavi kesildi.

Hepatit C virüsü ile ko-enfekte olan bir HYB'de ikili tedavinin birinci yılı sonunda direkt etkili antiviral tedavi (Ombitasvir+Paritaprevir/Ritonavir, Dasabuvir) ile HCV eradikasyonu sağlandı. HBV ile ko-enfekte olan ve entekavir tedavisi almakta olan üç HYB'de 6-12 aylık takiplerde HBV DNA negatif izlendi.



Şekil 3. Aylara göre idrar protein/kreatinin oranı (PCR) seyri

Tartışma

Bu retrospektif çalışmada, DTG/3TC ikili tedavisine geçilen HIV ile yaşayan bireylerde uzun dönem virolojik baskılanmanın sürdüğü, renal ve metabolik parametrelerde iyileşme izlendiği ve özellikle nefrotoksisite nedeniyle tedavi değişikliği yapılan olgularda bu rejimin etkili ve böbrek dostu bir seçenek olarak öne çıktığı düşünülebilir. DTG/3TC ikili tedavisine geçiş ile ilgili klinik çalışmalar ve gerçek yaşam verisi çalışmaları mevcut olup ülkemizden de İstanbul Anadolu yakasından 63 hastalık bir çalışma mevcuttur.^{11,14-14}

Çalışmamızda yer alan HYB'lerin medyan yaşı 51.5 olup İtalya çalışmasında 52, Türkiye'den yapılan çalışmada 42 ve İspanya çalışmasında 47 olup benzer aralıkta idi. Çalışmamızda HIV tanı süresi 35.5 ay olup 5-11 yıl aralığındaki diğer çalışmalara göre daha düşüktü.¹⁴⁻¹⁶

Cinsel yönelim olarak erkeklerle seks yapan erkek (MSM) olan HYB'lerin oranı İtalya çalışmasında %72, İspanya çalışmasında %70, Türkiye'den yapılan çalışmada %51.61 iken bizim çalışmamızda %74 idi.¹⁴⁻¹⁶

Bizim çalışmamızda üç (%7.9) HBV ve bir (%2.6) HCV ile ko-enfekte HYB bulunurken İtalya çalışmasında bulunmamakta, Türkiye’den yapılan diğer çalışmada bir (%1.6) HBV ko-enfeksiyonu, İspanya çalışmasında ise %15 oranında HCV ko-enfeksiyonunun söz konusu olduğu görülmekte idi.

İkili tedaviye geçiş gerekçelerine bakıldığında potansiyel renal toksisitenin önlenmesi %44.7 oranıyla çalışmamızda başta gelen sebep olurken, potansiyel kardiyovasküler toksisitenin önlenmesi %23.6 oranında ikinci en sık sebep oldu ve bu nedenle tedavi geçişi yapılan tüm HYB’lerin hiperlipidemisinin olduğu ve geçiş öncesinde protez inhibitörü, abakavir veya tenofovir alafenamidli (TAF) rejim kullanmakta oldukları izlendi. Bu iki sebeple ikili tedavi değişikliği yapılanların sayısı çalışmamıza özgü olarak diğer çalışmalara göre daha yüksekti. Diğer çalışmalarda, HIV direnç mutasyonunun olmaması ve viral baskılama mevcut iken geçiş yapıldığı gözlenmiştir.^{11,14-15} Çalışmamızda ikili tedaviye geçiş sonrası takip süresine bakıldığında medyan 54 ay ile 64 ay olan İtalya çalışmasına yakın, 10 ay ve 12 ay olan Türkiye ve İspanya çalışmasından daha yüksek bir takip süresi söz konusu idi. Takip süresi boyunca İtalya ve Türkiye çalışmasına benzer şekilde virolojik başarısızlık izlenmedi. İspanya çalışmasında da 12. ay viral baskılanma oranı %98 idi.¹⁴⁻¹⁶

İtalya çalışmasında yer alan HYB’ler ART altında en az 6 aydır viral yükü baskılanmış, HIV direnç mutasyonu ve HBV ko-enfeksiyonu olmayanlardan oluşurken, İspanya çalışmasında tedavi değişikliği öncesi %97 viral baskılanma olduğu görülmektedir.¹⁵⁻¹⁶ Bizim çalışmamızda farklı olarak viral yükü baskılanmış olmayan altı HYB, NRTI direnci olan üç HYB ve HBV ko-enfeksiyonu olan üç HYB mevcut idi. Tedavi uyumu iyi olan bu bireylerin hiçbirinde virolojik başarısızlık izlenmedi.

İspanya çalışmasında %10 oranında görülen M184V/I mutasyonu olan HYB’lerde viral baskılama %82 oranında elde edilmiş olup, İtalya çalışmasında M184V ve K65R taşıyan bireyde blips izlenmiş, başka bir İtalyan çalışmasında M184V mutasyonu

taşımanın virolojik başarısızlıkta rol oynamadığı fakat tedavi değişikliği öncesi yeterli süre viral baskılanma olmayanlarda başarısızlık için artmış riskin söz konusu olabileceği saptanmıştır.^{5,16-17}

Bizim çalışmamızda mutasyon bakılmış olan hiçbir HYB’de M184V mutasyonu yoktu fakat tedavi değişikliğine gidilirken viral yükü baskılanmamış olan altı HYB’in hiçbirinde virolojik başarısızlık izlenmedi. Çalışmamızda bir HYB K65R, M41L, K70T, diğeri K65R, K70S ve üçüncüsü M41L mutasyonuna sahip olmalarına rağmen viral başarısızlık ya da blips izlenmedi. Bu HYB’lerde viral baskılanma varken ikili tedavi değişikliğine gidilmesinin virolojik başarısızlık yaşanmamasında rol oynamış olabileceği düşünüldü. İkili tedaviye geçişten önceki viral baskılanma medyan süresi de diğer çalışmalara göre daha kısa olmak üzere 19 ay olarak kaydedildi.

Çalışmamızda blips görülme oranı 9 HYB’de (%23.68) olmak üzere diğer çalışmalara göre daha yüksek düzeydeydi. Viral blips izlenenlerin, dördünde tanı anında HIV direnç testinin yapılmış olduğu ve hiçbirinde NRTI mutasyonu izlenmemiş olduğu gözlemlendi. Blips tespit edilen HYB’lerden üçünde ikili tedavi kesildi, kesilme sebepleri incelendiğinde; birinin ex olduğu, birinde ilaç uyumsuzluğu (lamivudini iki tablet yerine bir tablet alma) olduğu, birinde tedavi basitleştirme talebi nedeniyle başka bir ART’ye geçildiği tespit edildi. İtalya, İspanya ve Fransa’dan 712 HYB’de yapılan bir çalışmada viral blips görülen bireylerin %7’sinde K65R mutasyonu olduğu görülmüş olup bizim çalışmamızda bu mutasyona sahip 2 birey mevcuttu fakat blips izlenmemiştir.¹⁸

Bir HYB’de düşük düzey viremi izlendi, bu bireyde tanı anında HIV direnç test sonucu bilinmemekteydi, ikili tedavinin üçüncü yılında bu sebeple ART değişikliğine gidildi ve sonrasında viral baskılanma sağlandı. İkili tedaviye geçişlerde direnç ve mutasyon bilgisinin önemli olduğu bilinmektedir. Bu bilgi mevcut olmadığında üç aktif ajanlı ART’nin daha üstün olabileceği çalışmamızdaki bu tek düşük düzey viremili HYB’den yola çıkarak söylenebilir.

Çalışmamızda CD4+ T lenfosit sayısına göre ikili tedaviye geçişten önceki ve geçişten sonraki 24. ay, 72. ay, 84. ay ve 96. ayda anlamlı fark vardı. Çalışmamıza benzer takip süresi olan İtalya çalışmasında da CD4+ T lenfosit değerinde anlamlı yükselme görülmüş olup yaklaşık bir senelik takip söz konusu olan Türkiye ve İspanya çalışmasında bu anlamlılığın yakalanmadığı görülmüştür.¹⁴⁻¹⁶ İmmünolojik yanıtın ikili tedavi ile iyi olduğu uzun süre takibin söz konusu olduğu çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı şekilde ortaya konulmuştur.

Çalışmamızda ikili tedavinin kesildiği 14 (%36.8) HYB oldu. Sebepler incelendiğinde ölüm 7 HYB'de (%18.4) görüldü ve kesilmede %50 ile en sık sebep oldu. İspanya, İtalya ve Türkiye çalışmasında kesme sebepleri arasında ölüm oranı sırasıyla %1.2 (10/854), %5 (11/218), %3 (2/63) idi.¹⁴⁻¹⁶ Ölüm sebepleri incelendiğinde çalışmamızda bir HYB'in akciğer kanseri, dördünün miyokard infarktüsü (MI), birinin son dönem böbrek hastalığı, ailesel Parkinson tanısı olduğu bilinen bir HYB'in de kayıtlardan tespit edilemeyen sebep nedeniyle ex olduğu anlaşıldı. Ölüm İtalya çalışmasında en çok malignite nedeniyle olurken bizim çalışmamızda MI nedeniyle oldu. Bu durumun ikili tedaviye geçiş sebeplerinden kaynaklanıyor olabileceği düşünüldü zira çalışmamızda aterosklerotik kalp hastalığı, HYB'lerin %31.6'sında ikili tedaviye geçiş öncesi mevcut idi. Bu durumun Türkiye çalışmasında gözlenmediği, İtalyan çalışmasında %12.3 oranında olduğu gözlenmiştir. Eşlik eden ek hastalıklara bakıldığında çalışmamızda diyabet ve hipertansiyonun diğer çalışmalara göre daha yüksek sıklıkla izlendiği de görüldü.¹⁴⁻¹⁶ Ölüm oranının çalışmamızda yüksek olmasının diğer sebeplerinin, takip süresinin uzun olması ve TAF'lı rejimlerin henüz Türkiye'de olmadığı dönemde özellikle eşlik eden kronik hastalıkları olan bir hasta grubunda ikili tedavi geçişlerinin yapılmış olması olabileceği düşünüldü.

Yan etki nedeniyle kesme oranının %6 ile en yüksek İspanya çalışmasında nöropsikiyatrik, gastrointestinal sistem toksisitesi ve kilo alımı nedeniyle kaydedildiği gözlemlendi, Türkiye ve İtalya çalışmasında yan etki nedeniyle kesimin

olmadığı, TANGO çalışmasında %3.5 izlendiği, çalışmamızda ise %5.2 olduğu tespit edildi. İzlem süresi arttıkça yan etki nedeniyle kesme oranında yükselme olması beklenmesine rağmen çalışmamızda takip süresi neredeyse İspanya çalışmasının 5 katı olmasına rağmen yan etki nedeniyle kesme oranımız düşük kaydedildi.^{11, 14-16}

İkili tedaviye geçişten hemen önceki GFR kreatinin değerine göre birinci ay ve 96. ayda anlamlı fark vardı. Çalışmamızda yüksek oranda TDF toksisitesinin neden olduğu proteinüri ve/veya fosfatüri nedeniyle tedavi değişikliği yapılmış olması özellikle birinci aydaki düşüşün yaşanmasına neden olmuş olabilir şeklinde düşünülmüştür. İkili tedaviye geçişten önceki GFR değerinde cysC değerine göre sonrasındaki aylarda anlamlı fark olmaması cysC değerinin inflamasyon, obezite gibi nedenlerle yüksek kaydedilmesi nedeniyle olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.¹⁹⁻²⁰ Rehberlerin de böbrek fonksiyonlarının takibinde önerdiği şekilde cys-cre GFR ortalama değerine göre bakıldığında 12. ayda anlamlı fark olduğu gözlenmiş olup (p=0.018), ikili tedavinin böbrek fonksiyonlarında anlamlı düzelmeye sebep olduğu yönünde düşündürmüştür.^{2,9}

Kreatinin kas kitlesinden ve kreatinin ekskresyonuna neden olan dolutegravir, rilpivirin, kobisistat gibi ilaçlardan etkilenmektedir.¹⁹ Çalışmamızda dolutegravir kullanılmasına rağmen HYB'lerde GFR kreatinin değeri GFRcysC değerinden daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızın yaş medyanına bakıldığında 51.5 yaş ile cysC değerlerinin inflamasyona neden olabilecek özellikle eşlik eden kardiyolojik hastalıkların ve obezitenin daha çok bulunduğu bir grup olması burada etkili olmuş olabilir.

Protein/kreatinin oranı (PCR)> 150mg/g olduğunda proksimal tubulopatiyi göstermekte olup düşük molekül ağırlıklı protein kaybına işaret etmektedir.² Proksimal tubulopati yapan ilaçların başında TDF gelmektedir. Çalışmamızda HYB'lerin 22'sinde (%57.89) tedavi değişikliği öncesinde TDF kullanımı mevcut olması ve tedavi değişikliği öncesi idrar PCR değerine göre birinci ayda anlamlı fark yakalanması ikili tedaviye geçiş ile proksimal

tubulopatinin düzelebildiğini düşündürmüştür.

İngiltere'den yapılan bir çalışmada TDF ve Non nükleozid reverse transkriptaz inhibitörü (NNRTI) rejiminden abakavir/lamivudin/dolutegravir (ABC/3TC/DTG)'e geçiş yapıldığında 96. haftada, bizim çalışmamızda olduğu gibi proteinürde azalma izlenmiştir fakat DTG'in kreatinin ekskresyonunu inhibe etmesi nedeniyle kreatininde artma gözlenmiştir.²¹⁻²²

Çalışmamızda pek çok HYB'de ikili tedaviye geçiş, TAF tek tablet rejimlerin Türkiye'ye girişinden önce yapılmış olup, TAF'lı rejimler osteoporoz ve renal toksisite önlenmesi amaçlı geçişlerde ikili tedaviye bir alternatif olabilmektedir ve hap sayısı olarak da DTG/3TC ikili tedavisinin Türkiye'de tek tablet rejiminin bulunmaması nedeniyle daha avantajlı olabileceği düşünülebilir. Üç hap şeklinde kullanılması gereken DTG/3TC'nin hasta uyumunu az da olsa etkilediği izlenmiştir zira kesilme nedenlerinden ikisi HYB'lerin tek tablet isteği olmuştur.¹²

Çalışmamızda NRTI mutasyonu olan HYB'lerde ve ayrıca ikili tedaviye geçiş öncesi viral baskılama sağlanmamış HYB'lerde virolojik başarısızlık gözlenmemiş olması mevcut literatüre katkı yapan dikkat çekici bulgular olarak değerlendirildi.

Çalışmaya alınan HYB sayısı az olmakla birlikte tedavi uyumu iyi olan bireylerde gösterilmiş NRTI direncine rağmen viral baskılamanın uzun süre (tedavinin dokuzuncu yılında dahi) sağlanabildiği görülmüştür. HBV ko-enfeksiyonu söz konusu ise entekavir tedavisi eklenerek hem HBV hem HIV enfeksiyonuna yönelik etkin viral baskılamanın sağlanabildiği görülmüştür.

Çalışmanın sınırlılıkları: Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Öncelikle, çalışma retrospektif tasarıma sahip olup, veriler geriye dönük olarak dosya kayıtlarından elde edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hasta sayısının sınırlı olması istatistiksel gücü azaltmıştır. Ayrıca, çalışmanın tek merkezde yürütülmesi sonuçların genellenebilirliğini

sınırlamaktadır. İkili tedaviye geçiş kararları bireysel klinik değerlendirmelere dayanmakta olup, prospektif ve standartlaştırılmış bir protokol çerçevesinde yapılmamıştır. Gelecekte yapılacak çalışmaların prospektif tasarımlı olması, veri toplamada standardizasyonu ve kayıt eksikliklerini azaltarak daha güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır. Daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip, çok merkezli çalışmalar yapılması, sonuçların farklı hasta gruplarına ve coğrafi bölgelere genellenebilirliğini artıracaktır.

Yazar katkıları: DYÇ: Planlama, veri toplama, yazım, son gözden geçirme; FBMD: Veri analizi, yazım revizyonu.

Mali destek: Bu çalışmada herhangi bir kişi ve kurumdan mali ve maddi destek alınmamıştır.

Çıkar çatışması: Bu çalışmada herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır

Teşekkür: Marmara Üniversitesi Pendik Eğitim ve Araştırma Hastanesi bünyesinde HIV ile yaşayan bireylerin takibinde gösterdikleri yol göstericilik nedeniyle Marmara Üniversitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Uluhan Sili'ye ve emekli öğretim üyesi Prof. Dr. Volkan Korten'e teşekkür ederiz.

Kaynaklar

1. Erdinc FS, Dokuzoguz B, Unal S, et al. Temporal Trends in the Epidemiology of HIV in Turkey. *Curr HIV Res.* 2020;18(4):258-266.
2. European AIDS Clinical Society. <https://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/> Ekim 2023'te basıldı. 6 Şubat 2025'te erişildi.
3. European AIDS Clinical Society (EACS). EACS Guidelines for the Management of People Living with HIV (PLWH) in Europe. Version 10.1. Published 2020. 25 Nisan 2025'te erişildi. https://www.eacsociety.org/files/guidelines-10.1_5.pdf
4. Rossetti B, Montagnani F, De Luca A. Current and emerging two-drug approaches for HIV-1 therapy in ART-naïve and ART-experienced, virologically suppressed patients. *Expert Opin Pharmacother.* 2018;19(7):713-738.
5. Ciccullo A, Borghi V, Giacomelli A, et al. Five Years With Dolutegravir Plus Lamivudine as a

- Switch Strategy: Much More Than a Positive Finding. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2021;88(3):234-237.
6. Baldin, G., Ciccullo, A., Rusconi, S., Capetti, A., Sterrantino, G., Colafigli, M., et al. Long-term data on the efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir as a switch strategy in a multi-centre cohort of HIV-1-infected, virologically suppressed patients. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;54(6):728-734.
 7. Borghetti A, Lombardi F, Gagliardini R, Baldin G, Ciccullo A, Moschese D, et al. Efficacy and tolerability of lamivudine plus dolutegravir compared with lamivudine plus boosted PIs in HIV-1 positive individuals with virologic suppression: a retrospective study from the clinical practice. *BMC Infect Dis*. 2019;19:1-9.
 8. Hidalgo-Tenorio C, Cortés LL, Gutiérrez A, Santos J, Omar M, Gálvez C, et al. DOLAMA study: effectiveness, safety and pharmacoeconomic analysis of dual therapy with dolutegravir and lamivudine in virologically suppressed HIV-1 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(32):e16813.
 9. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV. Department of Health and Human Services. Year. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/adult-and-adolescent-arv>. 12 Eylül 2024'te basıldı. 6 Şubat 2025'te erişildi.
 10. Cossarizza A, Cozzi-Lepri A, Mattioli M, et al. Evaluating immunological and inflammatory changes of treatment-experienced people living with HIV switching from first-line triple cART regimens to DTG/3TC vs. B/F/TAF: the DEBATE trial. *Front Immunol*. 2023;14:1279390. Published 2023 Oct 16.
 11. van Wyk J, Ajana F, Bisshop F, et al. Efficacy and Safety of Switching to Dolutegravir/Lamivudine Fixed-Dose 2-Drug Regimen vs Continuing a Tenofovir Alafenamide-Based 3- or 4-Drug Regimen for Maintenance of Virologic Suppression in Adults Living With Human Immunodeficiency Virus Type 1: Phase 3, Randomized, Noninferiority TANGO Study. *Clin Infect Dis*. 2020;71(8):1920-1929.
 12. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu. <https://titck.gov.tr/kubkt>. 11.02.2025'te erişildi.
 13. Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, et al. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race. *N Engl J Med*. 2021;385:1737-1749.
 14. Ergen P, Bektas B, Aydın Ö, et al. Evaluation of treatment efficacy after switching to dolutegravir-lamivudine dual therapy in people living with HIV. *Afr Health Sci*. 2022;22(3):426-435.
 15. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, Digaetano M, Cervo A, Valenti D, et al. Long-term outcome of lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis*. 2022;22(1):782.
 16. Martínez-Serra A, De Lazzari E, Berrocal L, Foncillas A, De La Mora L, Inciarte A, et al. Clinical use and effectiveness of dolutegravir and lamivudine: a long-term, real-world, retrospective study. *J Antimicrob Chemother*. 2023;78(8):1955-1962.
 17. Maggiolo F, Gulminetti R, Pagnucco L, Digaetano M, Benatti S, Valenti D, et al. Lamivudine/dolutegravir dual therapy in HIV-infected, virologically suppressed patients. *BMC Infect Dis*. 2017;17:1-7.
 18. Santoro MM, Armenia D, Teyssou E, Santos JR, Charpentier C, Lambert-Niclot S, et al. Virological efficacy of switch to DTG plus 3TC in a retrospective observational cohort of suppressed HIV-1 patients with or without past M184V: the LAMRES study. *J Glob Antimicrob Resist*. 2022;31:52-62.
 19. Çağlayık DY, Arıkan H, Çeçen S. HIV ile enfekte olan obez bireylerde Sistatin- C. *Türk Hij Den Biyol Derg*. December 2019;76(4):461-468.
 20. Cecen S, Caglayik DY, Ilgin C. Use of HCRP and Cystatin-c as Inflammation Markers in the Follow-up of Kidney Functions in Obesity. *Acta Physiologica*. February 2022;234:51
 21. Brunet L, Wyatt C, Hsu R, Mounzer K, Fusco J, Fusco G. Assessing bias introduced in estimated glomerular filtration rate by the inhibition of creatinine tubular secretion from common antiretrovirals. *Antivir Ther*. 2020;25(5):287-292.
 22. Campbell L, Ibrahim F, Barbini B, Samarawickrama A, Orkin C, Fox J, et al. Bone mineral density, kidney function and participant-reported outcome measures in women who switch from tenofovir disoproxil emtricitabine and a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor to abacavir, lamivudine and dolutegravir. *HIV Med*. 2022;23(4):362-370.