

Cập nhật Hội CROI và AIDS 2024: *Những nghiên cứu chính*

Bs. Võ Thị Tuyết Nhung
Tổ chức BIDMC/HAIVN

Nội dung

- Các thuốc ARV tác dụng kéo dài
- Các thuốc ARV uống hiện nay
- Bệnh đồng diễn và đồng nhiễm
- Các phương pháp điều trị HIV tiềm năng trong tương lai
- Phác đồ 2 thuốc
- Chữa khỏi HIV: ca thứ 7

Thuốc ARV tác dụng kéo dài hiện nay *(Current Long-Acting ART)*

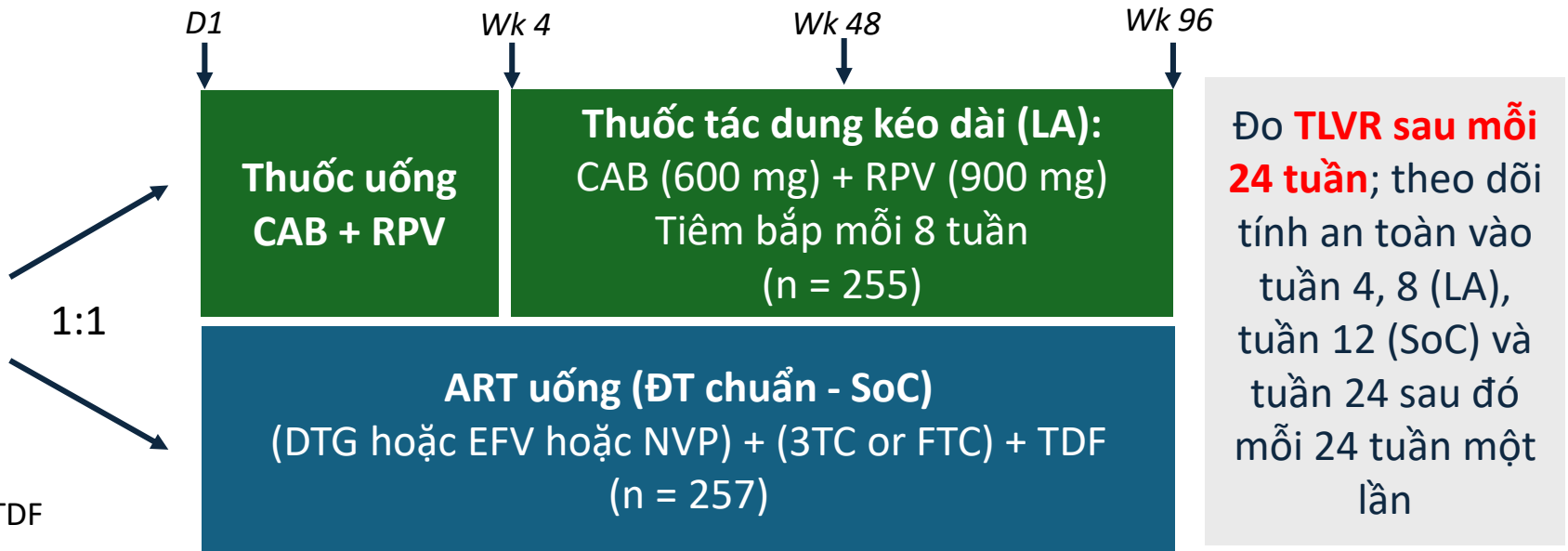
Các thuốc ARV tác dụng kéo dài hiện nay (theo FDA)

- **APRETUDE** (cabotegravir) là chất ức chế tích hợp (INSTI) → chỉ định điều trị dự phòng phơi nhiễm trước (PrEP) cho người lớn và thanh thiếu niên có nguy cơ nặng ít nhất 35 kg nhằm giảm nguy cơ nhiễm HIV qua đường tình dục.
- **CABENUVA**, gồm 2 loại thuốc của **cabotegravir**, ức chế tích hợp, và **rilpivirine**, NNRTI → chỉ định điều trị HIV ở người lớn có TLVR < 50 bs/mL), đang dùng phác đồ ARV ổn định, không có tiền sử điều trị thất bại và không có tình trạng kháng cabotegravir hoặc rilpivirine.
- **SUNLENCA**, ức chế capsid, kết hợp với thuốc khác → chỉ định để điều trị HIV ở người lớn đã điều trị ARV nhiều lần, kháng nhiều loại thuốc, không đáp ứng với phác đồ kháng ARV hiện tại do tình trạng kháng thuốc, không dung nạp hoặc do cân nhắc về tính an toàn

1. Nghiên cứu CARES: LA CAB + RPV ở Cận Sahara châu Phi áp dụng cách tiếp cận Y tế công cộng

- Nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhóm so sánh, nhãn mở, không thua kém, giai đoạn IIIb, không làm XN kháng thuốc (mặc dù có bảo quản tế bào PBMCs)

**Người lớn ≥ 18 tuổi; điều trị ARV uống ổn định*;
RNA HIV-1 < 50 bản sao/mL
vào $\geq 4-12$ tháng trước và
lúc sàng lọc; không có tiền sử thất bại điều trị; không nhiễm HBV (N = 512)**

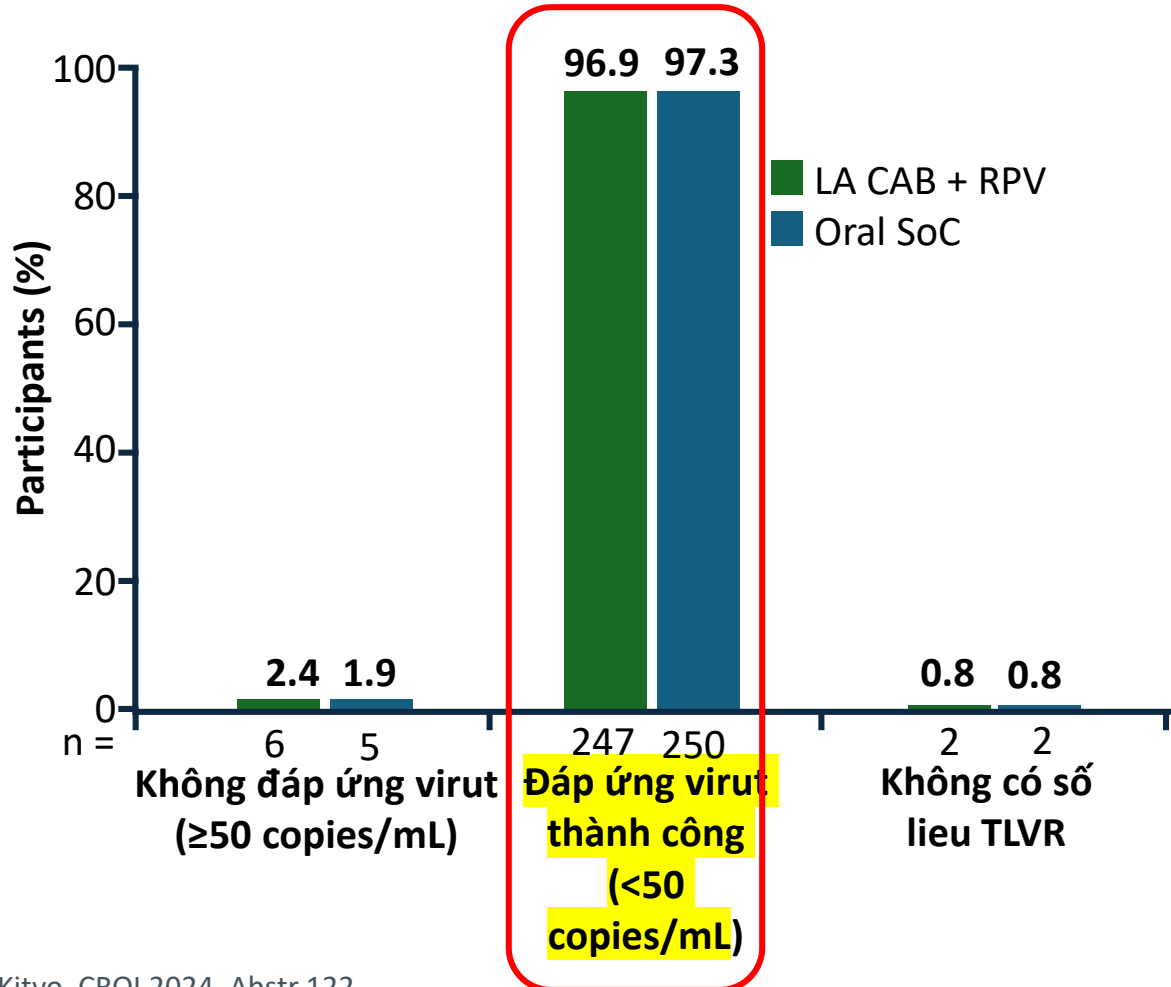


*(DTG or EFV or NVP) + (3TC or FTC) + TDF

- **Kết thúc điểm chính:** tỷ lệ VL < 50 bản sao/mL tuần 24 theo thuật toán nhanh của FDA (biên độ không thua kém là 10%) trong quần thể ITT, phân tích độ nhạy trong quần thể theo đề cương
- **Các tiêu chí phụ bao gồm:** tỷ lệ có TLVR ≥ 50 bản sao/mL (biên độ không thua kém là 4%), TB virus, độ an toàn và khả năng dung nạp, sự hài lòng trong điều trị

1. CARES: Hiệu quả điều trị

Kết quả TLVR tuần 48



- **96% tiêm đúng giờ** trong số 1758 mũi
- **82,7%** người tham gia được **tiêm đủ liều**
- **1 thất bại virus** trên nhánh LA CAB + RPV
 - Thứ typ1 A1
 - Không có kháng thuốc ban đầu; Kháng RPV cao và kháng CAB trung bình khi thất bại điều trị

1. CARES: An toàn, dung nạp và sự hài lòng

≥1 TDP, n (%)	LA CAB + RPV (n = 255)	ART uống (n = 257)
TDP độ ≥3	24 (9.4)	10 (3.9)
▪ Liên quan điều trị	3 (1.2)	2 (0.8)
TDP Nghiêm trọng	3 (1.2)	5 (1.9)
Bất kỳ TDP (độ 1-4)		
▪ Ngoại trừ phản ứng tiêm tại chỗ	220 (86.3)	161 (62.6)
▪ Ngưng điều trị	181 (71.0)	161 (62.6)
	1 (0.4)	3 (1.2)

- Phản ứng vị trí tiêm với LA CAB + RPV
 - Grade 1: 161 (63.1%)
 - Grade 2: 26 (10.2%)
 - Grade 3: 1 (0.4%)
- 1 phản ứng vị trí tiêm dẫn đến ngưng điều trị

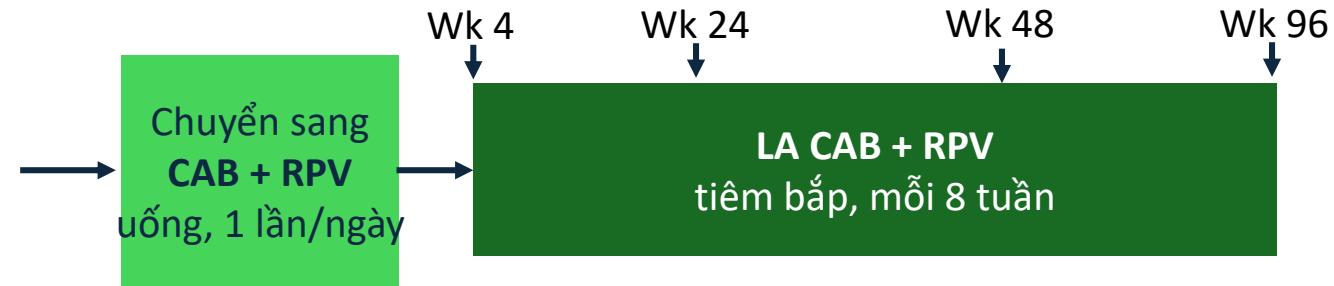
HIVTSQ Score ± SD	LA CAB + RPV (n = 253)	Oral ART (SoC) (n = 255)	Adjusted Mean Difference (95% CI)	P Value
Ban đầu (HIVTSQs)	53.6 ± 10.5	52.0 ± 12.5	--	--
Thay đổi tuần 48 (HIVTSQc)	28.0 ± 0.65	17.6 ± 0.64	10.4 (8.7-12.2)	<.001

- Vào tuần thứ 48, điểm hài lòng điều trị tăng lên ở những bệnh nhân chuyển sang LA CAB + RPV so với những bệnh nhân tiếp tục uống thuốc (điều trị chuẩn)

2. IMPAACT 2017/MOCHA: Chuyển sang LA CAB + RPV ở trẻ vị thành niên

- Nghiên cứu giai đoạn I/II không so sánh, nhãn mở, đa trung tâm
 - Bằng chứng từ **nhóm 1**—thanh thiếu niên vẫn giữ nguyên phác đồ ART ban đầu —đã thông báo về việc chấp thuận chuyển sang LA CAB + RPV ở thanh thiếu niên sống chung với HIV
 - Nhóm 2 được đưa vào ĐT tại 18 địa điểm toàn cầu bao gồm Hoa Kỳ, Uganda, Botswana, Nam Phi, Thái Lan

Nhóm 2: trẻ VTN từ ≥12 đến <18 tuổi sống với HIV có TLVR ức chế; cân nặng ≥35kg (N = 144*)



*n = 44 được tham gia từ NC nhóm 1.

- **Kết quả chính:** **tính an toàn** (biến cố bất lợi/TDP, tử vong) đến Tuần 24
- **Kết quả phụ:** nồng độ RNA HIV-1 trong huyết tương, số người tham gia bị thất bại vi-rút và có các biến cố bất lợi đến Tuần 48

2. IMPAACT 2017/MOCHA: Thông tin cơ bản, tính hiệu quả và an toàn

Thông tin cơ bản	Nhóm 2 (N = 144)
Tuổi trung vị, năm (biến thiên)	15 (12-17)
Phái nữ, %	51
Da đen, %	74
Nhiễm HIV từ mẹ, %	92
Trung vị BMI, kg/m ² (range)	19.5 (16-34)
Trung vị cân nặng, kg (range)	48 (35-101)

- **Hiệu quả:** Duy trì TLVR <50 c/mL là **96.5%** vào tuần 24
- Trong phân tích dược động học, nồng độ CAB và RPV **tương đương** với kết quả đã được báo cáo trước đây ở người lớn

Tính an toàn	Cohort 2 (N = 144)
Đã tiêm ≥1 mũi, n	142 (98.6)
Hoàn thành tái khám tuần 24, n	141
Phản ứng vị trí tiêm, n/N (%)	49/142 (35)
▪ Hết ≤7 ngày, %	86
▪ Áp xe vị trí tiêm độ 3,* n	1
▪ Áp xe vị trí tiêm và đau độ 3,* n	1
Áp xe không ở vị trí tiêm độ ≥3, n/N (%)	16/144 (11)
▪ Tăng creatine phosphokinase, n	6
▪ HA tâm thu, n	3
▪ Các tác dụng phụ khác, n	7

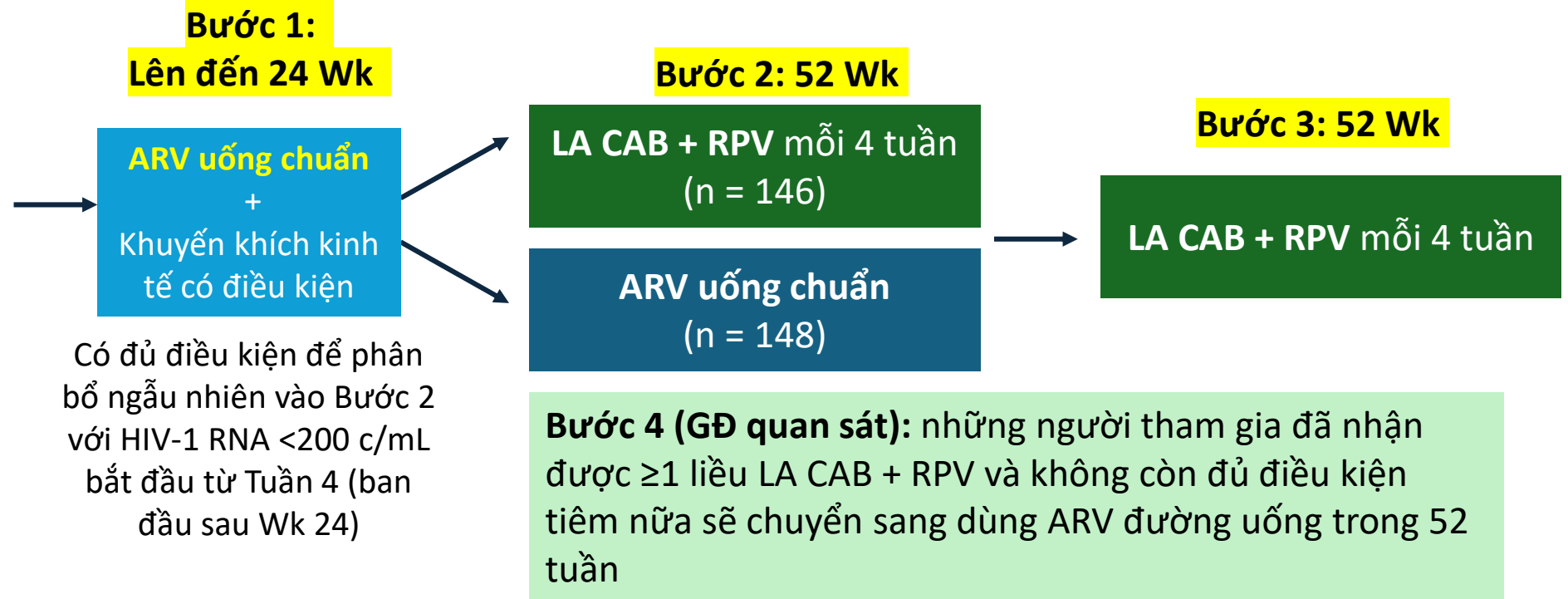
*Vẫn tiếp tục tham gia nghiên cứu.

- Không có cá nào ngừng thuốc vĩnh viễn do TDP
- 1 ca có thai và sinh con đủ tháng

3. ACTG A5359 LATITUDE: Thiết kế nghiên cứu

- Thử nghiệm giai đoạn III, ngẫu nhiên, nhãn mở, tiền cứu (**nhóm BN TBĐT**)

BN nhiễm HIV có **đáp ứng virus kém sau ≥6 tháng điều trị ARV** hoặc **mất theo dõi ≥6 tháng do không tuân thủ**, không VGB, không có đột biến UCTH hoặc RPV trong tiền sử hoặc qua sàng lọc (N = 434)



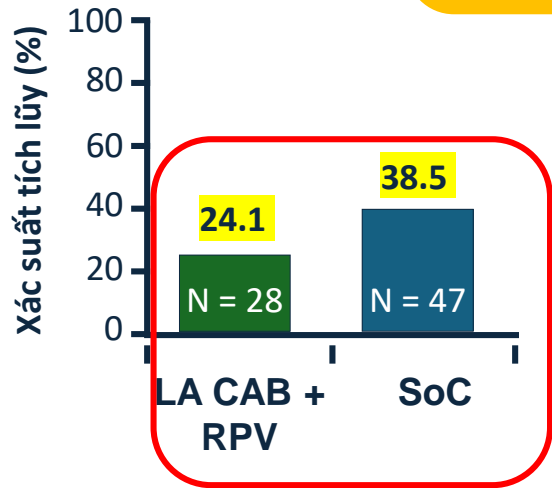
- Kết thúc điểm chính:** thất bại phác đồ điều trị được xác định là thất bại vi-rút sớm nhất hoặc ngừng điều trị trong bước 2
- Kết thúc điểm phụ:** **thất bại vi-rút**, thất bại điều trị, ngừng điều trị vĩnh viễn

3. ACTG A5359 LATITUDE: Kết quả hiệu quả điều trị

Kết quả chính

Thất bại phác

Difference -14.5%
Nominal 95% CI (-29.8% to 1.0%)

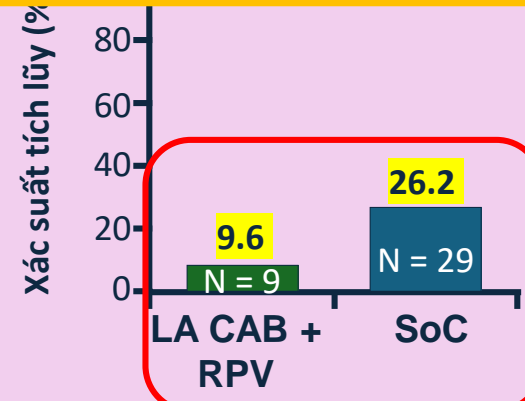
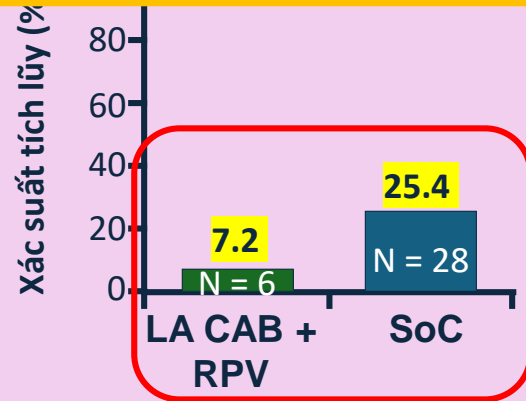


Kết quả phụ

Thất bại virus

Thất bại điều trị

DSMB dừng nghiên cứu sớm do hiệu quả vượt trội của LA CAB + RPV ở kết thúc điểm phụ

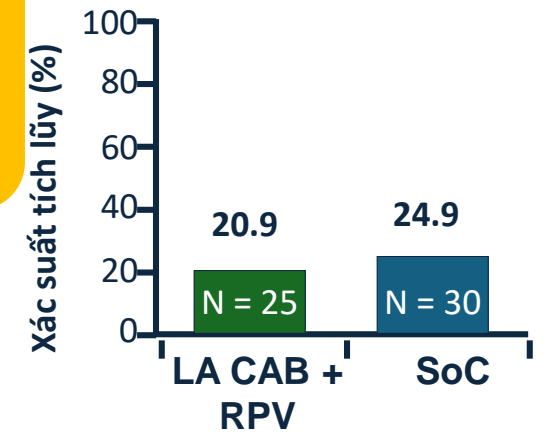


1 thất bại virus thêm sau Tuần 24 được đưa vào kết thúc điểm cuối phụ, nhưng không phải là kết thúc điểm cuối chính

Ngừng điều trị vĩnh viễn

Khác biệt -4.1%

Giá trị 98.75% CI (-18.0% to 9.8%)



- An toàn trên LA CAB + RPV
 - ≥ 1 PU vị trí tiêm: 77 (57%)
 - PU vị trí tiêm độ 3/4: 3 (2,2%)
- Thời điểm tiêm LA CAB + RPV
 - Đúng giờ: 1092 (93%)
 - Quên liều: 36 (3%)

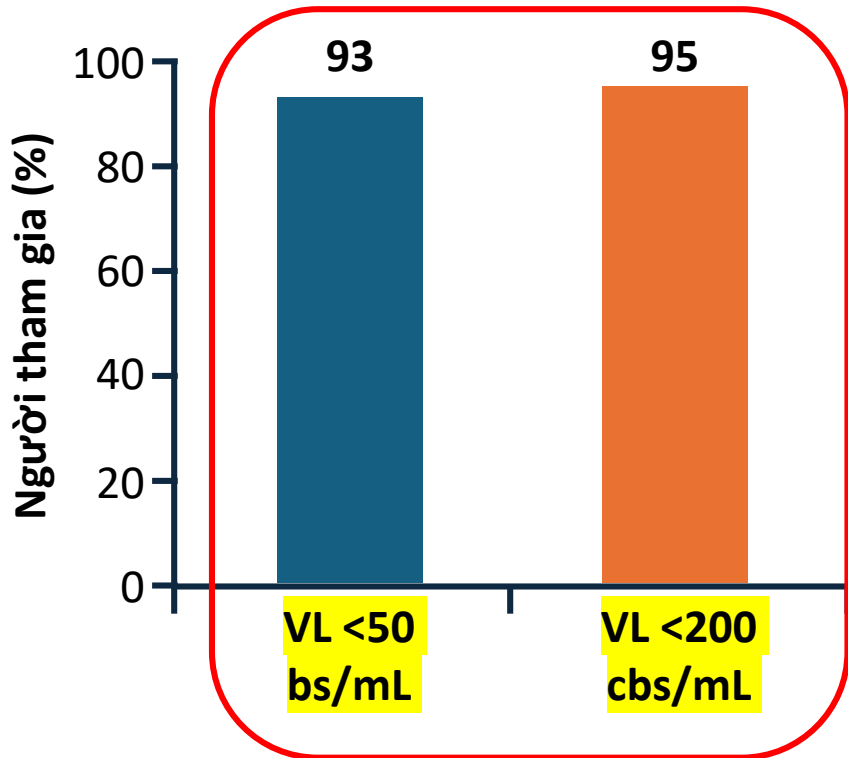
4. LA CAB + RPV ở BN không ức chế virút ban đầu tại Phòng khám 86 của San Francisco, Hoa Kỳ

- Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, BN HIV không kháng CAB hoặc RPV đã được điều trị bằng LA CAB/RPV tại Khoa 86, một phòng khám HIV công cộng (N = 286)
 - RNA HIV-1 ban đầu ≥ 50 bản sao/mL (n = 101)
 - RNA HIV-1 ban đầu ≥ 50 bản sao/mL sau ≥ 56 tuần điều trị trước ngày 5 tháng 12 năm 2022 (n = 59)
- Tất cả những người tham gia không ức chế virút đều được điều trị bằng LA CAB + RPV theo phác đồ của phòng khám
 - Tùy chọn dùng liều mỗi 8 tuần sau 3-6 tháng ức chế vi-rút
- **Kết quả chính:** ức chế virút HIV (< 50 bản sao/mL) và duy trì LA CAB + RPV bằng cách sử dụng TLVR gần nhất với 48 ± 8 tuần

4. LA CAB + RPV ở BN không ức chế virút ban đầu: Kết quả 48 tuần

- 81% (48/59) vẫn còn ĐT LA CAB + RPV với VL <50 copies/mL vào tuần 48

Ức chế vi-rút trên LA CAB + RPV + ART thay thế tại tuần 48 (n = 59)



Tình trạng tuần 48, n (%)	TLVR <50 c/mL (n = 55)	TLVR ≥50 c/mL (n = 4)	Chung (n = 59)
Vẫn còn ĐT LA CAB + RPV	48	1*	49 (83)
Ngưng LA CAB + RPV và chuyển sang ARTV uống	5	–	5 (8)
Thất bại do kháng thuốc			3 (5)
• Tiêm đúng giờ	2	–	
• Mất TD và không được uống ART, phát hiện kháng thuốc	–	1	
Mất theo dõi và bỏ uống ART	–	2	2 (3)

* Tăng cường LA CAB + RPV với LEN để duy trì tình trạng virus ở mức độ thấp.

Cập nhật khuyến nghị của IAS-USA về LA CAB + RPV ngày 1 tháng 3, 2024

- Khi được hỗ trợ theo dõi và quản lý ca bệnh chuyên sâu, **LA CAB + RPV dạng tiêm có thể cân nhắc dùng cho BN không ức chế virus** nếu đáp ứng các tiêu chí dưới đây khi không có lựa chọn điều trị nào khác có hiệu quả do bệnh nhân không thể dùng ARV uống liên tục:
 - Không thể dùng ARV đường uống liên tục mặc dù đã nỗ lực rất nhiều và được hỗ trợ lâm sàng
 - Nguy cơ cao mắc HIV tiến triển (số lượng tế bào CD4 <200/ μ L hoặc tiền sử mắc bệnh AIDS)
 - Virus nhạy với cả hai CAB và RPV
- Nếu có thể, cũng nên chuyển bệnh nhân đến điều trị rối loạn sử dụng chất gây nghiện và/hoặc bệnh tâm thần

Điểm cần ghi nhớ về LA ART hiện tại

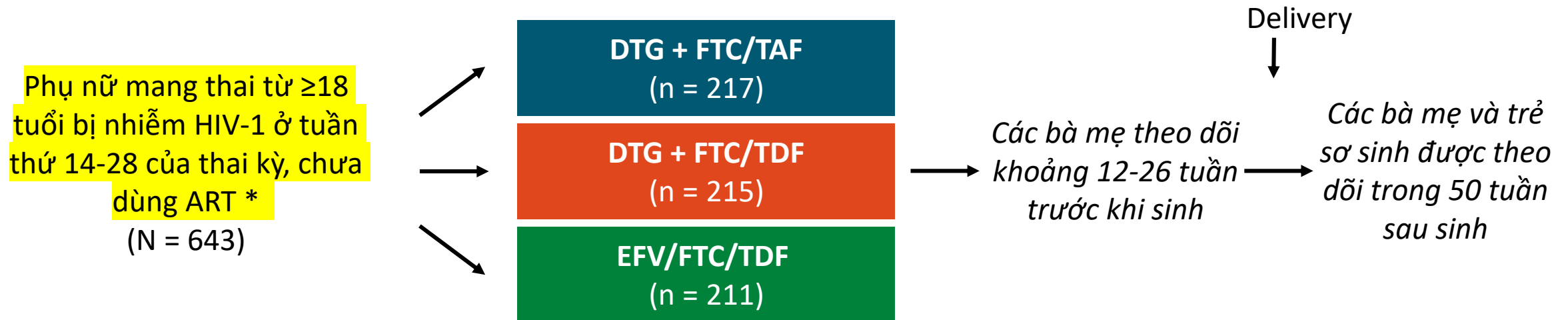
- Trong nghiên cứu CARES ở Châu Phi, hiệu quả điều trị của **LA CAB + RPV không kém hơn so với ARV uống** khi áp dụng phương pháp tiếp cận YTCC
- Dữ liệu từ nghiên cứu MOCHA hỗ trợ **tính an toàn và hiệu quả của việc chuyển sang LA CAB + RPV ở thanh thiếu niên sống chung với HIV**
- Trong nghiên cứu LATITUDE, những BN HIV có khó khăn về tuân thủ/ức chế virus kém, dùng **LA CAB + RPV vượt trội hơn ARV uống**
- Ở những BN HIV không ức chế virus ban đầu, **LA CAB + RPV có hiệu quả đến tuần 48**
- Ở một số BN HIV **không thể uống ARV uống và không thể sử dụng LA CAB + RPV đơn độc → LA CAB (± RPV) + LEN đã tăng gấp đôi khả năng ức chế virus**

Thuốc ARV uống hiện nay:

- *Nguy cơ tăng huyết áp (THA) ở thai phụ*
- *BIC/FTC/TAF với RIF*
- *Kháng thuốc UCTH thế hệ 2*

1. Phân tích tăng huyết áp IMPAACT 2010: Thiết kế nghiên cứu

- Thử nghiệm giai đoạn III không kém hơn, nhãn mở, ngẫu nhiên (22 địa điểm ở 9 quốc gia)



* Ngoại lệ: ≤ 14 ngày dùng ART trong thai kỳ hiện tại; PrEP trước đó với TDF hoặc TDF/FTC; ART trong thai kỳ trước đó (liều cuối cùng ≥ 6 tháng trước đó).

- Phân tích đánh giá huyết áp từ trước sinh \rightarrow 50 tuần sau sinh**
 - HA, cân nặng được đo tại mỗi lần khám (mỗi 4 tuần trước sinh, khi sinh, 5 lần cho đến 50 tuần sau sinh)
 - Xảy ra HA tăng và THA nhẹ hoặc nặng hơn trong 50 tuần sau sinh
 - Xảy ra THA thai kỳ, tiền sản giật, sản giật trong giai đoạn trước sinh đến 12 tuần sau sinh

1. Phân tích tăng huyết áp IMPAACT 2010: Định nghĩa huyết áp

Phân loại THA	Huyết áp, mm Hg
Tăng huyết áp	130-139 and/or 80-89
THA nhẹ	140-159 and/or 90-99
THA trung bình	160-179 and/or 100-109
THA nặng	≥180 and/or ≥110

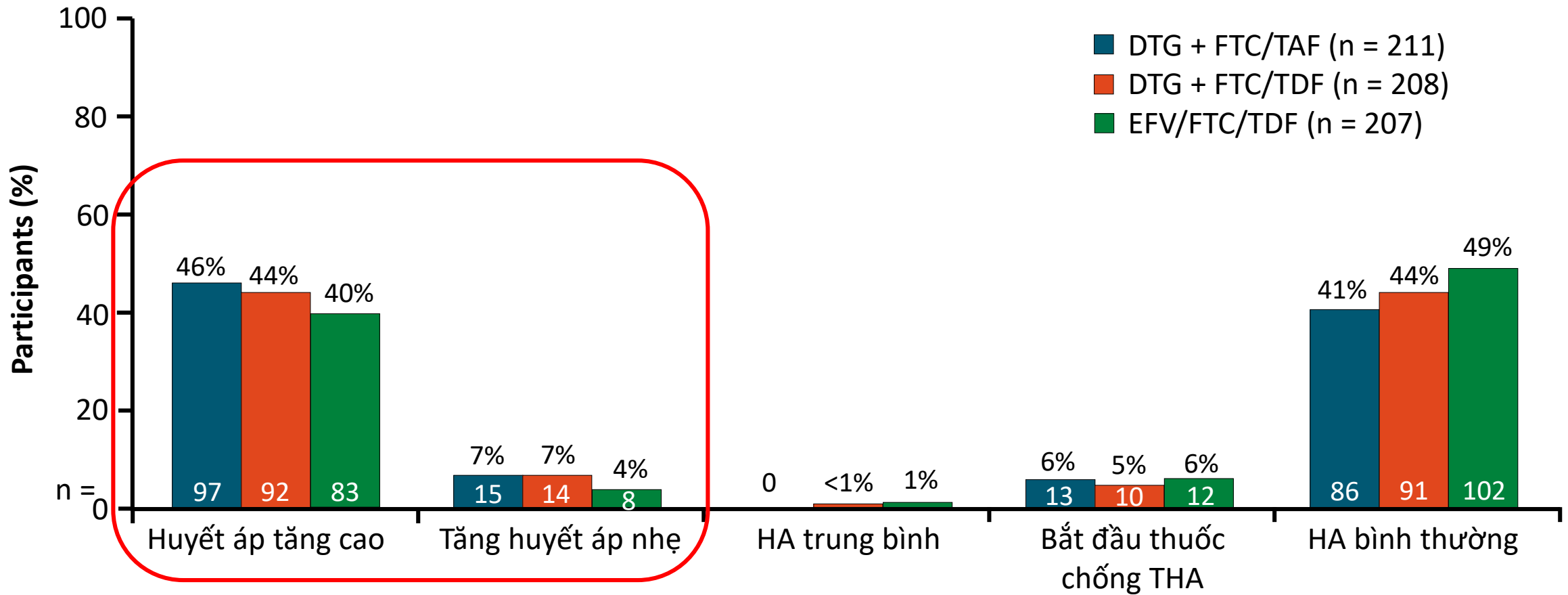
Phân loại THA thai kỳ	Huyết áp, mm Hg
Nhẹ	≥140-159 and/or ≥90-109
Nặng	≥160 and/or ≥110

- **Phân loại THA** được xác định bởi ≥2 giá trị* hoặc bắt đầu dùng thuốc chống tăng huyết áp → từ trước khi sinh đến 50 tuần sau sinh
- **Phân loại THA thai kỳ** được xác định bởi thời điểm thai kỳ bắt đầu ≥20 tuần và hồi phục vào 12 tuần sau sinh (≥2 giá trị* hoặc bắt đầu dùng thuốc chống tăng huyết áp)
- **Tiền sản giật và sản giật** được báo cáo theo các phòng khám dựa trên định nghĩa tại địa phương

* Phân loại được xác định bởi giá trị BP thấp nhất trong 2 giá trị

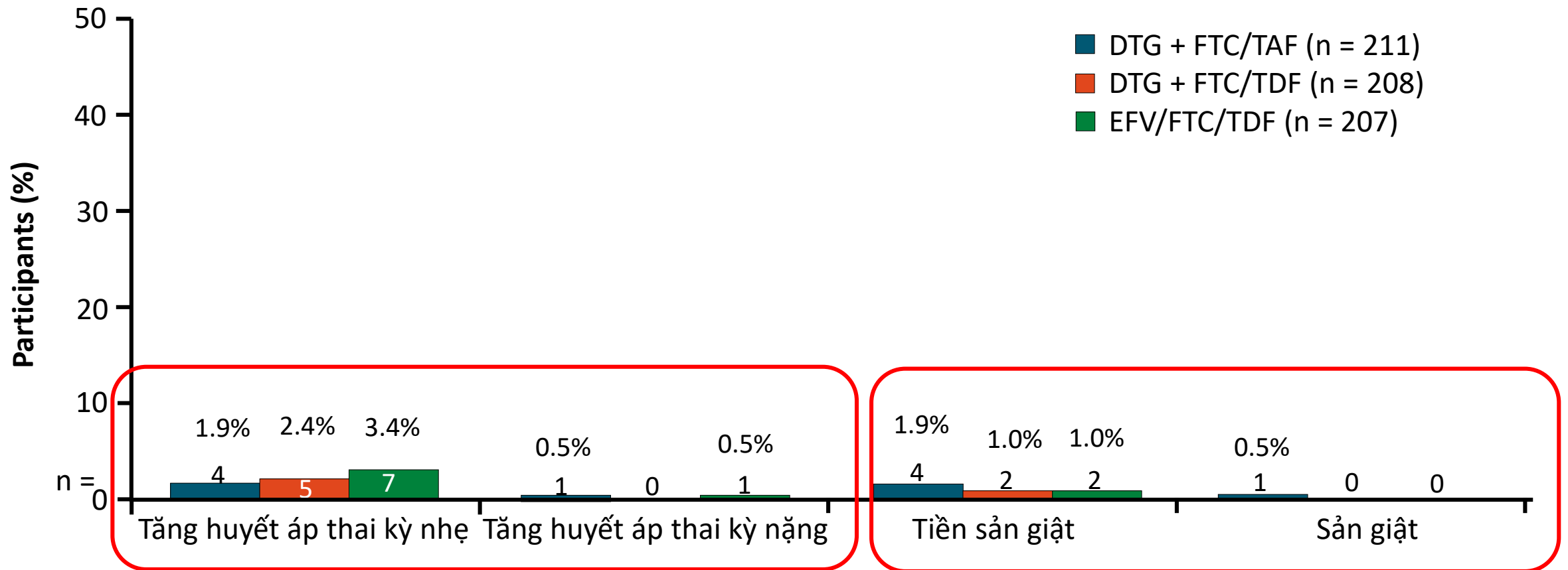
† Thuốc chống tăng huyết áp mới không được thu thập một cách có hệ thống

1. Phân tích tăng huyết áp IMPAACT 2010: Xuất hiện HA tăng, HA tăng đột ngột 50 tuần sau sinh



- Không có người tham gia nào phát triển THA nghiêm trọng

1. Phân tích tăng huyết áp IMPAACT 2010: Tăng huyết áp thai kỳ, tiền sản giật và tiền sản giật



- Chẩn đoán tiền sản giật/sản giật được rút ra từ các báo cáo tại chỗ; thử nghiệm không sử dụng tiêu chuẩn chuẩn

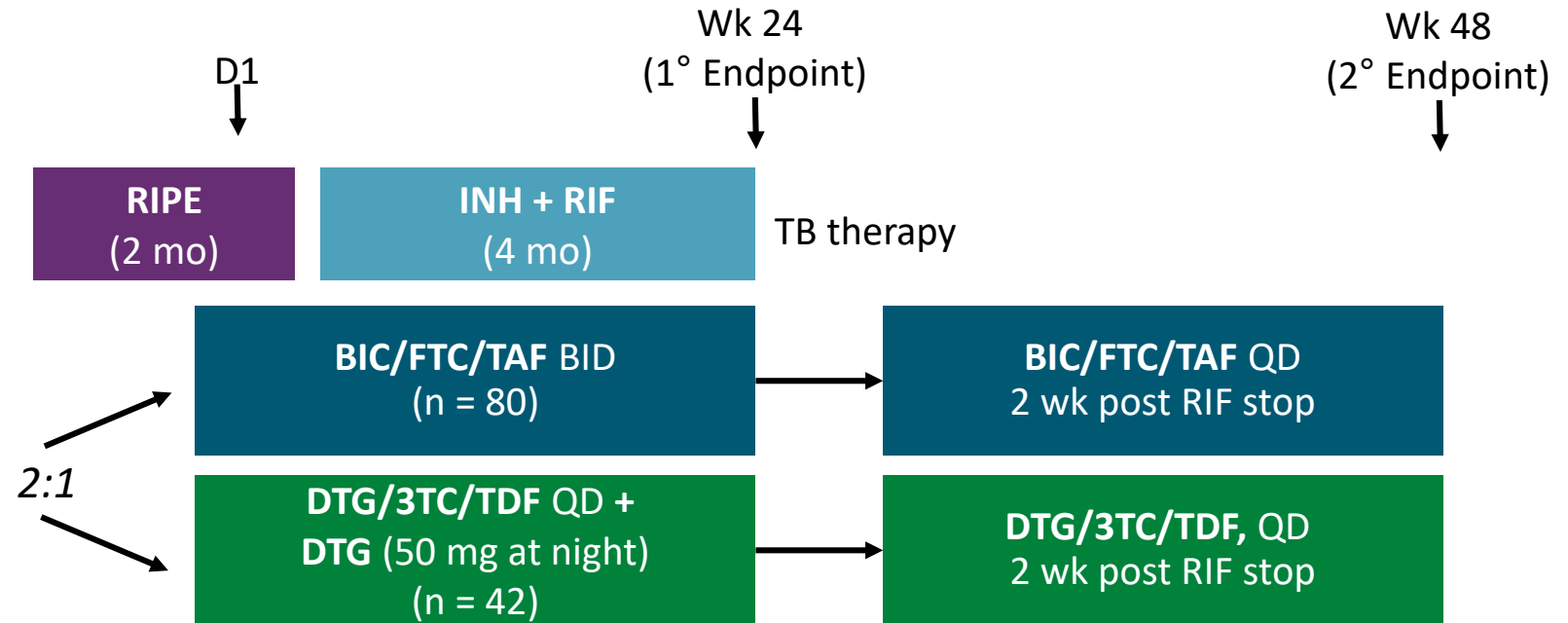
1. Phân tích tăng huyết áp IMPAACT 2010: Kết luận của các nhà nghiên cứu

- Trong thử nghiệm giai đoạn III phân tích hậu kiểm IMPAACT 2010, tỷ lệ cao phụ nữ chưa từng dùng ART bắt đầu dùng DTG + FTC/TAF, DTG + FTC/TDF hoặc EFV/FTC/TDF trong thời kỳ mang thai đã bị tăng huyết áp
 - Ít người bị tăng huyết áp nhẹ hoặc nặng hơn hoặc tăng huyết áp thai kỳ
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nguy cơ THA hoặc THA mới mắc đối với DTG + FTC/TAF so với DTG + FTC/TDF, DTG + FTC/TAF so với EFV/FTC/TDF và đối với DTG + FTC/TDF so với EFV/FTC/TDF
 - Bất kể chế độ điều trị nào, tăng cân đều có liên quan đến nguy cơ tăng huyết áp và tăng huyết áp mới mắc
- Trong phân tích trước đây của IMPAACT 2010, nhiều người tham gia nhóm DTG chuyển sang BMI thừa cân/béo phì trong giai đoạn hậu sản
- Các nhà nghiên cứu kết luận rằng các NVYT nên tập trung vào cân nặng khỏe mạnh, xác định và quản lý tăng huyết áp trong thời kỳ mang thai/sau sinh

2. INSIGHT: Thiết kế nghiên cứu BIC/FTC/TAF ở BN lao

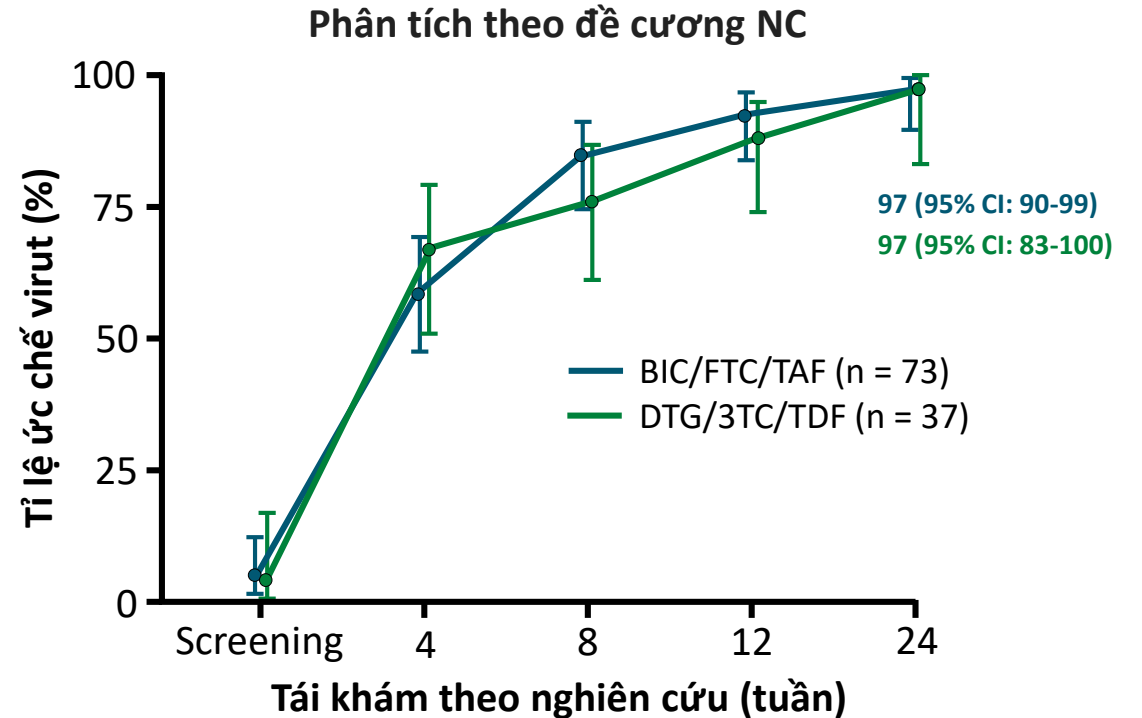
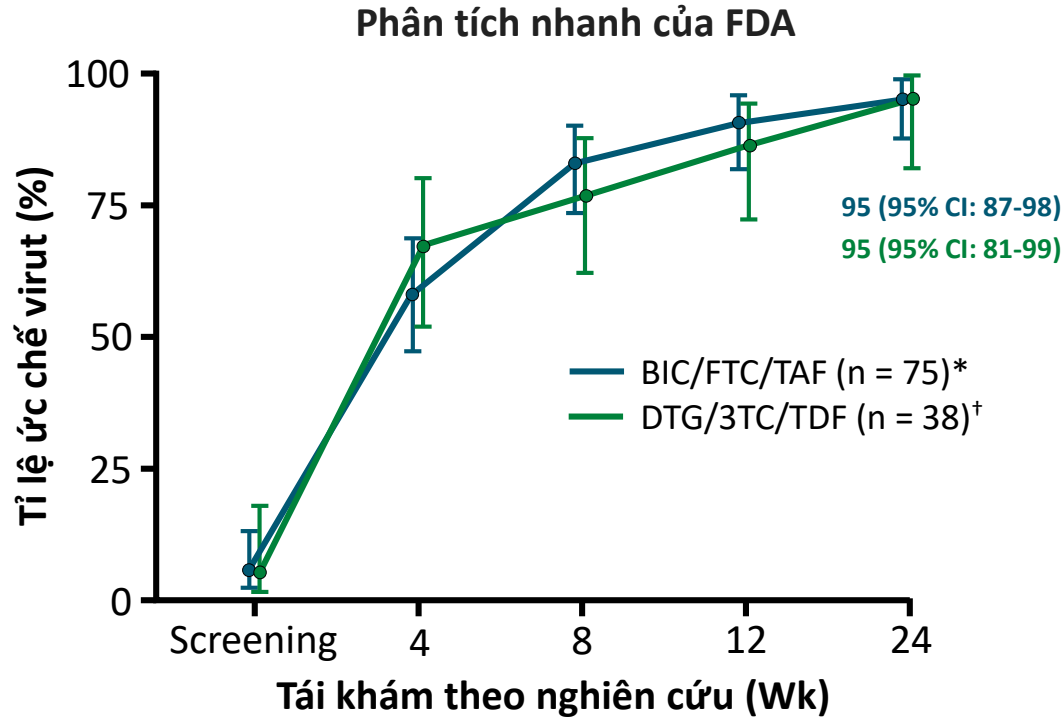
- Thử nghiệm giai đoạn IIb có đối chứng, ngẫu nhiên, không so sánh, nhãn mở tại Nam Phi

Người lớn chưa hoặc không chưa điều trị ART bị nhiễm HIV (không điều trị ART ≥ 3 tháng tại thời điểm đăng ký); CD4+ ≥ 50 tế bào/ μL ; đã xác nhận mắc lao nhạy với RIF và/hoặc đang điều trị lao có RIF tuyến cơ sở (≤ 8 tuần tại thời điểm đăng ký); HBsAg âm tính; eGFR ≥ 60 mL/phút/1,73m², ALT ≤ 3 ULN; tổng bilirubin $\leq 2,5$ ULN; Hb $\geq 7,0$ g/dL (nữ $\geq 6,5$ g/dL); tiểu cầu $\geq 50.000/\text{mm}^3$; ANC $\geq 650/\text{mm}^3$; phụ nữ đang dùng biện pháp tránh thai (N = 122)



- Kết thúc điểm chính:** tỷ lệ ức chế virus (HIV-1 RNA < 50 bản sao/mL) vào Tuần 24 ở nhóm BIC/FTC/TAF
- Kết thúc điểm phụ:** tỷ lệ ức chế virus vào tuần 12, 24, 48 ở nhóm DTG và tuần 12, 48 ở nhóm BIC; dược động học của BIC trong và sau điều trị lao; tính an toàn; đột biến kháng ART vào tuần 24, 48; AE hoặc tác dụng ngoại ý nghiêm trọng độ 3 trở lên

2. INSIGHT: Ưc chế vi-rút ở tuần thứ 24 (Kết thúc điểm chính)



- Ưc chế virút cao và tương tự ở cả hai nhóm, không thấy thất bại điều trị (được xác định là VL > 400 bản sao/mL ở Tuần 24)

* Rút lui sớm do di dời địa điểm (n = 2).

† Tử vong do ho ra máu (n = 1).

CD4+ vào tuần 24, cells/mm ³ (Q1; Q3)	BIC/FTC/TAF	DTG/3TC/TDF
Median CD4+	259 (213; 505)	231 (170; 311)
Median thay đổi số lượng CD4+	96 (35; 137)	69 (27; 122)

2. INSIGHT: Các biến cố bất lợi

Biến cố bất lợi (AE)s, n (%)	BIC/FTC/TAF (n = 80)	DTG/3TC/TDF (n = 42)
Bất kỳ biến cố bất lợi	80 (100)	42 (100)
Bất kỳ biến cố bất lợi nghiêm trọng	9 (11)	3 (7)
Bất kỳ biến cố bất lợi độ 3/4	30 (38)	15 (36)
▪ Độ 3	6 (8)	6 (14)
▪ Độ 4		
Bất thường về gan độ 3/4		
▪ Độ 3	3 (4)	3 (7)
▪ Độ 4	1 (1)	0

BCBL thường gặp nhất, n (%)	BIC/FTC/TAF (n = 80)	DTG/3TC/TDF (n = 42)
Tăng amylase	44 (55)	23 (55)
Đau khớp	31 (39)	18 (43)
Đau TK ngoại vi	21 (26)	21 (50)
Tăng đường huyết	28 (35)	14 (33)
Protein niệu	26 (33)	13 (31)
Thiếu máu	23 (29)	14 (33)
Giảm CrCl	22 (28)	13 (31)

- Không có trường hợp ngừng điều trị, bỏ thuốc hoặc chuyển thuốc do AEs

2. INSIGHT: Kết luận của nhà nghiên cứu

- Ở những người sống chung với HIV và TB đang được điều trị TB có rifampicin, BIC/FTC/TAF hai lần mỗi ngày có hiệu quả đến Tuần 24
 - **Ức chế virút** ở quần thể ITT là **95% ở cả hai nhóm**, không có trường hợp điều trị thất bại
- Các tác dụng phụ liên quan đến BIC/FTC/TAF chủ yếu ở mức độ 1/2
 - **Không có tác dụng phụ nào dẫn đến việc ngừng điều trị**, bỏ thuốc hoặc chuyển thuốc
- Điều trị TB bằng rifampicin làm giảm nồng độ đáy BIC nhưng nồng độ vẫn cao hơn IQ¹
- Các nhà NC kết luận rằng những dữ liệu này hỗ trợ việc sử dụng BIC/FTC/TAF cho BN HIV đang được điều trị TB
 - Có thể hỗ trợ đưa BIC/FTC/TAF vào hướng dẫn của WHO và tăng khả năng tiếp cận điều trị này ở các khu vực TB lưu hành

3. Kháng thuốc INSTI thế hệ thứ hai: Bối cảnh

- Do rào cản gien kháng thuốc cao, các phác đồ có INSTI thế hệ thứ hai được khuyến nghị là các phác đồ ARV hàng đầu và được sử dụng rộng rãi^{1,2}
 - 2019: Tại Mexico, thay đổi chính sách quốc gia, phác đồ ưu tiên chuyển EFV sang phác đồ ART có INSTI thế hệ thứ hai³
- Tỷ lệ kháng thuốc thấp (<3%) đối với INSTI thế hệ thứ hai được báo cáo⁴
 - Đột biến R263K hiếm gặp; đột biến này có liên quan đến **giảm** độ nhạy của BIC, CAB và DTG⁵⁻⁷ **gấp 2 lần**
- Phân tích hiện tại mô tả tình trạng kháng thuốc INSTI tiếp theo ở những BN HIV đã bị thất bại điều trị sau khi điều trị ART có thuốc INSTI thế hệ thứ hai⁸

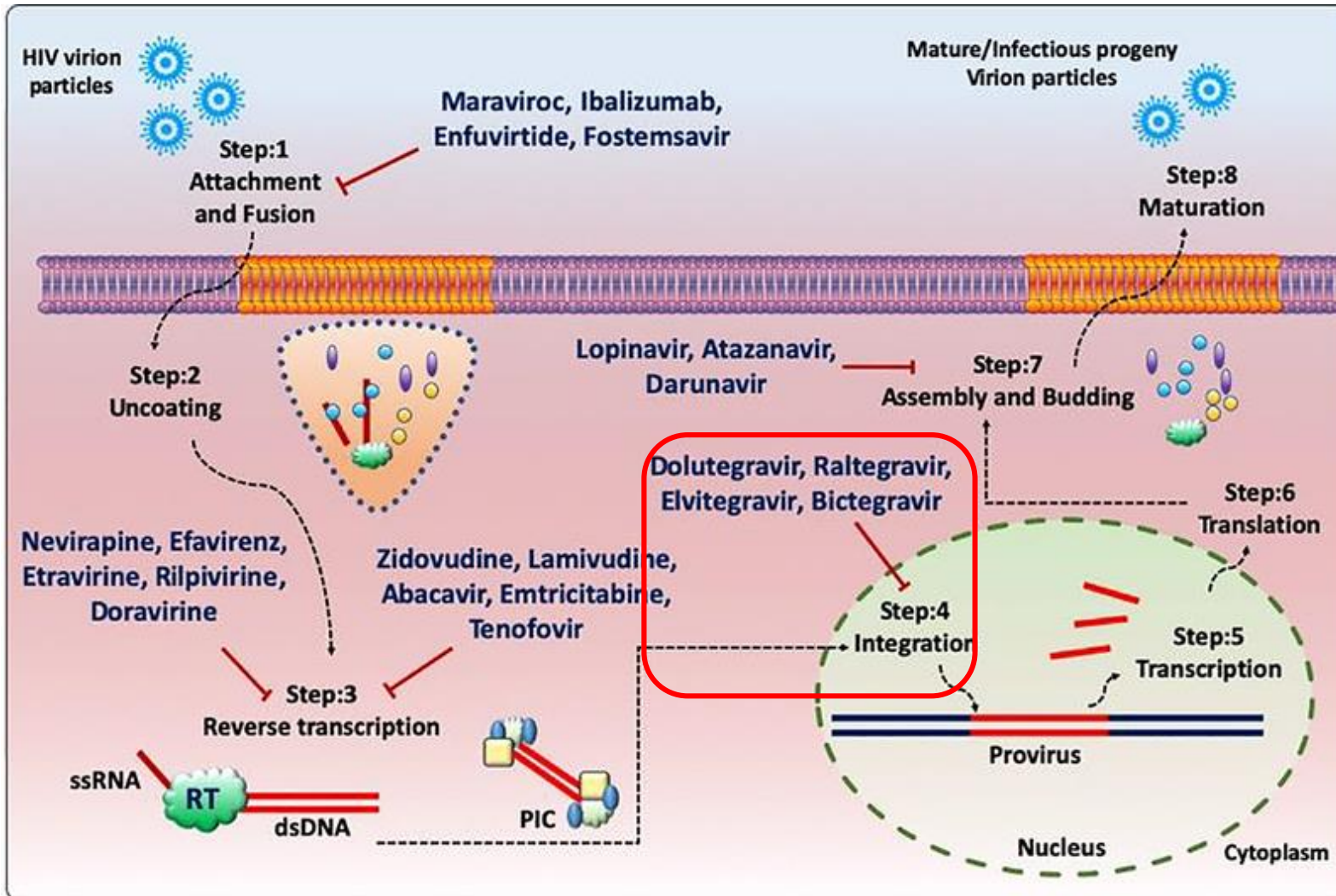
1. DHHS adult and adolescent ART guidelines. March 2023. 2. Gandhi. JAMA. 2023;329:63. 3. Garcia-Morales. Pathogens. 2021;10:1587.

4. Gil. Front Microbiol. 2022;13:1051096. 5. Xiao. Antimicrob Agents Chemother. 2023;67:e0138622. 6. Rhee. Antiviral Res.

2022;208:105427. 7. Stanford University HIV Drug Resistance Database. hivdb.stanford.edu/dr-summary/resistance-notes/INSTI/.

8. Soto Ramírez. CROI 2024. Abstr 679.

Tóm tắt: Thuốc ARV được FDA phê duyệt theo cơ chế khác nhau của vòng đời HIV-1



Nhóm thuốc ức chế tích hợp (INSTIs):

- **Thế hệ 1:** Raltegravir (RAL) 2007, Elvitegravir (EVG) 2008.
- **Thế hệ 2:** Dolutegravir (DTG) 2013-2014, Bictegravir (BIC) 2018, Cabotegravir (CAB) 2021.

3. Kháng thuốc INSTI thế hệ thứ hai: Thiết kế nghiên cứu

- Phân tích các ca thất bại ĐT sau khi dùng phác đồ có thuốc UCTH thế hệ 2
 - Xét nghiệm kiểu gen kháng integrase được thực hiện tại các phòng xét nghiệm tham chiếu từ 31 trung tâm tại 21 tiểu bang ở Mexico từ tháng 10 năm 2021 đến tháng 12 năm 2023 (N = 100)
 - Giải trình tự được thực hiện bằng kỹ thuật XN gen KT chuẩn (cho quần thể từ 20%)
- Trong số những người có đột biến kháng thuốc (RAM) chính, thông tin thu thập bao gồm:
 - ART trước đây và hiện tại, thời gian đến khi thất bại điều trị, số lượng HIV-1 RNA và CD4+ tại thời điểm thất bại và đột biến liên quan INSTI và ngoài INSTI

3. Kháng thuốc INSTI thế hệ thứ hai: Đột biến chính

- Trong số 100 xét nghiệm kiểu gen UCTH → xác định **79 đột biến nhóm INSTI**

Đột biến, n	Thất bại ARV bậc 1 (n = 25)	Thất bại ≥ 2 phác đồ ARV (n = 75)
Đột biến chính	5 (20%)	15 (20%)
▪ R263K	4 (16%)	3 (4%)
▪ Q140S + Q148H	0	7
▪ N155H	1	0
▪ Đột biến khác	0	5

- Tỉ lệ đột biến R263K: **0,3% (2/666) năm 2019-2021, tăng lên 5% (3/60) năm 2021-2022, và 10% (4/40) trong năm 2023**
- R263K + M50I liên quan đến TLVR <4000 c/mL mặc dù thất bại virút kéo dài; chủ yếu ở phác đồ có BIC

3. Kháng thuốc INSTI thế hệ thứ hai: Tóm tắt về đột biến không phải nhóm INSTI

- **Đột biến NRTI:**
 - Đột biến phổ biến nhất ở vị trí 215 (TAM)
 - Không tìm thấy đột biến M184V
- **Đột biến NNRTI:** liên quan đến việc sử dụng EFV
- **Đột biến PI:** đột biến chính hiếm gặp

3. Kháng thuốc INSTI thế hệ thứ hai: Kết luận của các nhà nghiên cứu

- Kháng thuốc INSTI thế hệ thứ hai: **20% (5/25)** từ thất bại phác đồ bậc 1 và **20% (17/75)** từ thất bại ≥ 2 phác đồ ART
 - Không tìm thấy M184V
- G140S + Q148H được xác định trong 7 trường hợp có ≥ 2 thất bại điều trị ART
 - 4 trường hợp có thất bại RAL trước đó
- Đột biến R263K được xác định trong 7 trường hợp
 - 4 trường hợp thất bại ở phác đồ bậc 1
 - 5 trường hợp (chủ yếu là phác đồ BIC/FTC/TAF) có đột biến R263K + M50I; sự kết hợp hiếm gặp liên quan đến tính thích nghi virus thấp; có thể phản ánh sự tuân thủ thấp

Bệnh đồng nhiễm và đồng diễn

1. Nghiên cứu REPRIEVE về hiệu quả của Pitavastatin: Đặc điểm

- Trong nghiên cứu REPRIEVE, **pitavastatin** làm giảm 35% nguy cơ mắc biến cố tim mạch chính (MACE) ở những người nhiễm HIV đang điều trị ARV có nguy cơ mắc bệnh tim mạch do xơ cứng mạch (ASCVD) thấp-trung bình¹
 - Pitavastatin làm giảm mảng bám không vôi hóa (NCP)²
 - Giảm LDL-C và các dấu ấn sinh học gây viêm không tương quan với việc giảm thể tích mảng bám²
- Mục tiêu chính: làm sáng tỏ các cơ chế tác dụng statin lên mảng bám trong NC REPRIEVE**
- 558 người tham gia REPRIEVE được đánh giá sau 2 năm đối với³:**
 - Tác động của pitavastatin lên biểu hiện của protein và các dấu ấn sinh học gây viêm/chuyển hóa tim
 - Tương quan giữa biểu hiện protein/dấu ấn sinh học với thể tích mảng bám không vôi hóa

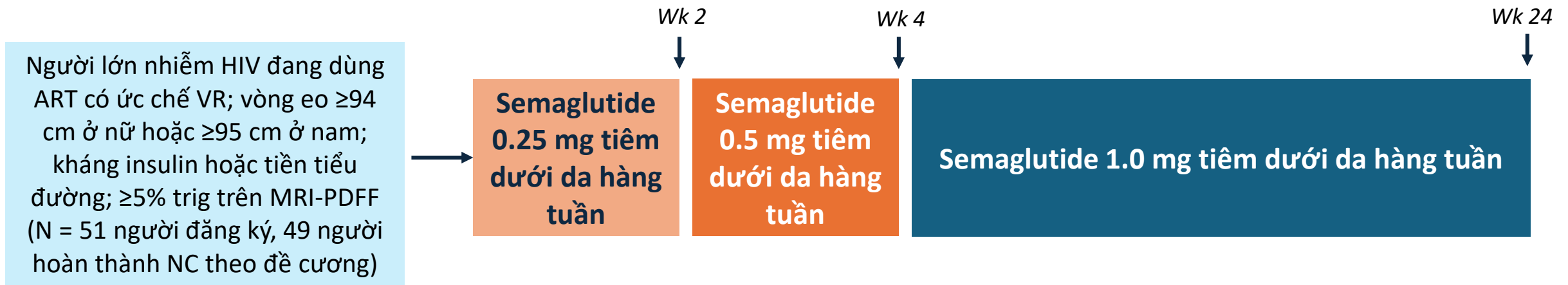
Đặc điểm	Pitavastatin (n = 272)	Placebo (n = 286)	Tổng (N = 558)
Tuổi, yr	51 ± 6	51 ± 6	51 ± 6
Nam giới, %	82	81	82
Chủng tộc, %			
▪ Da trắng	51	54	53
▪ Da đen	37	37	37
▪ Châu Á	0.3	1	1
▪ Khác	11.7	8	10
Cardiovascular Risk Factors			
BMI, kg/m ²	27.3 ± 4.5	27.3 ± 4.3	27.3 ± 4.4
Điểm nguy cơ ASCVD, %	5.0 ± 3.2	4.9 ± 2.9	5.0 ± 3.1
Total cholesterol, mg/dL	185 ± 35	186 ± 37	186 ± 36
LDL-C, mg/dL	108 ± 29	108 ± 31	108 ± 30
Non-HDL-C, mg/dL	134 ± 34	134 ± 36	134 ± 35
Triglycerides, mg/dL	132 ± 72	133 ± 77	133 ± 74

1. Nghiên cứu REPRIEVE về hiệu quả của Pitavastatin: Kết quả

- **Pitavastatin** dẫn đến sự biểu hiện khác biệt của một số protein
 - Thay đổi lớn nhất là **sự gia tăng 24%** (95% CI 18% đến 31%; $P < .001$) của chất tăng cường procollagen C-endopeptidase 1 (PCOLCE), một loại enzyme liên quan đến lắng đọng collagen kẽ
 - Các sợi collagen thúc đẩy sự kết tập và lắng đọng canxi trong mạch máu
- **Gia tăng gấp đôi biểu hiện PCOLCE có liên quan đến giảm 31% mảng bám không vôi hóa (NCP)** (95% CI: -45% đến -13%; $P = .002$)
 - **PCOLCE tăng liên quan đến việc thúc đẩy ổn định mảng bám**
 - **84% tác dụng của statin** thay đổi thể tích NCP do PCOLCE trung gian
- **Giảm LDL** không tương quan với sự thay đổi thể tích NCP
 - Sự thay đổi LDL: **-32,7%** (95% CI: -38,3% đến -27,1%; $P < .001$)

2. Nghiên cứu ACTG A5371/SLIM LIVER: Semaglutide cho bệnh gan nhiễm mỡ do rối loạn chuyển hóa (MASLD)

- MASLD thường gặp ở những người sống chung với HIV
- **Semaglutide**, chất chủ vận thụ thể GLP-1 liên quan đến việc giảm mỡ gan ở bệnh nhân tiểu đường tít 2, có thể là phương pháp điều trị hiệu quả cho MASLD
- Nghiên cứu giai đoạn IIb thí điểm, nhấn mạnh về tác dụng của semaglutide đối với hàm lượng triglyceride trong gan định lượng được bằng MRI-PDFF



2. Nghiên cứu ACTG A5371/SLIM LIVER: Đặc điểm và kết quả chính

Đặc điểm	N = 49
Tuổi, trung vị, năm (IQR)	52 (42-58)
Phái tính, n (%)	
▪ Nữ CIS	18 (37)
▪ Nữ chuyển giới	3 (6)
▪ Nam CIS	28 (57)
Chủng tộc, n (%)	
▪ Trắng, không phải TBN	13 (27)
▪ Da đen	16 (33)
▪ Tây Ban Nha	19 (39)
▪ gười Mỹ bản địa hoặc người bản địa Alaska	1 (2)
BMI, kg/m ² , median (IQR)	35 (31-39)
Chu vi eo(cm), median (IQR)	114 (107-124)
CD4 (cells/mm ³), median (IQR)	701 (586-869)
Tiền sử VGC, n (%)	4 (8)

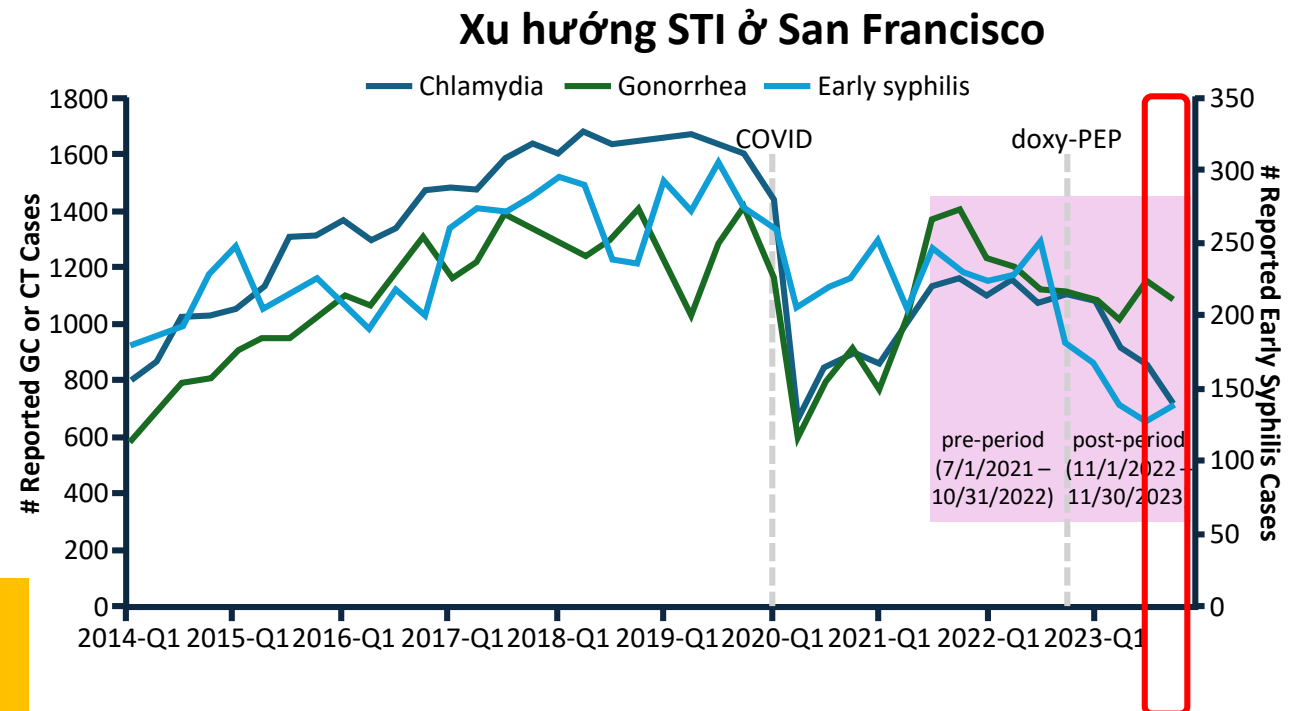
- Kết quả chính: thay đổi triglyceride tb gan
 - Giảm tương đối $\geq 30\%$ triglyceride: 58%
 - Giải quyết hoàn toàn MASLD (Triglyceride tuyệt đối $<5\%$): 29%
 - Nghiên cứu không cung cấp dữ liệu theo các phân nhóm, nhưng quan sát thấy giảm triglyceride trong gan lớn hơn ở:
 - Phụ nữ
 - Bệnh nhân da trắng gốc Tây Ban Nha và không phải gốc Tây Ban Nha
 - Tuổi >60 tuổi

3. Tác động của Hướng dẫn Doxy-PEP về tỷ lệ Chlamydia, Giang mai và Lậu ở San Francisco

- Tháng 10.2022, SFPD đã ban hành hướng dẫn sử dụng doxy-PEP, bao gồm:
 - Khuyến cáo doxy-PEP** cho nam giới cis và phụ nữ chuyển giới nếu trong năm qua bị STI do vi khuẩn và báo cáo đã quan hệ tình dục qua đường hậu môn hoặc miệng không dùng bao cao su với ≥ 1 nam giới cis hoặc phụ nữ chuyển giới
 - Khuyến cáo doxy-PEP** cho nam giới cis và phụ nữ chuyển giới có nhiều bạn tình không bị STI trong năm qua
- 3 phòng khám tại SF đã áp dụng các khuyến nghị doxy-PEP

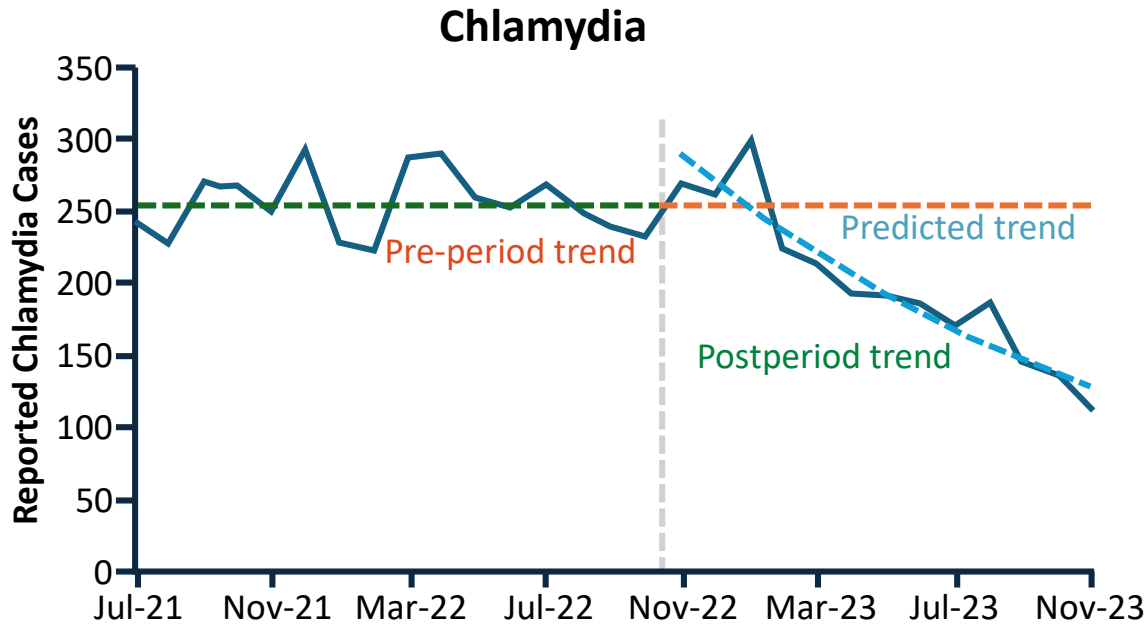
200 mg doxycycline uống trong vòng 72 giờ sau khi quan hệ tình dục không an toàn, tốt nhất trong 24h.

Số ca mắc bệnh chlamydia, bệnh lậu và giang mai giai đoạn đầu ở MSM và phụ nữ chuyển giới thu thập từ dữ liệu giám sát toàn thành phố trước và sau khi áp dụng hướng dẫn

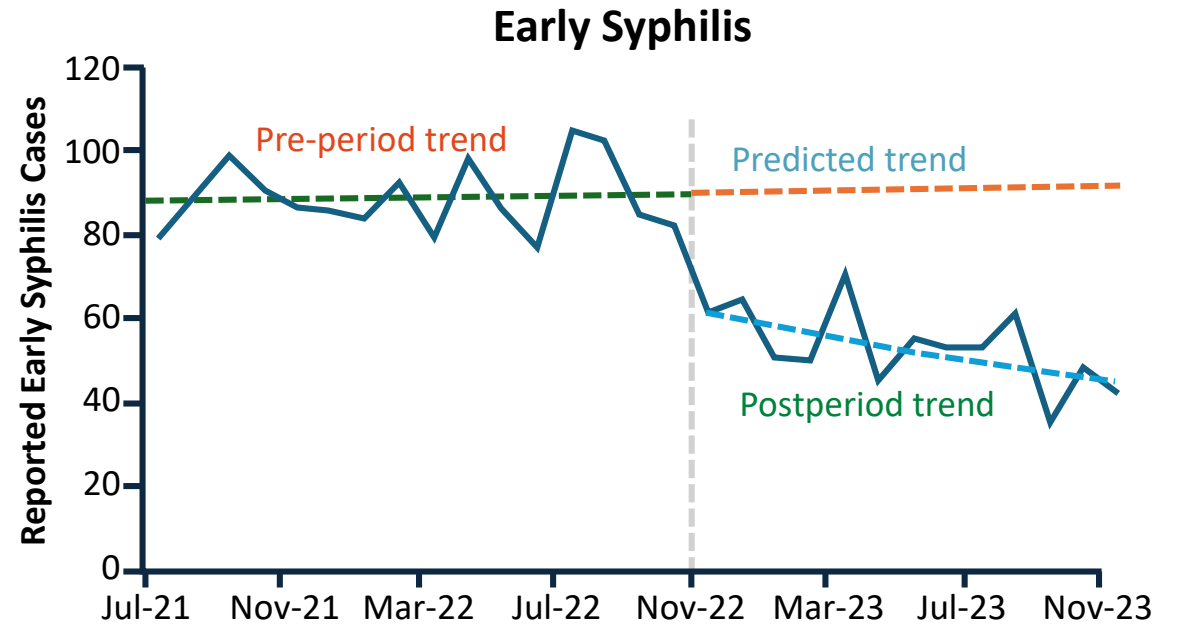


3. Tác động của Hướng dẫn Doxy-PEP về tỷ lệ

Chlamydia, Giang mai và Lậu ở San Francisco

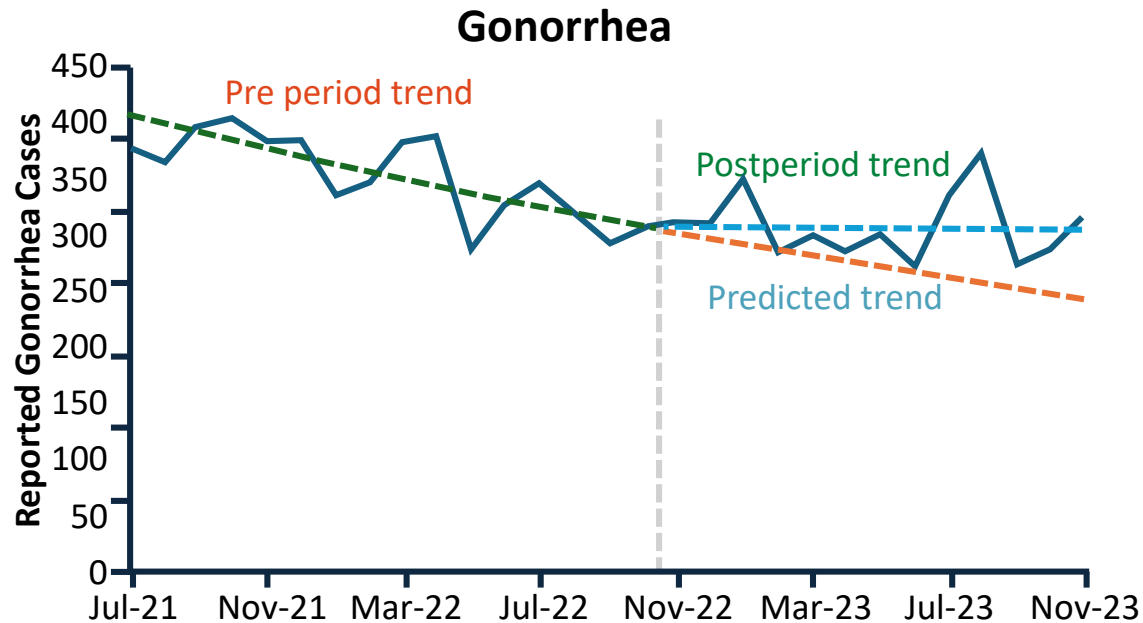


- **Giảm 6,6%/tháng** các ca bệnh chlamydia trong giai đoạn sau ($P < .0001$)
- **Giảm 50%** các ca bệnh chlamydia vào tháng 11 năm 2023 (95% CI: 38%-59%)



- **Giảm 2,7%/tháng** các trường hợp giang mai giai đoạn đầu sau thời kỳ hậu ($P < .0001$)
 - Giảm ngay lập tức không có khả năng là do doxy-PEP
- **Giảm 51%** các trường hợp giang mai giai đoạn đầu vào tháng 11 năm 2023 (95% CI: 43%-58%)

3. Tác động của Hướng dẫn Doxy-PEP về tỷ lệ Chlamydia, Giang mai và Lậu ở San Francisco



- **Giảm 1,8%/tháng** các trường hợp bệnh lậu trong giai đoạn trước ($P < .0001$)
- **Tăng 1,8%/tháng** các trường hợp bệnh lậu trong giai đoạn sau ($P < .0001$)

- Việc triển khai doxy-PEP có liên quan đến giảm đáng kể bệnh chlamydia và giang mai giai đoạn đầu, **nhưng không phải bệnh lậu, ở MSM và phụ nữ chuyển giới tại San Francisco**
 - Cần phải NC thêm vì bệnh lậu không giảm
- Khuyến nghị tiếp tục theo dõi đối với:
 - Sự chênh lệch trong việc tiếp cận điều trị và tác động ở các nhóm chủng tộc/dân tộc khác nhau
 - Các mô hình bệnh lậu kháng tetracycline và tác động đến hiệu quả của doxy-PEP

Những điểm chính cần lưu ý về bệnh đồng nhiễm và đồng diễn

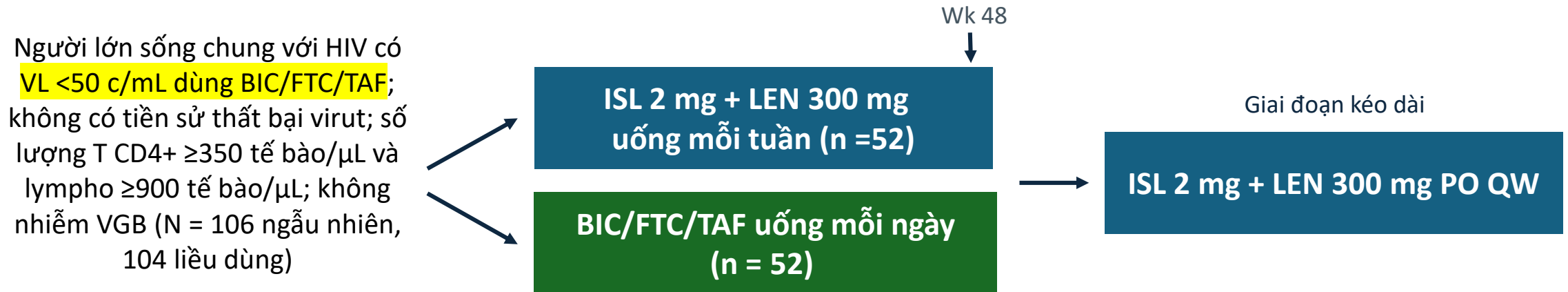
- Trong phân tích proteomic từ nghiên cứu REPRIEVE, pitavastatin có liên quan đến việc tăng biểu hiện PCOLCE, một loại enzyme tham gia vào quá trình lắng đọng collagen kẽ
 - PCOLCE có liên quan đến việc giảm mảng bám không vôi hóa
- Trong nghiên cứu SLIM LIVER ở những người sống chung với HIV mà không có tiểu đường, semaglutide có liên quan đến việc giảm đáng kể triglyceride trong gan
 - Cũng liên quan đến việc cải thiện đáng kể cân nặng, BMI, vòng eo, glucose, HOMA-IR, A1C và triglyceride
- Tại San Francisco, trong số MSM và phụ nữ chuyển giới, thực hiện doxy-PEP có liên quan đến việc giảm đáng kể bệnh chlamydia và giang mai giai đoạn đầu, nhưng không phải giảm lậu, so với xu hướng dự đoán

Các thuốc điều trị HIV tiềm năng trong tương lai:

- *Thuốc ARV uống hàng tuần*
- *Kháng thể trung hòa*

1. Thử nghiệm giai đoạn II về Islatravir (ISL) + Lenacavir (LEN) uống hàng tuần: Thiết kế nghiên cứu

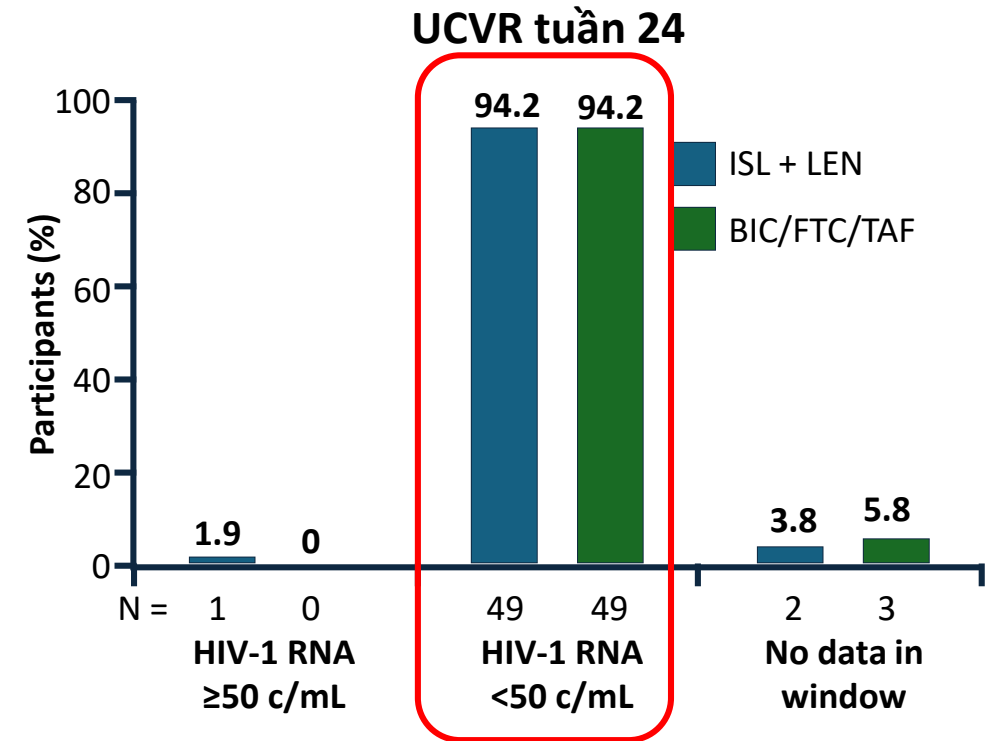
- Thử nghiệm giai đoạn II nhãn mở, có kiểm soát hoạt động



- Kết thúc điểm chính:** tỷ lệ HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL tại Tuần 24 theo thuật toán Snapshot của FDA
- Kết thúc điểm phụ:** tỷ lệ HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL tại Tuần 12 và 48; tỷ lệ có HIV-1 RNA <50 c/mL tại Tuần 12, 24 và 48; thay đổi CD4+ so với ban đầu, tác dụng phụ dẫn đến ngừng thuốc nghiên cứu; dược động học

1. Thử nghiệm giai đoạn II về ISL + LEN uống hàng tuần: Đặc điểm cơ bản và hiệu quả

Đặc điểm, n (%)	ISL + LEN (n = 52)	BIC/FTC/TAF (n = 52)
Tuổi trung vị, năm (range)	40 (28-67)	40 (26-76)
Phái nữ lúc sinh, n (%)	10 (19.2)	9 (17.3)
Chủng tộc, n (%)		
▪ Da trắng	25 (48.1)	27 (51.9)
▪ Da đen	21 (40.4)	16 (30.8)
▪ Châu Á	2 (3.8)	1 (1.9)
▪ Người Mỹ/Người bản xứ Alaska	1 (1.9)	2 (3.8)
▪ Người Hawaii hoặc người dân đảo Thái Bình Dương	0 (0)	1 (1.9)
▪ Khác	3 (5.8)	5 (9.6)
▪ Dân tộc, Người Tây Ban Nha hoặc Người La tinh/a, n (%)	13 (25.0)	17 (32.7)
Trung bình (SD) CD4+ T-cells/ μ L	755 (223.6)	818 (271.3)
▪ ≥ 500	46 (88.5)	50 (96.2)
Mean (SD) lympho x $10^3/\mu$ L	1.94 (0.445)	1.95 (0.652)



- Người tham gia có HIV-1 RNA ≥ 50 c/mL:
 - Được ức chế lại ở Tuần 30 trên nhánh ISL + LEN
 - Không có XN kháng thuốc và DĐH đầy đủ

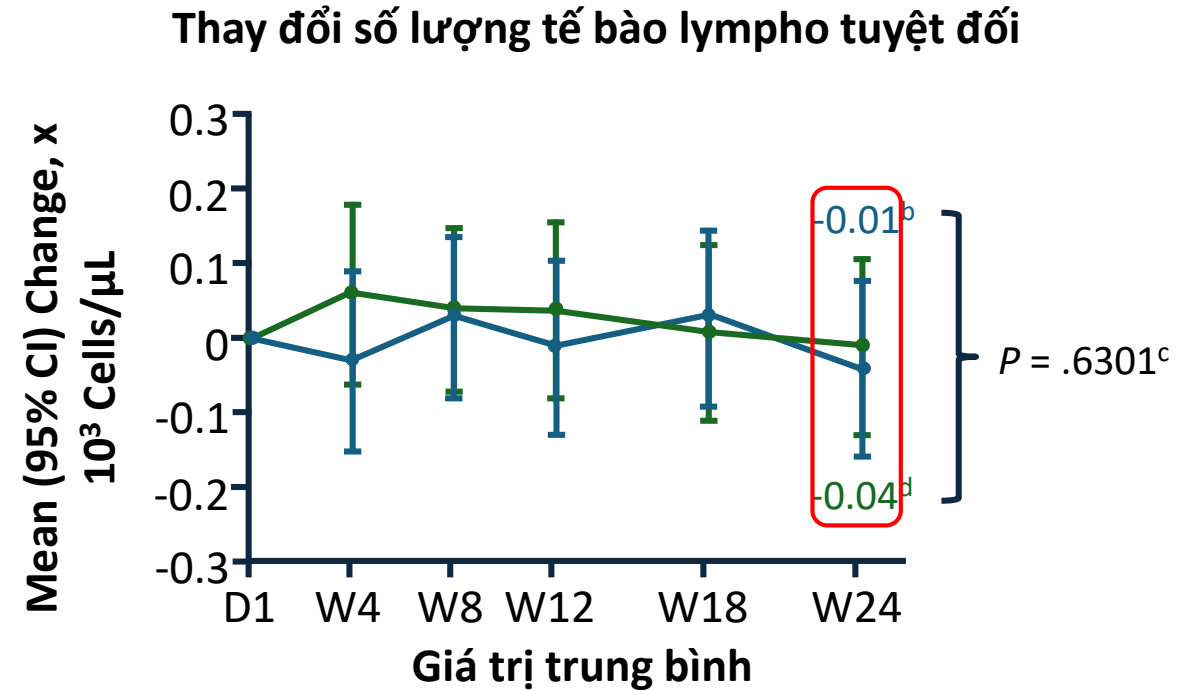
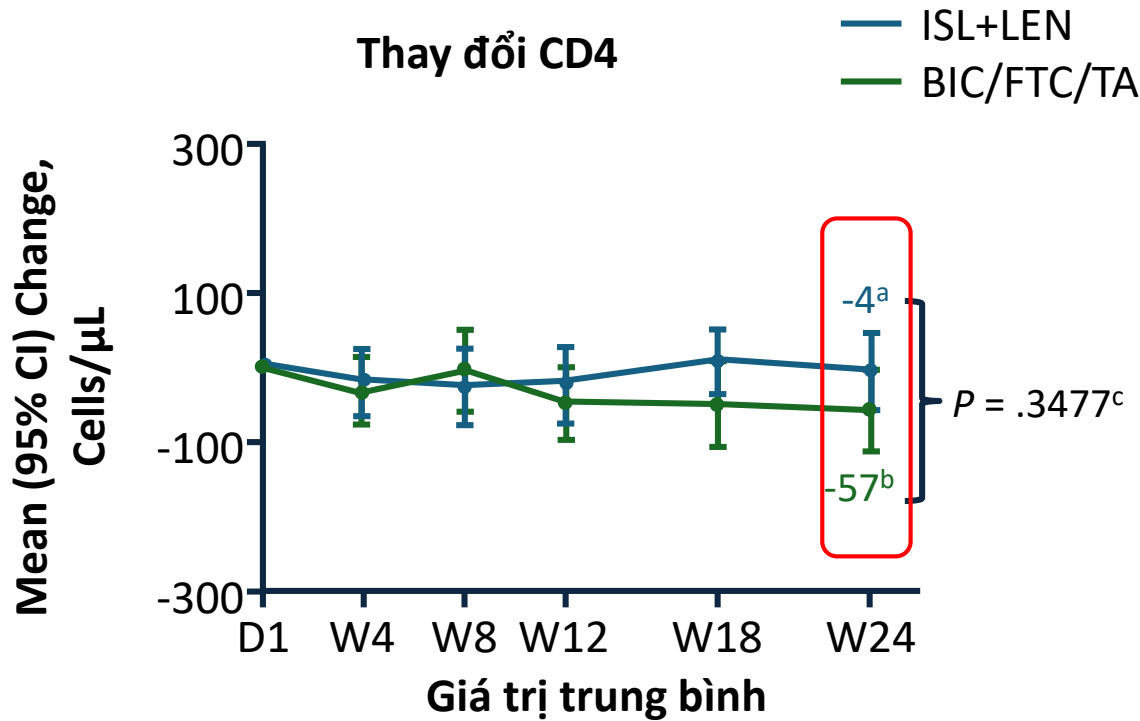
1. Thử nghiệm giai đoạn II về ISL + LEN uống hàng tuần: An toàn

BN với BCBL, n (%)	ISL + LEN (n = 52)	BIC/FTC/TAF (n = 52)
Bất kỳ biến cố bất lợi	40 (76.9)	38 (73.1)
Bất biến cố do điều trị (TRAE)	9 (17.3)	3 (5.8)
TRAEs độ 1/2		
TRAEs ≥2 khi dùng ISL + LEN	9 (17.3)	3 (5.8)
▪ Khô miệng	2 (3.8)	0
▪ Buồn nôn	2 (3.8)	0
TRAEs độ 3/4	0 (0)	0 (0)
Biến cố nghiêm trọng	3 (5.8)	0
AE dẫn đến ngưng trị	2 (3.8)	0

BN với bất thường XN độ 3/4, n (%)	ISL + LEN (n = 52)	BIC/FTC/TAF (n = 52)
Độ 3		
▪ Tăng ALT	5 (9.6)	4 (7.8)
▪ Tăng Cr	1 (1.9)	0
▪ Giảm CrCl	1 (1.9)	0
▪ Tăng đường huyết lúc đói	2 (3.8)	2 (3.9)
▪ Tăng đường huyết không nhịn ăn	0	1 (2.6)
▪ Tăng kali huyết	1 (2.5)	2 (4.9)
▪ Glucoe niệu	1 (1.9)	0
Độ 4		
▪ Tăng creatine kinase	1 (1.9)	0

Chỉ có bất thường xét nghiệm độ 3/4 có ý nghĩa lâm sàng là men gan tăng cao ở người bị viêm gan B cấp tính

1. Thử nghiệm giai đoạn II về ISL + LEN uống hàng tuần: Thay đổi CD4 và Lympho trong tuần 24

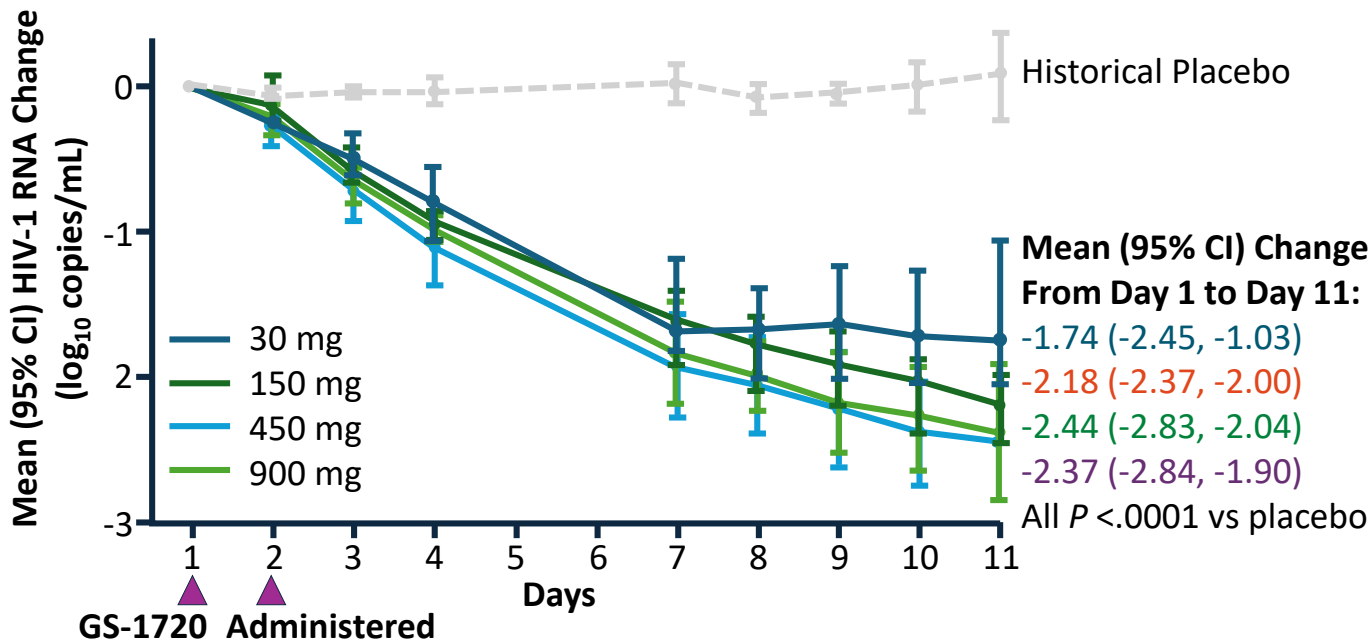


▪ Không có sự khác biệt giữa các nhóm về sự thay đổi CD4 từ ban đầu đến tuần 24 ($P = .3477$) hoặc lympho ($P = .6301$)

▪ Không có BN nào ngừng điều trị do giảm tế bào CD4+ hoặc lympho

2. Các thuốc ARV uống hàng tuần: đang được nghiên cứu

- **GS-1720 UCTH** pha Ia/b kết quả
 - Trung vị thời gian $t_{1/2}$ = 9,4 ngày
 - Hoạt động kháng virút mạnh



- Kết quả giai đoạn I của **MK-8527** NRTTI

- Sau khi uống liều đơn 0,5, 1, 3 và 10 mg, mức giảm trung bình của HIV-1 RNA vào Ngày 7 là $\geq 1,0$ log₁₀ c/mL

Log ₁₀ c/mL, Mean (Range)	Change in Plasma HIV-1 RNA at Day 7
Trial A	
10 mg (n = 6)	-1.39 (-0.87 to -1.67)
3 mg (n = 6)	-1.66 (-1.23 to -2.02)
1 mg (n = 5)	-0.95 (0.03 to -1.60)
Trial B	
1 mg (n = 8)	-1.38 (-0.98 to -2.10)
0.5 mg (n = 6)	-1.40 (-1.24 to -1.54)
0.25 mg (n = 6)	-0.80 (-0.37 to -1.21)

3. Kháng thể trung hòa trong điều trị HIV

Trial	Phase	N	Agents (Target)	Results
BANNER ¹	Ila	62	N6LS (CD4bs)*	<ul style="list-style-type: none"> Hoạt động kháng vi-rút phụ thuộc vào phơi nhiễm Hoạt động BL N6LS dự đoán nồng độ cần thiết để đạt được hiệu quả kháng vi-rút đầy đủ Phơi nhiễm cao hơn với IV so với SC
ACTG A5357 ²	II	71 [†]	VRC07-523LS (CD4bs) + LA CAB [‡]	<ul style="list-style-type: none"> 5 trường hợp thất bại về mặt virus học, 2 trường hợp được ức chế trở lại, không có ADA 1 trường hợp phát triển R263K thành CAB với BL cao VRC07-523LS IC50 16,9% với AE, 1 trường hợp IRR cấp độ 1 dẫn đến d/c
NCT04811040 ³	Ib	11	LEN + TAB (CD4bs) + ZAB (V3) [§]	<ul style="list-style-type: none"> 8/10 duy trì ức chế ở Tuần 26 khi rất nhạy cảm với 1 trong 2 bNAb, 2 có HIV-1 RNA \geq 50 c/mL AE phổ biến nhất: ISR cấp độ 1 liên quan đến LEN
T003 ⁴	I/IIa	12	PGDM1400 (V2) + PGT121 (V3) + VRC07-523LS (CD4bs) [¶]	<ul style="list-style-type: none"> 83% duy trì ức chế ở Tuần 28 36% duy trì ức chế ở Tuần 44 với sự suy giảm bNAb 2 trường hợp phục hồi sớm với kháng BL, 5 trường hợp phục hồi muộn

*Truyền một lần 1-40 mg/kg IV hoặc 10 mg/kg SC. [†]Đã nhận VRC01-523LS (vị trí liên kết CD4) + CAB LA. [‡]40 mg/kg VRC01-523LS IV Q8W + IM CAB LA Q4W.

[§]LEN 600 mg D1, D2, LEN 927 SC mg D1 + truyền một lần 30 mg/kg TAB vào D1 + truyền một lần 10 mg/kg IV hoặc 30 mg/kg IV ZAB vào D1.

^{||}Trong bộ phân tích. [¶]20 mg/kg PGDM1400 IV Q4W, 20 mg/kg IV PGT121 Q4W, 20 mg/kg VRC01-523LS IV Q4W.

1. Losos. CROI 2024. Abstr 117. 2. Taiwo. CROI 2024. Abstr 119. 3. Eron. CROI 2024. Abstr 120. 4. Juelg. CROI 2024. Abstr 121.

Những điểm chính cần ghi nhớ về các thuốc điều trị HIV tiềm năng trong tương lai

- Trong một nghiên cứu giai đoạn II về việc chuyển sang ISL + LEN uống hàng tuần, có hiệu quả điều trị và thay đổi về số lượng lympho tương tự so với việc duy trì phác đồ BIC/FTC/TAF uống hàng ngày
- Các nghiên cứu giai đoạn I về thuốc ARV uống hàng tuần, bao gồm INSTI GS-1720 và NRTTI MK-8527, đã chứng minh có phản ứng đối với vi-rút
- bNAbs (kết hợp hoặc với các thuốc ARV khác) đang được nghiên cứu tích cực nhưng vẫn chưa sẵn sàng cho thời điểm quan trọng

Phác đồ 2 thuốc

SOLAR-3D: Bối cảnh

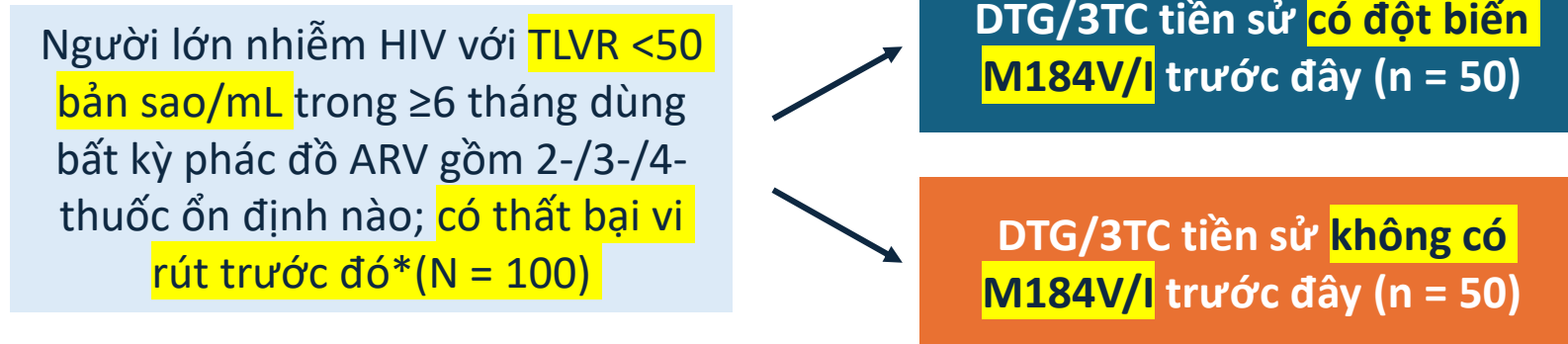
- DTG/3TC không được phê duyệt để chuyển đổi ở những người nhiễm HIV có tiền sử kháng DTG và/hoặc 3TC, hoặc thất bại điều trị trước đó.
 - Dữ liệu chưa đủ về việc liệu DTG/3TC có thể duy trì HIV-1 RNA <50 bản sao/mL ở những BN đã kiểm soát virus khi chuyển ART có hay không có đột biến M184V/I trước đây/hiện tại và/hoặc thất bại điều trị hay không.
- Dữ liệu gần đây cho thấy việc chuyển sang DTG/3TC **có thể** duy trì kiểm soát virus ở 96%-100% người nhiễm HIV vào tuần 48-96 mặc dù có đột biến 3TC trước đây/hiện tại và thất bại điều trị.
- Nghiên cứu hiện tại đánh **giá hiệu quả và an toàn** của việc chuyển sang **DTG/3TC** ở những người nhiễm HIV đã điều trị và kiểm soát được virus.

SOLAR-3D chuyển sang phác đồ 2 thuốc ở BN ổn định:

Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu tiến cứu, mở, so sánh

Wk 144



*≥2 phác đồ ART trước đây với một trong các điều kiện sau: thất bại trong việc đạt được HIV-1 RNA <50 bản sao/mL, tái phát virut >200 bản sao/mL, hoặc kháng genotypic/phenotypic đã được ghi nhận.

- **Kết thúc điểm chính:** tỷ lệ HIV-1 RNA ≥50 bản sao/mL tại tuần 48 và 96 (FDA Snapshot, ITT-E, theo đề cương)
- **Kết thúc điểm phụ:** HIV-1 RNA <50 bản sao/mL tại tuần 48 và 96 (FDA Snapshot, ITT-E, theo đề cương), số trường hợp ngừng điều trị do TBVR (HIV-1 RNA ≥50 bản sao/mL sau đó là HIV-1 RNA ≥200 bản sao/mL)

SOLAR-3D: Kết quả về virus, phân tích theo đề cương

	HIV-1 RNA \geq 50 copies/mL, n/N (%)	Có M184V/I (n = 50)	Không có M184V/I (n = 50)
Tiêu chí chính	Wk 48	1/47 (2.1)	3/47 (6.4)
	Wk 96	2/44 (4.6)	1/45 (2.2)
	Wk 144	2/39 (5.1)	3/39 (7.7)
	HIV-1 RNA <50 copies/mL, n/N (%)	Có M184V/I (n = 50)	Không có M184V/I (n = 50)
Tiêu chí phụ	Wk 48	46/47 (97.9)	44/47 (93.6)
	Wk 96	42/44 (95.5)	44/45 (97.8)
	Wk 144	37/39 (94.9)	36/39 (92.3)

SOLAR-3D: Các biến cố bất lợi đến tuần 144

Biến cố bất lợi, n (%)	Prior M184V/I (n = 50)	No Prior M184V/I (n = 50)
Có biến cố bất lợi (Aes)	23 (46)	24 (48)
AEs liên quan đến thuốc mức độ 1/2	3 (6)	5 (10)
Tất cả các AE mức độ 1/2 (xảy ra ở ≥2% dân số)		
• Mất ngủ	0	2 (4)
• Trầm cảm	1 (2)	2 (4)
• Đau đầu	1 (2)	1 (2)
• Chóng mặt/choáng váng	1 (2)	0
• COVID-19	2 (4)	5 (10)
AE dẫn đến việc rút khỏi nghiên cứu	10 (20)	7 (14)
• Tử vong	8 (16)	2 (4)
• Bị giam giữ	1 (2)	1 (2)
• Mất theo dõi (LTFU)	1 (2)	4 (8)
AE liên quan đến thuốc dẫn đến việc rút khỏi nghiên cứu	1 (2)	0
• AE nghiêm trọng, n/N (%)	19/12 (24)	30/10 (24)
• Ung thư (tuyến tiền liệt, hậu môn)	3 (6)	2 (4)
• Nhập viện (không liên quan đến thuốc nghiên cứu), n/N (%)	8/6 (12)	28/8 (16)
• Tử vong	8 (16)	2 (4)

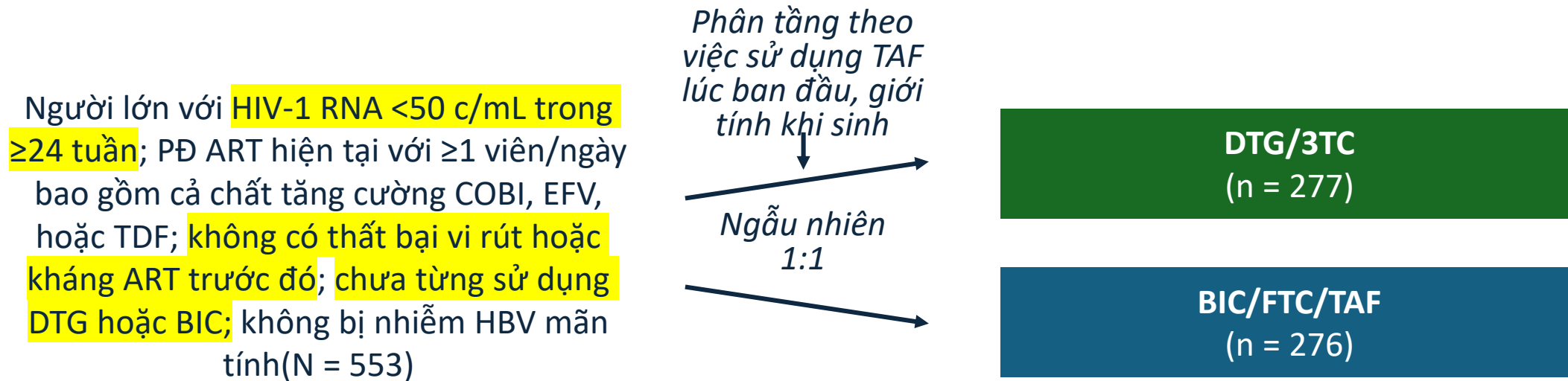
SOLAR-3D: Kết luận của nhà nghiên cứu

- Việc chuyển những người nhiễm HIV điều trị nhiều phác đồ ARV trước đây và đã kiểm soát được virus sang phác đồ DTG/3TC có hiệu quả và bền vững trong suốt 144 tuần mặc dù có thất bại điều trị trước đó và đột biến M184V/I trước đây hoặc hiện tại
- Không có người tham gia nào ngừng điều trị do TBVR

2. PASO-DOBLE (GeSIDA 11720): Chuyển đổi sang DTG/3TC so với BIC/TAF/FTC ở những người nhiễm HIV đã kiểm soát vi rút

PASO-DOBLE: Thiết kế nghiên cứu

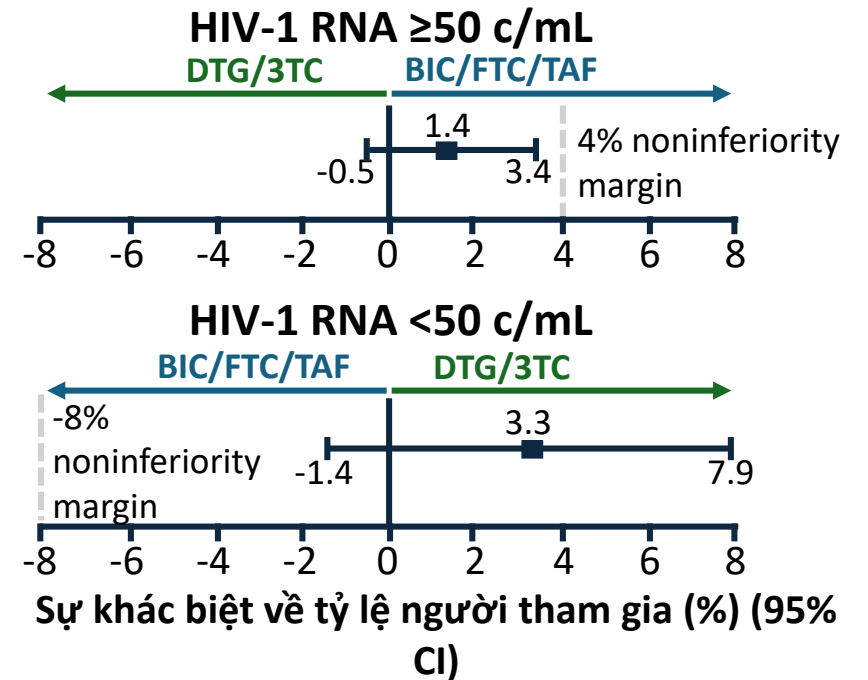
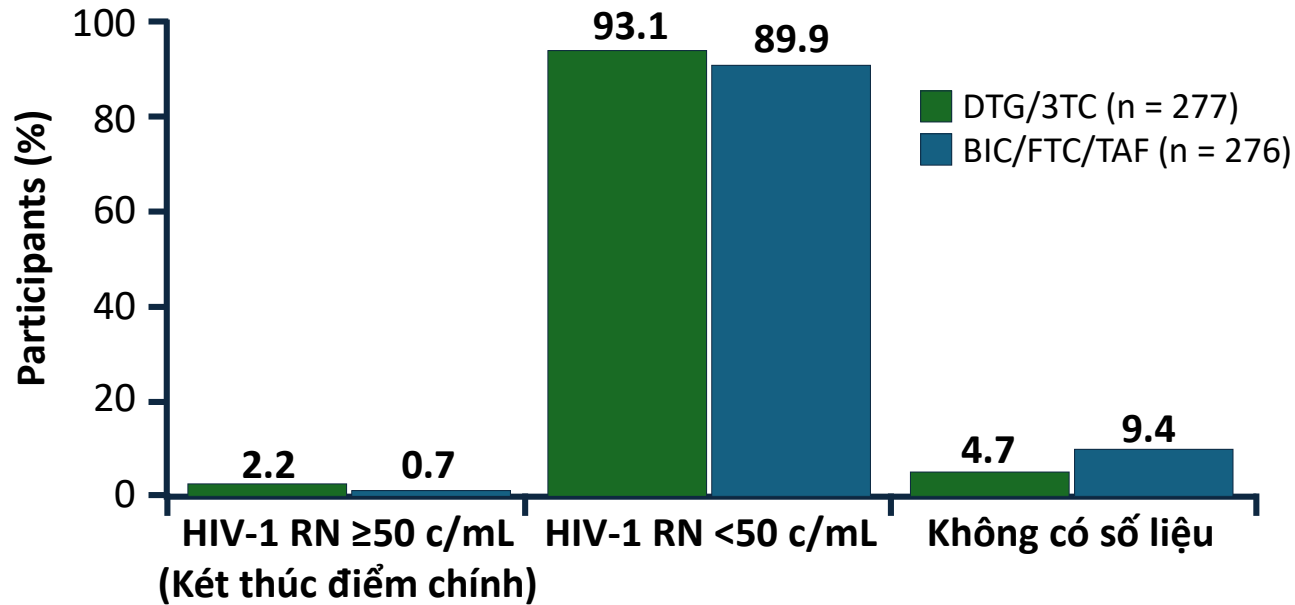
- Thử nghiệm giai đoạn IV đa trung tâm, ngẫu nhiên, nhãn mở tại Tây Ban Nha.



- Kết thúc điểm chính:** HIV-1 RNA trong huyết tương ≥50 c/mL tại tuần 48 theo FDA Snapshot với biên độ không thua kém là 4%
- Kết thúc điểm phụ chính:** hiệu quả, an toàn, khả năng dung nạp, thay đổi cân nặng

PASO-DOBLE: Hiệu quả virus học

Kết quả nhanh tại tuần 48 (Dân số ITT-E)



- Đến tuần 48, có ít nhất 1 lần tăng vọt vi rút học ở 5,8% (16/277) ở nhánh DTG/3TC và 9,4% (26/276) ở nhánh BIC/FTC/TAF; P = .106
- Tổng cộng có 98 so với 152 lần tăng vọt vi rút học ở nhóm DTG/3TC và BIC/FTC/TAF, tương ứng.
- Khẳng định thất bại vi rút đến tuần 48 ở 1 người nhận BIC/FTC/TAF so với 0 người nhận DTG/3TC; không có trường hợp kháng thuốc mới xuất hiện ở cả hai nhóm.

PASO-DOBLE: Tác dụng ngoại ý

TDP, n (%)	DTG/3TC (n = 277)	BIC/FTC/TAF (n = 276)	P Value
Bất kỳ TDP	207 (74.7)	216 (78.3)	.327
TDP độ 3/4	3 (1.1)	10 (3.6)	.049
TDP nghiêm trọng	12 (4.3)	13 (4.7)	.831
TDP do thuốc	19 (6.9)	27 (9.8)	.213
TDP dẫn đến rút khỏi NC*	1 (0.4)	2 (0.7)	.561

*DTG/3TC: khó chịu chung và đau cơ, n = 1; BIC/TAF/FTC: mất ngủ, n = 1; rối loạn giấc ngủ, n = 1.

TDP hệ thống cơ quan ở ≥10% của bất kỳ nhánh nào, n (%)	DTG/3TC (n = 277)	BIC/FTC/TAF (n = 276)
Nhiễm trùng	36.8	45.3
Cơ xương	19.5	18.5
Tiêu hóa	17.3	10.5
Chuyển hóa	13.7	9.4
T6an thần kinh	9.7	13.4

- Không có AE liên quan đến thuốc nghiên cứu hoặc AE dẫn đến tử vong ở cả hai nhóm

PASO-DOBLE: Kết quả về cân nặng

Kết quả tại tuần 48	DTG/3TC (n = 265)	BIC/FTC/TAF (n = 254)	Chênh lệch trung bình đã điều chỉnh hoặc OR (Khoảng tin cậy 95%)
Thay đổi cân nặng so với ban đầu, kg	+0.89	+1.81	+0.92 (0.17-1.66)
Thay đổi BMI so với ban đầu, kg/m ²	+0.32	+0.64	+0.32 (0.06-0.58)
Tỷ lệ phần trăm người tham gia có tăng cân >5%	20.0	29.9	1.81* (1.19-2.76) <i>P</i> = .006

*Adjusted OR.

PASO-DOBLE (GeSIDA 11720): Kết luận của các nhà nghiên cứu

- Ở BN điều trị ARV kiểm soát được virút, hiệu quả virút không kém hơn khi chuyển sang DTG/3TC so với việc chuyển sang BIC/FTC/TAF.
- DTG/3TC và BIC/FTC/TAF đều có rào cản kháng thuốc tương đối cao.
- Cả hai phác đồ đều được dung nạp tốt, với ít trường hợp ngừng điều trị do tác dụng phụ.
- Việc chuyển sang BIC/FTC/TAF dẫn đến tăng cân đáng kể hơn so với việc chuyển sang DTG/3TC.
- Mức độ tăng cân có thể phụ thuộc vào phác đồ ART trước đó và thuốc chính.

Chữa khỏi HIV

Lịch sử chữa khỏi HIV

- Năm 2007, Timothy Brown, được gọi là BN Berlin đầu tiên, là người đầu tiên được chữa khỏi HIV qua ghép tế bào gốc để điều trị bệnh bạch cầu từ một người hiến tặng mang đột biến gen hiếm CCR5-delta 32, có khả năng kháng HIV di truyền - khiến các tế bào miễn dịch được tái tạo (tế bào CD4) không thể bị nhiễm HIV.
- Mặc dù Timothy đã chết do bệnh bạch cầu tái phát vào năm 2020, nhưng thành công trong quá trình điều trị của anh đã giúp **5** người khác áp dụng các phương pháp điều trị tương tự ghép tế bào gốc không kháng HIV (lấy từ một người hiến tặng không mang đột biến này) và thuyên giảm kéo dài.
 - 2019: Adam Castillejo (BN London)
 - 2022: Paul Edmonds (BN City of Hope, California) và 1 phụ nữ (BN New York)
 - 2023: Marc Franke (BN Düsseldorf) và Romuald (BN Geneva)

Bệnh nhân Berlin thứ hai

- Bệnh nhân thứ bảy, nam giới người Đức sinh năm 1964, còn gọi "Bệnh nhân Berlin thứ hai" → đã được chữa khỏi HIV cùng với sáu BN khác trước đó cũng bằng phương pháp cấy ghép tế bào gốc để điều trị ung thư máu và HIV.
 - Các tế bào của người hiến tặng hầu như không bị HIV xâm nhập—các tế bào có đột biến gen "đồng hợp tử" kếp đối với một loại protein, CCR5-delta 32, một thụ thể cần thiết để HIV xâm nhập vào tế bào.
- Bệnh nhân Berlin thứ hai, đã đưa ra một tuyên bố gây tiếng vang: "Một người khỏe mạnh có nhiều mong muốn, một người bệnh chỉ có một mong muốn chữa khỏi bệnh mà thôi" → Hướng tới chữa khỏi HIV

CẢM ƠN!