

# 艾滋病治疗临床简介： 多替拉韦

## 前言

多替拉韦 (DTG) 是一种抗逆转录病毒药物，隶属于整合酶抑制剂 (INIs) 或整合酶链转移抑制剂 (INSTIs)。

DTG作用机制：HIV通过整合酶将病毒DNA插入宿主CD4细胞，整合酶抑制剂正是通过阻断HIV整合酶起到治疗作用。DTG作为一种整合酶抑制剂，其耐受性良好，能有效抑制HIV，可以一天服用一次，而且不易产生耐药，有望成为治疗艾滋病一线用药。

## 美国食品和药物管理局批准的整合酶抑制剂

多替拉韦 (DTG; Tivicay®)  
埃替格韦 (EVG; Vitekta®)  
拉替拉韦 (RAL; Isentress®)

## 临床试验

在对比DTG与其他抗逆转录病毒药物疗效的临床试验中，DTG和其他药物一样有效（见下表）。在一项对既往存在对其他整合酶抑制剂耐药的患者使用DTG的研究中，69%的患者在服药第24周时检测不到病毒<sup>1</sup>。



依非韦伦600 mg  
(上面) 依非韦伦200 mg  
(中间) 多替拉韦  
50 mg(下面)。

药片上的标记、颜色和设计  
在不同制造商之间可能有所不同。

## 比较多替拉韦和其他药物的临床试验

试验名称	药物与治疗方案比较	多替拉韦	结果
SPRING-2 <sup>2,3</sup>	多替拉韦 vs. 拉替拉韦	未经治疗的患者	在第48周，多替拉韦方案和拉替拉韦方案分别有88%和85%的患者达到病毒学抑制。
SAILING <sup>4</sup>	多替拉韦 vs. 拉替拉韦	抗病毒治疗失败的患者	在第48周，多替拉韦方案和达鲁那韦方案分别有71%和64%的患者达到病毒学抑制 (P=0.03)。
FLAMINGO <sup>5</sup>	多替拉韦 vs. 达鲁那韦	未经治疗的患者	在第96周，度鲁特韦方案和达鲁那韦方案分别有80%和68%的患者达到病毒学抑制 (P=0.002)。
SINGLE <sup>6</sup>	度鲁特韦和阿巴卡韦与拉米夫定 vs. 依非韦伦和替诺福韦与恩曲他滨	未经治疗的患者	在第48周，多替拉韦联合方案和依非韦伦联合方案分别有88%和81%的患者达到病毒学抑制 (P=0.003)，分别有2%和10%的患者因药物副作用或其他不良事件中止治疗。
IMPAACT P1093 <sup>7</sup>	多替拉韦联合优化背景疗法	经历过治疗的12至18岁青少年	在第48周，61%的患者达到病毒学抑制。
DAWNING <sup>8</sup>	多替拉韦和2种核苷类逆转录酶抑制剂 (NRTIs) vs. 洛匹那韦/利托那韦 (LPV/RTV) 和2种NRTIs	经一线非核苷类逆转录酶抑制剂+2种NRTIs治疗失败的成年人	在第24周，多替拉韦联合方案和洛匹那韦/利托那韦联合方案分别有78%和69%的患者达到病毒学抑制。独立数据监测委员会建议的停止洛匹那韦/利托那韦联合方案试验 (P<0.001)。

在未经治疗的女性艾滋病患者，分别使用DTG与阿巴卡韦（ABC）联合拉米夫定（3TC）方案或阿扎那韦与利托那韦（ATV/r）联合替诺福韦酯/恩曲他滨（TDF/FTC）方案，在第48周，前者达到更好的病毒学抑制（HIV-1 RNA < 50拷贝/毫升），<sup>9</sup> 差异具有统计学意义。

## 适应证

DTG用于与其他抗逆转录病毒药物联合治疗成年及青少年HIV感染患者。由于它能有效地控制体内HIV的水平，对于有治疗经历的患者来说，即使对治疗方案中其他药物存在耐药性，联合DTG也是一个特别有效的选择。DTG被美国卫生和公共服务部（DHHS）、欧洲艾滋病临床协会（EACS）和美国国际抗病毒协会（IAS-USA）推荐为一线抗HIV感染药物。世界卫生组织（WHO）2016年在关于使用抗逆转录病毒药物防治HIV感染的指南中，也将DTG作为一线抗逆转录病毒治疗（ART）替代药物（见下表）。

## WHO 2016 首选和替代成人ART方案

首选一线方案	替代一线方案
TDF + 3TC (or FTC) + EFV	AZT + 3TC + EFV (or NVP) TDF + 3TC (or FTC) + DTG TDF + 3TC (or FTC) + EFV400 TDF + 3TC (or FTC) + NVP

## 机构认证和剂量

DTG于2013年8月被美国FDA批准使用，并于2014年1月被欧洲委员会批准使用。

## 美国食品和药物管理局多替拉韦推荐给药方案

12岁以上的青少年和成人患者，体重40公斤及以上，既往没有使用过抗逆转录病毒药物或使用其他类型的抗逆转录病毒药物但没有使用过整合酶抑制剂，50毫克每日一次
既往使用过整合酶抑制剂和对其他整合酶抑制剂耐药或可疑耐药的，50毫克每日两次
正在使用以下药物之一的患者（不管以前是否有使用整合酶抑制剂）：依非韦仑、利福平、利托那韦联合福沙那韦、利托那韦联合替拉那韦，50毫克每日两次

## 欧洲委员会多替拉韦推荐给药方案

成人剂量	青少年剂量	
不存在有记录或临床可疑整合酶抑制剂耐药的，50毫克每日一次	12岁到小于18岁，体重至少40公斤且无整合酶抑制剂耐药的，50毫克每日一次	
存在有记录或临床可疑整合酶抑制剂的患者，50毫克每日两次	6到12岁儿童	
	体重 (kg)	剂量
使用以下药物之一：依非韦仑、奈韦拉平、利福平、利托那韦联合替拉那韦，50毫克每日两次	15 到小于20	20毫克每日一次(服用两片10mg 药片)
	20到小于30	25 毫克每日一次
	30到小于40	35毫克每日一次(服用一片 25 mg 药片和一片 10 mg 药片)
	40 或更高	50毫克每日一次

## 副作用

在注册研究中，DTG比依非韦仑（EFV）或达鲁那韦/利托那韦（DRV/r）有更好的耐受性，虽然本药有增加失眠的风险，但罕见严重中枢神经系统（CNS）的副作用，如抑郁和自杀意念<sup>10</sup>。随着市场推广，临床实践证据显示，DTG在临床应用中神经精神系统副作用发生率高于临床试验。荷兰的一项纳入556例患者、平均随访225天的队列研究结果显示，有15.3%的患者停用DTG，停用的原因是不能耐受、失眠、睡眠障碍、胃肠道症状和神经精神症状，如焦虑、精神病、抑郁<sup>11</sup>。该研究还发现，如ART方案中同时包含阿巴卡韦（ABC），需要停用DTG的机率就更高。

德国的一项纳入1950例使用整合酶抑制剂患者的回顾性研究显示，从2007到2016年，任何不良事件和神经精神不良事件所导致12个月内停药率，DTG分别为7.6%和5.6%，EVG分别为7.6%和0.7%，RAL分别为3.3%和1.9%。女性、年龄大于60岁、人类白细胞抗原（HLA）B \* 5701阴性且同时使用阿巴卡韦治疗的患者更容易因神经精神不良事件而停用DTG<sup>12</sup>。

## 药物相互作用

DTG可以与一些抗逆转录病毒药物及其他药物用发生相互作用。需要调整剂量或更频繁的监测。

药物	相互作用	建议
依曲韦林	降低多替拉韦浓度	多替拉韦不应在没有与阿扎那韦/利托那韦，达鲁那韦/利托那韦，或洛匹那韦/利托那韦联合用药的情况下与依曲韦林联用。
依非韦伦	降低多替拉韦浓度	建议在初始治疗、曾经治疗、初始使用整合酶抑制剂患者，多替拉韦剂量为50毫克每日二次。
奈韦拉平	降低多替拉韦浓度	应避免与奈韦拉平联合用药。
福沙那韦/利托那韦, 替拉那韦/利托那韦	降低多替拉韦浓度	建议在初始治疗、曾经治疗、或初始使用整合酶抑制剂患者，多替拉韦剂量为50毫克每日二次。
奥卡西平、苯妥英钠、苯巴比妥、卡马西平、圣约翰草	降低多替拉韦浓度	应避免与这些代谢诱导剂联合用药。
含多价阳离子药物：含有抗酸药或泻药、硫酸铝、缓冲药物	降低多替拉韦浓度	多替拉韦应该在服用含多价阳离子药物2小时前或6小时后服用。
口服钙剂，补铁药物，包括含钙、铁的多种维生素	降低多替拉韦浓度	多替拉韦应该在服用钙剂、铁剂2小时前或6小时后服用。
二甲双胍	升高二甲双胍浓度	多替拉韦与二甲双胍开始合用时，每日二甲双胍最大剂量为1000毫克。停止使用多替拉韦时，二甲双胍的剂量需要调整。对使用二甲双胍的患者在开始使用或停止多替拉韦时建议时密切监测血糖。
利福平	降低多替拉韦浓度	建议在初始治疗、曾经治疗、或初始使用整合酶抑制剂患者，多替拉韦剂量为50毫克每日二次。

## 禁忌

DTG在以下患者中禁用：

- DTG过敏史
- 正在使用多非利特（III类抗心律失常药物）的患者：由于本药潜在增加多非利特血药浓度的风险和与此相关的严重和/或危及生命的不良事件（如QT间期延长和尖端扭转性室速）。

## 证据不足<sup>13</sup>

**妊娠：**在有关本药妊娠期用药的安全性数据报告中没有发现异常，包括抗逆转录病毒药物妊娠登记（APR）、欧洲的孕妇和儿童HIV队列协作（EPPICC）、DTG注册试用和同情使用计划。然而，由于这些数据样本量较小所以难以得出肯定的结论。在博茨瓦纳的一项研究中，分别对女性妊娠患者采用EFV或DTG联合TDF/FTC方案进行初始治疗，两种方案在出生结局方面没有明显差异<sup>14</sup>。

**结核：**用DTG为主方案治疗艾滋病/结核病联合感染的的数据是有限的，相关的研究正在进行或设计中。

**中低收入国家：**DTG研究纳入了有限的来自中低收入国家的患者。DAWNING研究的所有624名受试者均来自于中低收入国家，其中106名来自亚洲。在中低收入国家的几个附加的研究正在进行中（如在南非和喀麦隆进行的ADVANCE<sup>15</sup>和NAMSAL<sup>16</sup>研究）。

## 南亚和东南亚多替拉韦使用情况

2014年4月，药品专利池（MPP）与发明DTG的ViiV医疗公司签署协议，自愿许可<sup>17</sup>通用儿童和成人配方的生产和销售。儿童自愿许可证<sup>18</sup>允许DTG销往121个国家而无需支付专利费用。成人许可证<sup>19</sup>允许DTG被销往92个国家，其他国家需该产品专利未被授予或者该产品拿到该国家的专利强制许可证<sup>20</sup>。带有ViiV医疗公司商标的DTG在中国、香港特区、马来西亚、新加坡、台湾以及泰国等地的医院被广泛使用。

南亚和东南亚只有儿童通用配方才能上市的国家	南亚和东南亚成人和儿童通用配方都可以上市的国家
马来西亚、斯里兰卡、泰国	孟加拉，不丹，柬埔寨，印度，印度尼西亚，老挝，缅甸，尼泊尔，菲律宾，越南

成人和儿童DTG通用配方销售国家名单可以从脚注18和19查阅。

印度仿制药公司在获得MPP和ViiV医疗公司自愿许可证后，于2017年2月开始生产和销售该药。仿制药售价为2990卢比（约合44.60美元<sup>21</sup>），以30, 50毫克两种规格供应印度私人市场（即政府采购以外）。预计由政府资助的国家HIV项目带来的大量采购将会降低该药的价格。

## REFERENCES

1. Castagna A, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study, *The Journal of Infectious Diseases*, August 2014.
2. Francois R, et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study, *The Lancet*, March 2013.
3. Francois R, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial, *The Lancet Infectious Diseases*, November 2013.
4. Cahn P, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naive adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study, *The Lancet*, August 2013.
5. Jean MM, et al. Once-daily dolutegravir versus darunavir plus ritonavir for treatment-naive adults with HIV-1 infection (FLAMINGO): 96 week results from a randomised, open-label, phase 3b study, *The Lancet HIV*, April 2015.
6. Sharon W, et al. Dolutegravir plus abacavir/lamivudine for the initial treatment of HIV-1 infection, *The New England Journal of Medicine*, November 2013.
7. Rolando V, et al. Safety and efficacy of dolutegravir (DTG;GSK1349572) in treatment-experienced HIV-1 infected adolescents: 24-week results from IMPAACT P1093. IDWeek 2013, San Francisco, USA, poster abstract number 172, October 2013.
8. About M, et al. Superior efficacy of dolutegravir (DTG) plus 2 nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) compared with lopinavir/ritonavir (LPV/RTV) plus 2 NRTIs in second-line treatment: interim data from the DAWNING study, abstract #TUAB0105LB, presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
9. Orell C, et al. Superior efficacy of dolutegravir/abacavir/lamivudine (DTG/ABC/3TC) fixed dose combination (FDC) compared with ritonavir (RTV) boosted atazanavir (ATV) plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine (TDF/FTC) in treatment-naïve women with HIV-1 infection (ARIA Study). Presented at the International AIDS Conference (IAC), 18-22 July 2016, Durban, South Africa. Abstract #10215.  
[www.viiivhealthcare.com/media/press-releases/2016/july/aria-study-shows-superior-efficacy-of-triumeq-for-treatment-na%C3%AFve-women-living-with-hiv.aspx](http://www.viiivhealthcare.com/media/press-releases/2016/july/aria-study-shows-superior-efficacy-of-triumeq-for-treatment-na%C3%AFve-women-living-with-hiv.aspx)
10. Fit for Purpose, Antiretroviral treatment optimisation for adults and children, HIV i-Base, July 2017
11. Boer M, et al. Intolerance of dolutegravir-containing combination antiretroviral therapy regimens in real-life clinical practice, *AIDS*, November 2016.
12. Coffmann C, et al. Higher rates of neuropsychiatric adverse events leading to dolutegravir discontinuation in women and older patients, *HIV Medicine*, January 2017.
13. Adapted from Fit for Purpose, Antiretroviral treatment optimisation for adults and children, HIV i-Base, July 2017
14. Zash R, et al. Dolutegravir/tenofovir/emtricitabine (DTG/TDF/FTC) started in pregnancy is as safe as efavirenz/tenofovir/emtricitabine (EFV/TDF/FTC) in nationwide birth outcomes surveillance in Botswana, abstract # MOAX0202LB presented at IAS Science, 24-26 July 2017, Paris, France.
15. ClinicalTrials.gov. ADVANCE Study of DTG + TAF + FTC vs DTG + TDF + FTC and EFV + TDF+FTC in First-line Antiretroviral Therapy (ADVANCE). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03122262>
16. ClinicalTrials.gov. Efficacy and Safety of a Dolutegravir-based Regimen for the Initial Management of HIV Infected Adults in Resource-limited Settings (NAMSAL). <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02777229>
17. A voluntary license is an agreement that an originator company or a patent holder may make with other parties that provides the legal right to manufacture, import, and/or distribute the originator company's pharmaceutical product.
18. Medicines Patent Pool Foundation Paediatric Sublicense Agreement. <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/MPPF-Sublicence-Paediatric-Execution-version-20140401.pdf>
19. Medicines Patent Pool Foundation Adult Sublicense Agreement. <http://www.medicinespatentpool.org/wp-content/uploads/ViiV-MPPF-Adult-Amended-and-Restated-Sublicence-Adult11.pdf>
20. Compulsory licensing is when a government allows a party other than the original patent holder to produce a previously patented product or process without the consent of the patent owner.
21. 1 USD=66.96 Indian Rupees. <https://www.rbi.org.in/> accessed February 14, 2017.