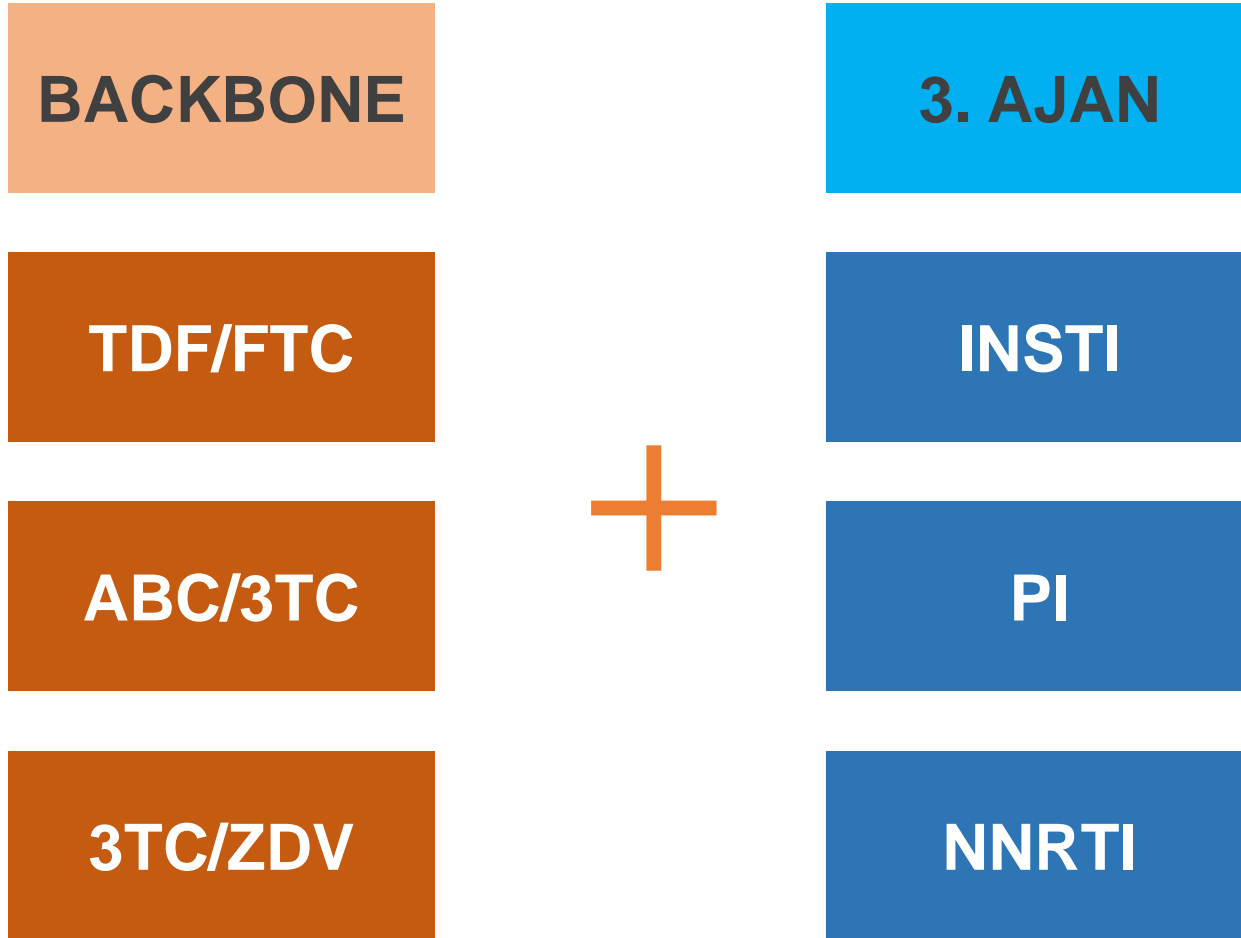


HIV Pozitif Hastalarınızın Bugünü ve Yarını İçin Dolutegravir Bazlı Tek Tablet Rejimi TRIUMEQ

Dr Dilek Yıldız Sevgi

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji
Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dün tedavi kararı verilirken
Backbone + 3. Ajan



Bugün ve gelecekte tedavi kararında İntegraz İnhibitörleri

INSTIs
DTG, RAL, EVG/c



ABC/3TC

**TDF/FTC ya
da TAF/FTC**

3TC

RPV

Türkiye'de bulunan
ilaçlar

Tek tablet olarak
Triumeq
DTG/ABC/3TC

- DTG ya da RAL ile TDF/FTC kombinasyonu
- EVG/c ile tek tablet

DTG+3TC tek tablet rejimi olarak faz çalışmaları devam ediyor. Türkiye'de 3TC (Epivir tb) bulunuyor.

DTG+RPV tek tablet rejimi olarak faz çalışmaları devam ediyor.

ART başlarken

İlaçla ilgili beklenenler

- Yüksek Etkinlik
- Yüksek Genetik Bariyer
- Güvenirlik
- Düşük İlaç Etkileşimleri
- Kullanım kolaylığı (Tek tablet, tek doz)
- Yemeklerden bağımsız
- Ekonomik Tedavi

Hastayı gözlemlerken;

- Eşlik eden hastalıklar
- Cinsiyet
- Gebelik
- Yaşam koşulları
- Tedaviye Uyum
- Hasta Tercihi

INSTI sınıf içi özelliklerin kıyaslanması

- Potent ve hızlı etki
- Toksikite düşük
- DTG genetik bariyer yüksek
- DTG diğer INSTI'lar ile çapraz direnç yok
- DTG mutad dozunda günde 1 kere uygulamaya izin verir
- DTG ve RAL ilaç etkileşimi sınırlı/yok
- Kobisistat etkileşimlere yol açabilir
- DTG ile birden fazla ilaç sınıfıyla kombinasyon
- DTG ile backbone'lu veya backbone olmadan tedavi
- DTG ve EVG/c ile tek tablet imkanı
- DTG ile yemeklerden bağımsız uygulama

HIV İLE ENFEKTE HASTALARIN ÇOĞUNDA ÖNERİLEN TEDAVİLER

(virolojik etkinlik, tolere edilebilir, düşük yan etki profili ve kolay kullanım)

İNİ+2 NRTİ

- DTG/ABC/3TC (AI)
- DTG + tenofovir/FTC (TDF ve TAF için AI)
- EVG/cobi/tenofovir/FTC (TDF ve TAF için AI)
- RAL* + tenofovir/FTC (TDF, AI ve TAF, AII)

* 2x400 mg ya da 1x 1200 mg (600 mg'lık tabletler)

DHHS; 2017

HIV İLE ENFEKTE HASTALARIN ÇOĞUNDA ÖNERİLEN TEDAVİLER

İlk Seçenekler

İNİ

- DTG/ABC/3TC
- DTG+TAF/FTC veya TDF/FTC
- EVG/cobi/TAF/FTC veya EVG/cobi/TDF/FTC
- RAL+TAF/FTC veya TDF/FTC

NNRTİ

- RPV/TAF/FTC veya RPV/TDF/FTC (viral yük<100.000 kopya/ml ve CD4 hücre sayısı >200/mm³)

PI

- DRV/c+TAF/FTC veya TDF/FTC
- DRV/r+TAF/FTC veya TDF/FTC

Kardiyovasküler risk; Efsane mi, Gerçek mi ?

1. Gözlemsel çalışmalara genel bakış

- Kronik Böbrek Hastalığı ve yasa dışı ilaç kullanımı gibi ilave risk faktörleri için uyarılamanın yapıldığı diğer çalışmalar aradaki ilişkiyi **tanımlamamıştır**.

Çalışma	Tasarım	MI olayları	ABC Etkisi (MI üzerinde)?
D:A:D kohortu ¹ (N = 33,308)	Gözlemsel kohort	Prospektif, ön tanımlı	Var
FHVT ² (N = 1173)	Küme olgu – kontrol çalışması	Prospektif, MI varlığı retrospektif olarak valide edilmiştir	Yok*
GSM kohortu ³ (N = 19,424)	Gözlemsel kohort	Prospektif, ön tanımlı	Yok [†]
AKÇG kohortu (A5001/ALLRT) ⁴ (N = 5056)	Gözlemsel kohort	Prospektif, ön tanımlı	Yok

ABC başlangıcında ARV ile tedavi edilen hastaların hepsi ya da büyük bir çoğunluğu

*Kısa – süreli/yakın zamandaki ABC maruziyeti (halen veya son 6 ay içinde) artmış MI riski ile ilişkilendirilmiştir; ancak, analiz kokain ve intravenöz ilaçlar kullanmayan kişilerle sınırlandırıldığında söz konusu ilişki ortadan kalkmıştır.

[†]Hastalar KBH, hiperkolesterolemi, yaş, hipertansiyon, tip 2 diyabet, sigara kullanımı vb. faktörler için dengelendiğinde hiçbir ilişki bulunmamıştır.

FHVT: Fransız Hastanesi Veri Tabanı. GSM: Gazi Sağlık Merkezleri. AKÇG: AIDS Klinik Çalışma Grubu. ABC: Abakavir.

KBH – Kronik Böbrek Hastalığı. MI – Miyokard infarktuşu.

Kardiyovasküler risk; Efsane mi, Gerçek mi ?

2. Randomize kontrollü çalışmalarda yapılan meta-analizlere genel bakış

- ABC ve KVH riski arasındaki ilişki, RKÇ'lerden yapılan bazı meta-analizlere de konu olmuştur.¹⁻³
- Aşağıdaki meta-analizlerde, ABC kullanımı ile MI gibi KV olaylar arasında **herhangi bir bağlantı tespit edilmemiştir.**¹⁻³

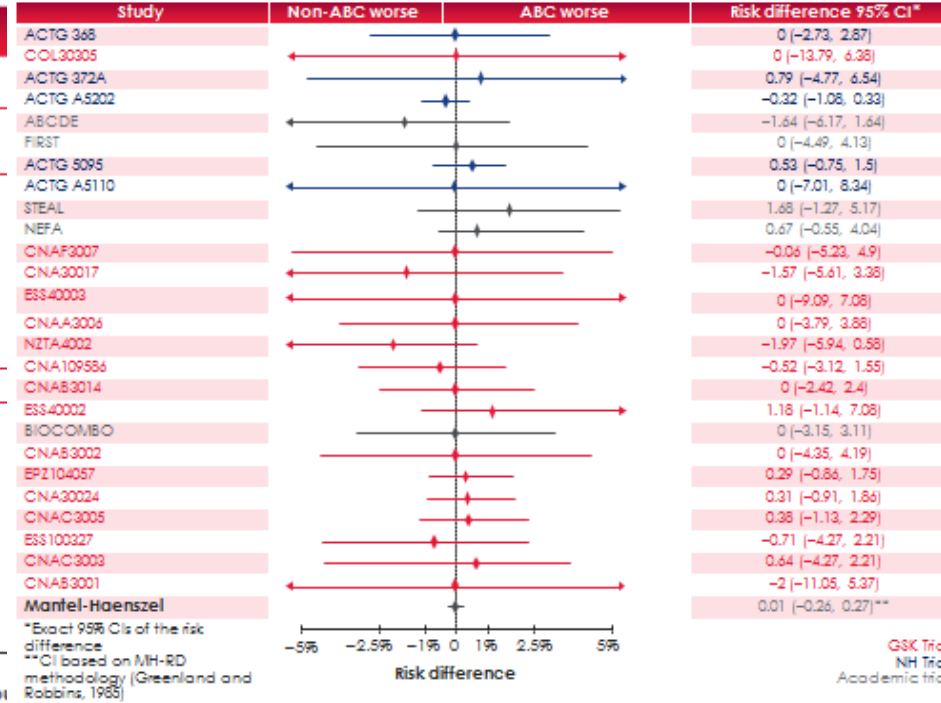
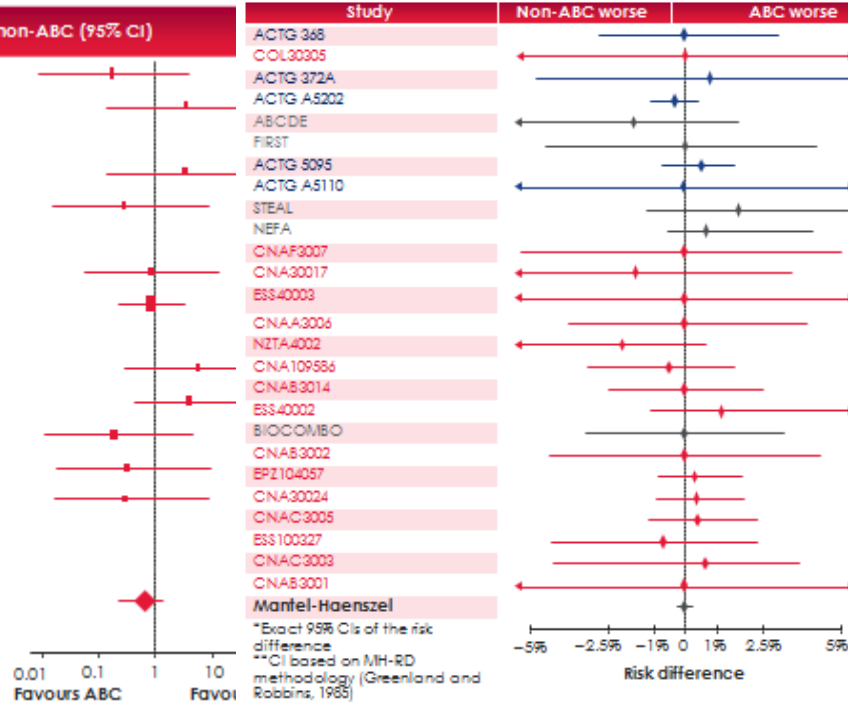
Çalışma	Tasarım	CV olayları	ABC'nin MI etkisi?
Brothers ve ark. (GSK analizi) ¹ (N=14,174)	52 çalışma*	Retrospektif veritabanı araştırması	Yok
Cruciani ve ark. ² (N=9233)	28 randomize kontrollü çalışma	Retrospektif	Yok
Ding ve ark. (FDA analizi) ³ (N=9868)	26 randomize kontrollü çalışma	Retrospektif	Yok

* Dahil edilen 52 çalışmanın 36'sı RKÇ, 16'sı tek kollu çalışmaydı.

ABC – Abakavir
RKÇ – Randomize Kontrollü Çalışma
MI – Miyokard infarktuşu
KV - Kardiyovasküler

Abakavir içeren bir rejimi kullanan HIV+ hastalarda MI riski artmaz

Study or subgroup	ABC n	Control n	Risk ratio ABC vs non-ABC (95% CI)
CNA30017	104	103	0.20 (0.01, 4.08)
CNA30024	324	325	3.01 (0.12, 73.60)
CNAAB3003	83	80	Not estimable
CNAAB3005	262	264	3.02 (0.12, 73.87)
CNAB3001	46	48	0.35 (0.01, 8.32)
CNAB3002	91	91	Not estimable
CNAF3007	96	91	0.95 (0.06, 14.93)
ACTG5202	928	929	0.57 (0.17, 1.95)
ESS100327	137	141	Not estimable
ESS40002	85	166	5.83 (0.24, 141.50)
STEAL	179	178	2.98 (0.31, 28.41)
NZTA4002	150	151	0.14 (0.01, 2.76)
Opravit 2002	84	79	0.31 (0.01, 7.59)
ASSERT	192	193	0.34 (0.01, 8.17)
HEAT	343	345	Not estimable
CNA3014	169	173	Not estimable
Total (95% CI)	3,273	3,357	0.74 (0.39, 1.42)
Total events	11	15	



Cruciani meta-analiz

[AIDS](#). 2011 Oct 23;25(16):1993-2004.

FDA meta-analizi

J Acquir Immune Defic Syndr 2012;61:441-447

HIV+ hastalarda KV riski nasıl değerlendiriyoruz?

Risk ölçęđi	Risk kategorileri		
Framingham	Düşük risk ($\leq 10\%$)	Orta düzeyde risk ($>10\% - \leq 20\%$)	Yüksek risk ($>20\%$)
D:A:D	Düşük risk ($<5\%$)		Yüksek risk ($>5\%$)

>300.000 hasta

Gerçek yaşam klinik deneyiminde dolutegravir ile tedavi edilmiştir¹⁰

33 Ülke

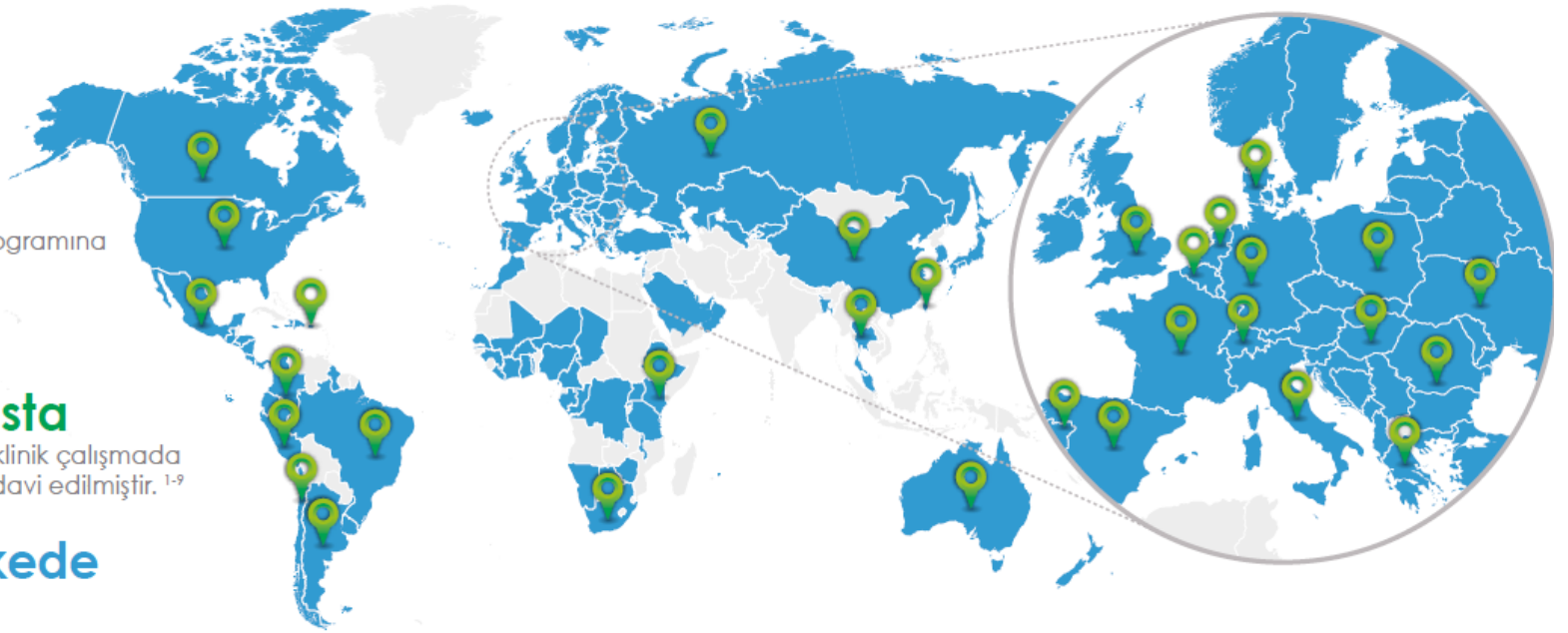
klirik geliştirme programına dahil olmuştur.¹⁻⁹

2456 Hasta

dokuz randomize klinik çalışmada dolutegravir ile tedavi edilmiştir.¹⁻⁹

>100 Ülkede

onaylanmıştır.¹⁰



1. Raffi F, et al. Lancet 2013;381:735–43. 2. Walmsley SL, et al. N Engl J Med 2013;369:1807–18. 3. Clotet B, et al. Lancet 2014;383:2222–31. 4. Orell C, et al. Lancet HIV 2017 Published Online July 17, 2017 [http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018\(17\)30095-4](http://dx.doi.org/10.1016/S2352-3018(17)30095-4). 5. Trottier B, et al. Antiviral Therapy: in press (doi: 10.3851/IMP3166). 6. Aboud M, et al. Presented at: Annual International AIDS Conference; July 23-26, 2017; Paris, France. Abstract TUAB0105LB. 7. Viani RM, et al. Pediatr Infect Dis J 2015 November ; 34(11): 1207–1213. doi:10.1097/INF.0000000000000848. 8. Cahn P, et al. Lancet 2013;382:700–8. 9. Castagna A, et al. J Infect Dis 2014;210:354–62. 10. ViiV Healthcare. Data on file. ViiV/DGR/0013/17.

Dolutegravir ile yapılan faz 3 çalışma sonuçları

Çalışma	Hasta sayısı	Süre	Karşılaştırma kolu	Viral Yük <50 kopya/ml	Sonuç
Naif hastalar					
SINGLE	833	144 hf	DTG+ABC/3TC	%71	DTG > EFV
			EFV/FTC/TDF	%63	
SPRING-2	822	96 hf	DTG + iki NRTI	%81	RAL'e non-inferior
			RAL + iki NRTI	%76	
FLAMINGO	484	96 hf	DTG + iki NRTI	%80	DTG > DRV/r
			DRV/RTV + iki NRTI	%68	
Tedavi deneyimli hastalar					
SAILING	715	48 hf	DTG + iki NRTI	%71	DTG > RAL
			RAL + iki NRTI	%64	
DAWNING	627	24 hf	DTG + iki NRTI	%82	DTG > LPV/r
			LPV/r + iki NRTI	%69	

Dawning Çalışma Dizaynı ve Sonuçları

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: 24 Week Interim and Sub Group Analysis from the DAWNING Study

Dannae Brown,¹ Michael Aboud,² Richard Kaplan,³ Johannes Lombaard,⁴ Fujie Zhang,⁵ José Hidalgo,⁶ Elmira Mamedova,⁷ Marcelo Losso,⁸ Ploenchan Chetchotisakd,⁹ Jörg Sievers,² Judy Hopking,¹⁰ Mark Underwood,¹¹ Maria Claudia Nascimento,² Martin Gartland,¹¹ Kimberly Smith¹¹

¹ViiV Healthcare, Abbotsford, Australia; ²ViiV Healthcare, Brentford, UK; ³Desmond Tutu HIV Foundation, Cape Town, South Africa; ⁴Joshua Research, Bloemfontein, South Africa; ⁵Beijing Ditan Hospital, Beijing, China; ⁶VÍA LIBRE, Lima, Peru; ⁷Kiev AIDS Centre, Kiev, Ukraine; ⁸Hospital J M Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina; ⁹Srinagarind Hospital, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand; ¹⁰GlaxoSmithKline, Stockley Park, UK; ¹¹ViiV Healthcare, Research Triangle Park, NC, USA

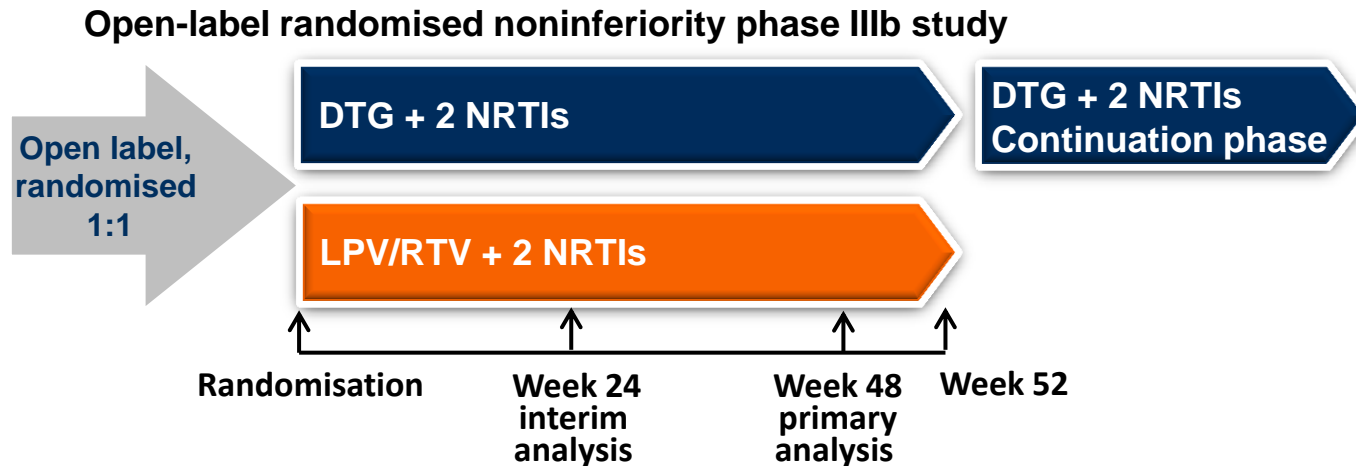
DAWNING: Introduction

- There remains a need to optimise second-line ART in resource-limited settings
- Limited studies have explored a non-PI based regimen for second-line treatment
- The DAWNING study was conducted to evaluate the safety and efficacy of DTG + 2 NRTIs versus a current WHO-recommended regimen of LPV/RTV + 2 NRTIs in HIV-1–infected subjects failing first-line therapy of an NNRTI + 2 NRTIs (ClinicalTrials.gov: NCT02227238)
- The study enrolled from December 2014 to August 2016 and is ongoing

ART, antiretroviral therapy; DTG, dolutegravir; HBV, hepatitis B virus; LPV/RTV, lopinavir/ritonavir; NRTI, nucleoside reverse transcriptase inhibitor; NNRTI, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor; PI, protease inhibitor; 3TC, lamivudine.

Aboud et al. IAS 2017; Paris, France. Slides TUAB0105LB
Brown et al. ICASA 2017; Abidjan, Côte d'Ivoire. THAB1501.

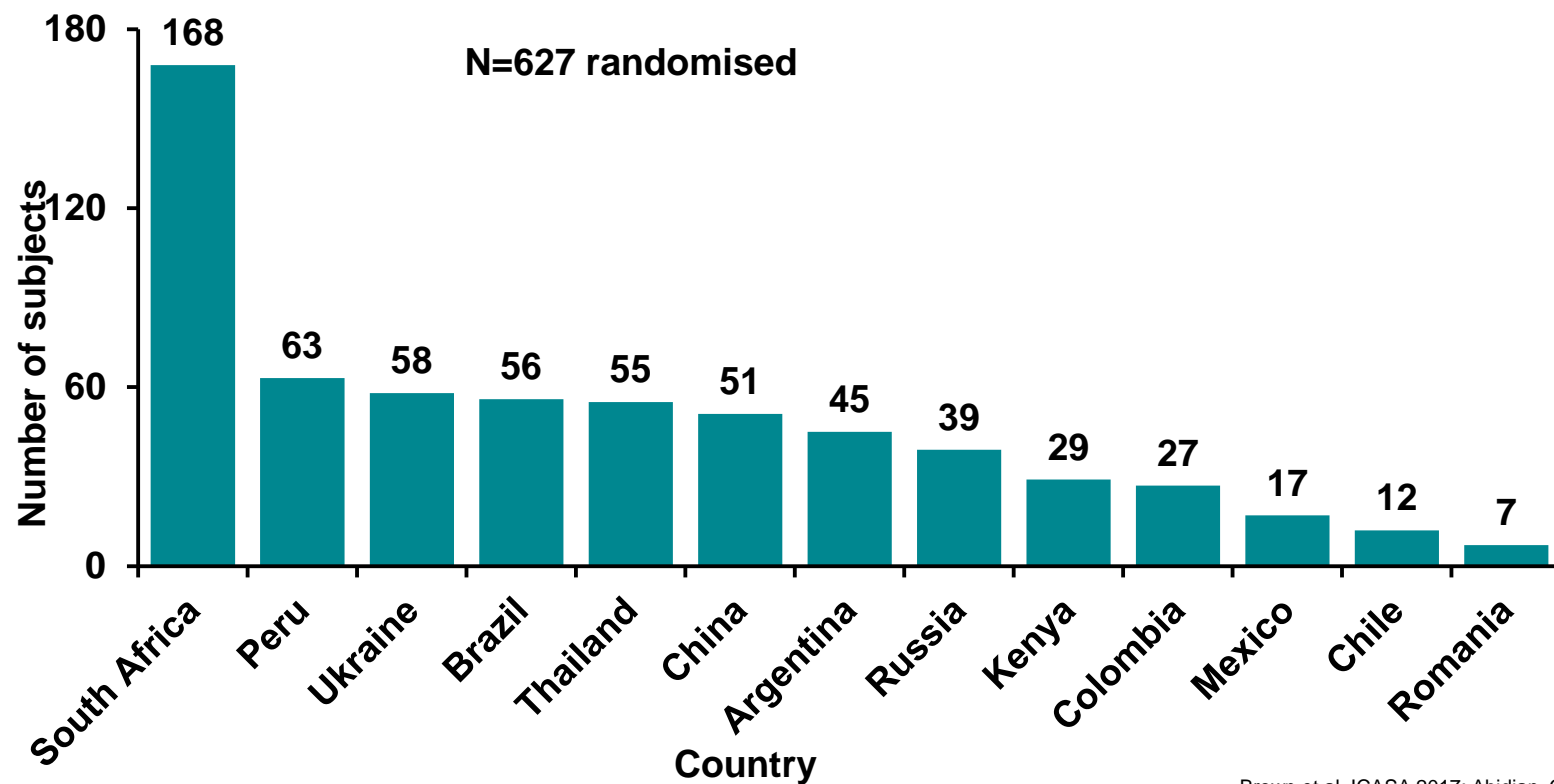
Study Design



- **Key eligibility criteria:** on first-line 2 NRTIs + NNRTI regimen for ≥ 6 months, failing virologically (HIV-1 RNA ≥ 400 c/mL on 2 occasions); no primary viral resistance to PIs or INSTIs. Investigator-selected NRTIs had to include at least one fully active NRTI based on viral resistance testing at Screening
- **Stratification:** by HIV-1 RNA (\leq or $>100,000$ copies/mL), number of fully active NRTIs in the investigator-selected study background regimen (2 or <2)
- **Primary endpoint:** proportion with HIV-1 RNA <50 c/mL at Week 48 using the FDA snapshot algorithm (12% noninferiority margin)

FDA, US Food and Drug Administration; INSTI, integrase strand transfer inhibitor.

Global Enrolment

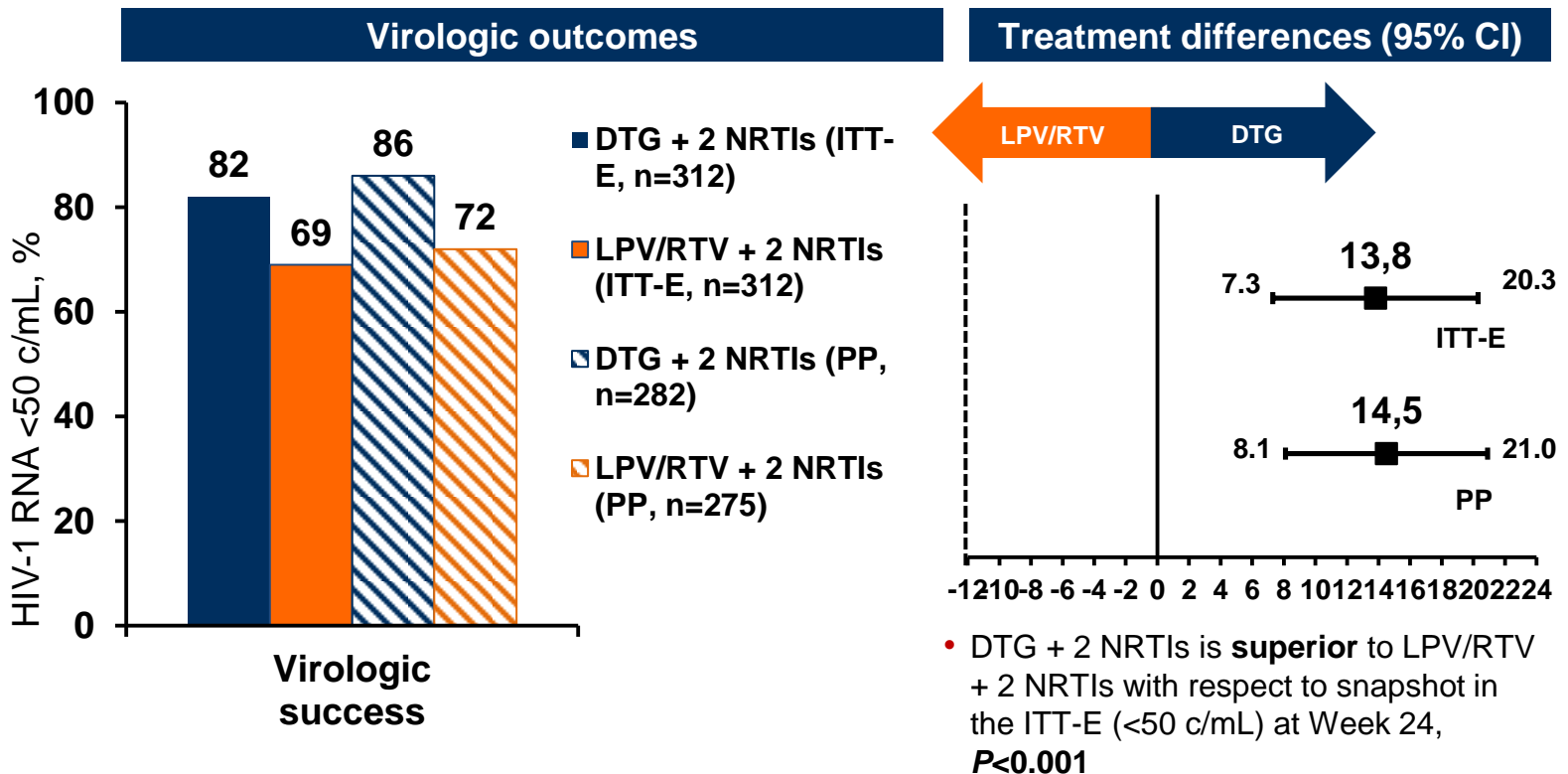


Brown et al. ICASA 2017; Abidjan, Côte d'Ivoire. THAB1501.

Demographics and Baseline Characteristics

	DTG + 2 NRTIs (n=312)	LPV/RTV + 2 NRTIs (n=312)
Age, median (range), years	37.0 (19-64)	37.0 (18-72)
Female, n (%)	116 (37)	103 (33)
Race/Ethnicity, n (%)		
African heritage	130 (42)	112 (36)
American Indian	42 (13)	53 (17)
White	90 (29)	91 (29)
Asian	50 (16)	56 (18)
Hepatitis B, n (%)	13 (4)	16 (5)
Hepatitis C, n (%)	25 (8)	25 (8)
CDC category, n (%)		
C: AIDS	106 (34)	95 (30)
HIV-1 RNA, mean, log c/mL	4.21	4.22
>100,000 c/mL, n (%)	70 (22)	63 (20)
CD4+ cell count, cells/mm³		
<200, n (%)	166 (53)	151 (48)
Duration of first antiretroviral regimen, mean, months	37	35
Prior therapy agent, n (%)		
EFV	242 (78)	242 (78)
TDF	181 (58)	186 (60)
AZT	89 (29)	89 (29)

Snapshot Outcomes at Week 24: ITT-E and PP Populations



CI, confidence interval; ITT-E, intent-to-treat exposed; PP, per protocol.

Brown et al. ICASA 2017; Abidjan, Côte d'Ivoire. THAB1501.

Snapshot Outcomes at Week 24: ITT-E

n (%)	DTG + 2 NRTIs (n=312)	LPV/RTV + 2 NRTIs (n=312)
Virologic response	257 (82)	215 (69)
Virologic nonresponse	37 (12)	77 (25)
Data in window not below <50 c/mL	32 (10)	67 (21)
Discontinued for other reason while not <50 c/mL	1 (<1)	4 (1)
Change in ART	4 (1)	6 (2)
No virologic data	18 (6)	20 (6)
Discontinued study due to AE or death	4 (1)	12 (4)
Discontinued study for other reasons	12 (4)	4 (1)
Missing data during window but on study	2 (<1)	4 (1)

AE, adverse, event; ART, antiretroviral therapy; ITT-E, intent-to-treat exposed

Brown et al. ICASA 2017; Abidjan, Côte d'Ivoire. THAB1501.

Summary of Adverse Events (Randomised Phase)

	DTG + 2 NRTIs (n=314) ^a	LPV/RTV + 2 NRTIs (n=310)
Any adverse event, n (%)	204 (65)	231 (75)
Most common AEs (≥5% in either arm)		
Diarrhoea	28 (9)	98 (32)
Upper respiratory tract infection	37 (12)	34 (11)
Nausea	11 (4)	28 (9)
Headache	22 (7)	16 (5)
Lower respiratory tract infection	11 (4)	14 (5)
Vomiting	5 (2)	17 (5)
Any neuropsych AE	19 (6)	15 (5)
Drug-related AE	47 (15)	113 (36)
All drug-related grade 2-4 AEs	9 (3)	40 (13)
Diarrhoea	1 (<1)	22 (7)
Serious AEs or death^b	17 (5)	18 (6)
Drug-related serious AEs	2 (<1)	2 (<1)
AEs leading to withdrawal	7 (2)	17 (5)

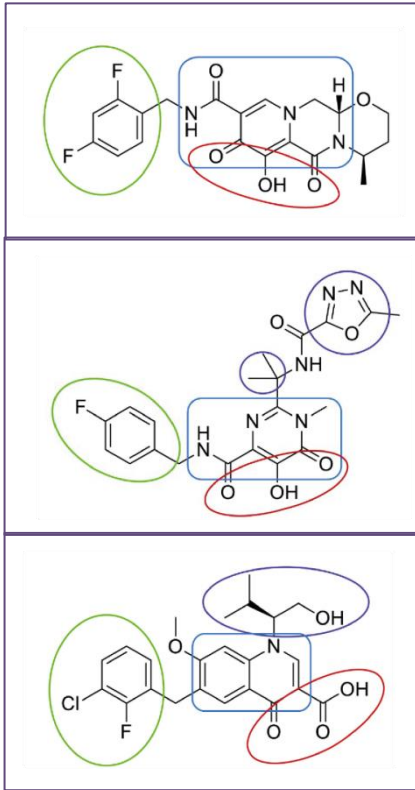
^aTwo patients received DTG+2NRTIs instead of LPV/r + 2 NRTIs. ^bFour fatal SAEs: DTG + 2 NRTIs, n=1 (pneumonia); LPV/RTV, n=3 (pneumonia, encephalitis/IRIS, encephalitis).

Conclusions

- **Week 24 results demonstrated that DTG + 2 NRTIs was superior to LPV/RTV + 2 NRTIs**
 - Adjusted difference 13.8%, 95% CI: 7.3% to 20.3%, P <0.001
 - Difference primarily driven by higher rate of virologic failure (Snapshot) in LPV/RTV arm
 - Results were consistent across subgroups including baseline VL ($\leq 100,000$ or $>100,000$ copies/mL), active NRTIs (2 vs <2), gender (male vs female), race (African heritage vs non-African heritage) and CD4 cell count (≥ 200 vs <200 cells/mm³)
- **DTG + 2 NRTIs had a favourable safety profile compared to LPV/RTV + 2 NRTIs**
- There were no treatment-emergent primary INSTI or NRTI resistance mutations in the DTG arm during the randomised phase
- The study provides important data to help guide treatment decisions for second-line therapy

INSTI'lerinin vahşi tip integrazdan ayrışma yarı ömürleri

Dolutegravir'in bağlı kalma süresi 71 saattir.



Dolutegravir → 71 saat

Raltegravir → 8,8 saat

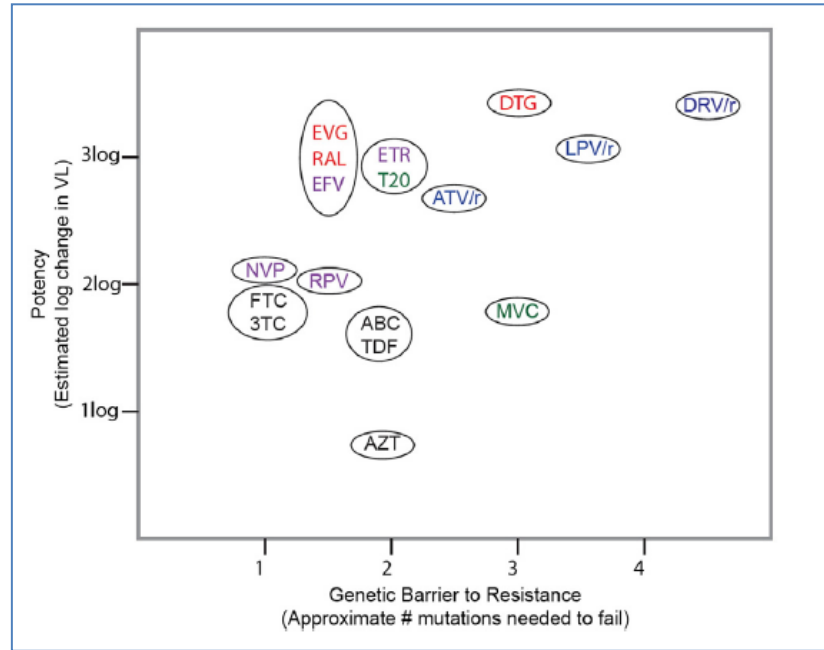
Elvitegravir → 2,7 saat

Dolutegravir yapısı gereği HIV-1 integraz-DNA kompleksine **raltegravir** veya **elvitegravirden** daha uzun süre bağlı kalmaktadır

Bu potent bağlanmanın sonucu olarak birinci basamak tedavide bugüne kadar DTG'ye karşı direnç gelişimi gösterilmemiştir

ART'lerin genetik bariyerleri

Dolutegravir yüksek genetik bariyere sahiptir.



RAL ve EVG çapraz direnç var
DTG çapraz direnç yok/az

İlaç-ilaç etkileşimleri

- DTG ile yok/sınırlı
- RAL ile yok/sınırlı
- EVG ile kobisistat nedeniyle olabilmektedir

Dolutegravir ile booster (cobisistat, ritonavir)
gereksinimi yok

Drug-drug Interactions between ARVs and Non-ARVs⁽¹⁾

Non-ARV drugs	ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV
atorvastatin	↑822%	↑	↑290%	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
fluvastatin	↑	↑	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
pravastatin	↑	↑	↑	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
rosuvastatin	↑242%	↑213%	↑93%	↑48%	↑107%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
simvastatin	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
amlodipine	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
diltiazem	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
metoprolol	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
verapamil	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
warfarin	↑	↑ or ↓	↑	↓	↓	↑ or ↓	↑	↑ or ↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
diazepam	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
midazolam (oral)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
triazolam	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
citalopram	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↓	↓	↓	↔ ^{iv}	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
mirtazapine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
paroxetine	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
sertraline	↑	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↓7%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
bupropion	↔	↓	↔	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
pimozide	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↔ ^{iv}	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
carbamazepine	↑D	↑D	↑D	↑	↑D	↓27%D36%	D	↓D	D	D	D	D	D	↑	↔	↔	D	↔	↑ ⁱⁱ
lamotrigine	↔	↓32% ⁱⁱ	↔	↓ ⁱ	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
phenytoin	D	↓D	D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	D	↔	↓
clarithromycin	↑E	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E	D
fluconazole	↑?	↔	↑?	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	E?	↔	E74%
itraconazole	↑E	↑E	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
rifabutin	↑D	↑	↑D	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↑17%	D	*	↔	↑D	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔
rifampicin	D	D72%	D	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D54% ⁱ	D	D40%	D	↔	↔	D	↔	D47%
voriconazole	↑E	↓	↑E	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
antacids	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔
PPIs	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
H2 blockers	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
alfuzosin	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
beclometasone inhal.	↑ ^v	↑ ^v	↑ ^v	↓11%	↑ ^v	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^v	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
buprenorphine	↑	↑67%	↑	↑ ^{vi}	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
budesonide inhal.	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ergot derivatives	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ethinylestradiol	↔	↓19% ^{vi}	↑30%	↓44%	↓2%	↔ ^{vii}	↑22%	↓20%	↑14%	↔	↑3%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
fluticasone inhal.	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
methadone	↑ ⁱⁱ	↓ ⁱⁱ	↑?	↓16%	↓53% ⁱⁱ	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16%	↔	↔	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	E29-43%
salmeterol inhal.	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↓	↓	↓	↔ ^{iv}	↔	↔	↑ ⁱⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
sildenafil (erec. dys.)	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
St John's wort	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D?	↔	↔	↔	D	↔	↔
varenicline	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Drug-drug Interactions between Antidepressants and ARVs

Antidepressants		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
SSRI	citalopram	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^b	↔	↔	↑	↔
	escitalopram	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^b	↔	↔	↑	↔
	fluvoxamine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	E	↔	↔	↔	↑	↔
	fluoxetine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	paroxetine	↑↓?	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔
	sertraline	↑	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↓7%	↔
SNRI	duloxetine	↑	↑↓	↑	↑↓	↑↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	venlafaxine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔	↑	↔
TCA	amitriptyline	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑ ^a	↔	↔	↔	↔ ^b	↔	↔	↑	↔
	clomipramine	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^b	↔	↔	↑ ^a	↔
	desipramine	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑5% ^a	↔	↔	↔	↔ ^b	↔	↔	↑	↔
	doxepin	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	imipramine	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^b	↔	↔	↑ ^a	↔
	nortriptyline	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑ ^a	↔	↔	↔	↔ ^b	↔	↔	↑	↔
	trimipramine	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
TeCA	maprotiline	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	mianserine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	mirtazapine	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
Oth-ers	bupropion	↔	↓	↔	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	lamotrigine	↔	↓32%	↔	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nefazodone	↑	↑	↑	↑	↑	↓E	↓E	↓E	E	E	↔	↑	↔
	St John's wort	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D ^c	D	D?
	trazodone	↑ ^a	↑ ^a	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔ ^b	↔	↔	↑	↔

Drug-drug Interactions between Antihypertensives and ARVs

Antihypertensives		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	
ACE inhibitors	captopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Angiotensin antagonists	candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	eprosartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	irbesartan	↔	↓	↔	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	losartan	↔	↓ ^a	↔	↓ ^a	↓ ^a	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↓ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	valsartan	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
β blockers	atenolol	↔ ^d	↔ ^d	↔	↔	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bisoprolol	↑ ^d	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carvedilol	↑ ^d	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑ ^d	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	propranolol	↑ ^d	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	Calcium channel blockers	amlodipine	↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
diltiazem		↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
felodipine		↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
lacidipine		↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
lercanidipine		↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
nicardipine		↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
nifedipine		↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
nisoldipine		↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
verapamil		↑ ^c	↑ ^c	↑	↑	↑ ^e	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	E	E	↔
Diuretics		amiloride	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bendroflumethiazide	?	?	?	?	?	?	?	?	↔	↔	↔	?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	chlortalidone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	furosemide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔
	indapamide	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	hydrochlorothiazide	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	torasemide	↔	↓	↔	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Others	doxazosin	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	sacubitril	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	spironolactone	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Drug-drug Interactions between Analgesics and ARVs

Analgesics		ATV/c	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TAF	TDF	ZDV	
Non-opioid analgesics	aspirin	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	h	↔	
	celecoxib	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	h	↔	
	diclofenac	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E ^h	↔	
	ibuprofen	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E ^h	↔ ^b	
	mefenamic acid	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E ^h	↔	
	naproxen	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E ^h	↔ ^b	
	nimesulide	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	h	↔	
	paracetamol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	piroxicam	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^a	↑ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	h	↔
Opioid analgesics	alfentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	buprenorphine	↑	↑67%	↑	↑ ^c	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	codeine	↑ ^e	↑ ^e	↑ ^e	↑ ^e	↑ ^e	↓ ^e	↓ ^e	↓ ^e	↔	↔	↔	↑ ^e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	dihydrocodeine	↑	↓↑	↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	fentanyl	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	methadone	↑? ^d	↓ ^d	↑?	↓16%	↓53% ^d	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16% ^d	↔	↔	↔	↑7%	↔	↓	↔	↔	↔	↔	E
	morphine	↔ ⁱ	↓ ⁱ	↔ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↑	↔ ⁱ	↔	↔	↔	↔	↔ ⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	oxycodone	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	pethidine	↑	↓ ^f	↑	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↓ ^f	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	sufentanil	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	
	tramadol	↑ ^e	↑ ^e	↑ ^e	↑ ^e	↑ ^e	↓ ^g	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ^e	↔	↔	↔	↔	↔	↔	

Gebelikte DTG

EACS 2017

RAL, DTG, RPV veya
DRV/r alıyorsa
devamı önerilmekte

Antiretroviral regimen in pregnancy

Same as non-pregnant

If on RAL, DTG, RPV or DRV/r: could be continued. Women on EVG/c need to be informed that more monitoring of HIV-VL and drug levels may be necessary during pregnancy

Among PI/r, prefer ATV/r

EFV is a suitable alternative for pregnant persons needing to start treatment. It can be continued if already started before pregnancy

NVP not to be initiated, but continuation is possible if started before pregnancy

Limited experience with TAF and COBI in pregnancy: not recommended in initial regimen

	Güçlendirici içeren ARV'ler			Güçlendirici içermeyen ARV'ler			
	DRV/r or DRV/c	ATV/r or ATV/c	EVG/c ^a	RAL	RPV	EFV	DTG
Tek tablet rejimi olarak mevcut mu? ^b	● Hayır	● Hayır	● Evet ¹⁴	● Hayır	● Evet ³¹	● Evet ³²	● Evet ^{6,33}
Doz uygulama sıklığı ^b	● QD ^{13,20,34}	● QD ^{19-20,35}	● QD ¹⁴	● BID ³⁶	● QD ²⁹	● QD ³²	● QD ^{6,33}
Direnç bariyeri	● Yüksek ^{d9}	● Yüksek ^{d9}	● Düşük ⁹	● Düşük ⁹	● Düşük ⁹	● Düşük ⁹	● Yüksek ^{14,6,9,26-27,29}
Besin gereksinimleri	● Evet ^{13,20,34}	● Evet ^{19-20,35}	● Evet ¹⁴	● Hayır ³⁶	● Evet ³¹	● Evet ³²	● Hayır ^{6,33}
Güçlendirici ile ilişkili toksisiteler ⁿ	● Evet ^{20,21,34}	● Evet ^{19-21,35,37}	● Evet ^{14,21}	● Hayır	● Hayır	● Hayır	● Hayır
Güçlendirici ile ilişkili ilaç-ilaç etkileşimleri ⁿ	● Evet ^{i,j,20,21,34}	● Evet ^{i,j,20-21,35}	● Evet ^{14,21}	● Hayır	● Hayır	● Hayır	● Hayır

Olgu

24 yaş, erkek, MSM

Yeni tanı almış. Őikayeti yok, kendi isteğiyle test yaptırmış.

Üniversite mezunu. Dansçı olarak alışıyor.

Son Anti- HIV negatiflięi 1 yıl önce.

Özgeçmiř: Özellik yok

Soygeçmiř: Özellik yok

Olgu

Fizik muayene: Bilinç açık, oryante, koopere.

Deri doğal, döküntü yok. Sistem muayeneleri doğal.
Servikal 2 adet LAP (~1 cm, ağrısız, sert)

TA: 110/80mmHg, NDS:78/dakika

Laboratuvar: Normal

CD4 sayısı: 605 hücre/mm³

HIV-1 RNA 82.500 kopya/mL

Anti HBs +, Anti HBctotal -, HCV negatif

HLA-B*5701 negatif

Olgu

Hasta tedavi ile ilgili araştırmış

Tek tablet rejim kullanmak istiyor

Gece alışıyor, uyku ve yemek saatleri düzensiz

Abakavir + Lamivudin+Dolutegravir
(Triumeq) 1x1 tablet

bařlandı

Dolutegravir bazlı tek tablet rejimi ile sunulan avantajlar

- ✓ Yüksek etkinlik
- ✓ Yüksek genetik bariyeri
- ✓ Booster gereksinimi yok → Daha az ilaç yükü
→ Daha az toksisite
- ✓ Düşük ilaç etkileşimi
- ✓ Yemeklerden bağımsız kullanım
- ✓ Kullanım kolaylığı (Tek Tablet, tek doz)
- ✓ Güvenilir

Teşekkür ederim...