

# **HIV TEDAVİSİNİN TEMELİ VE TEDAVİ KILAVUZLARININ ÖNEMİ**

**Prof. Dr. Yeşim TAŞOVA**

**Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi**

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klin. Mikrobiyoloji AD,**

**ADANA**

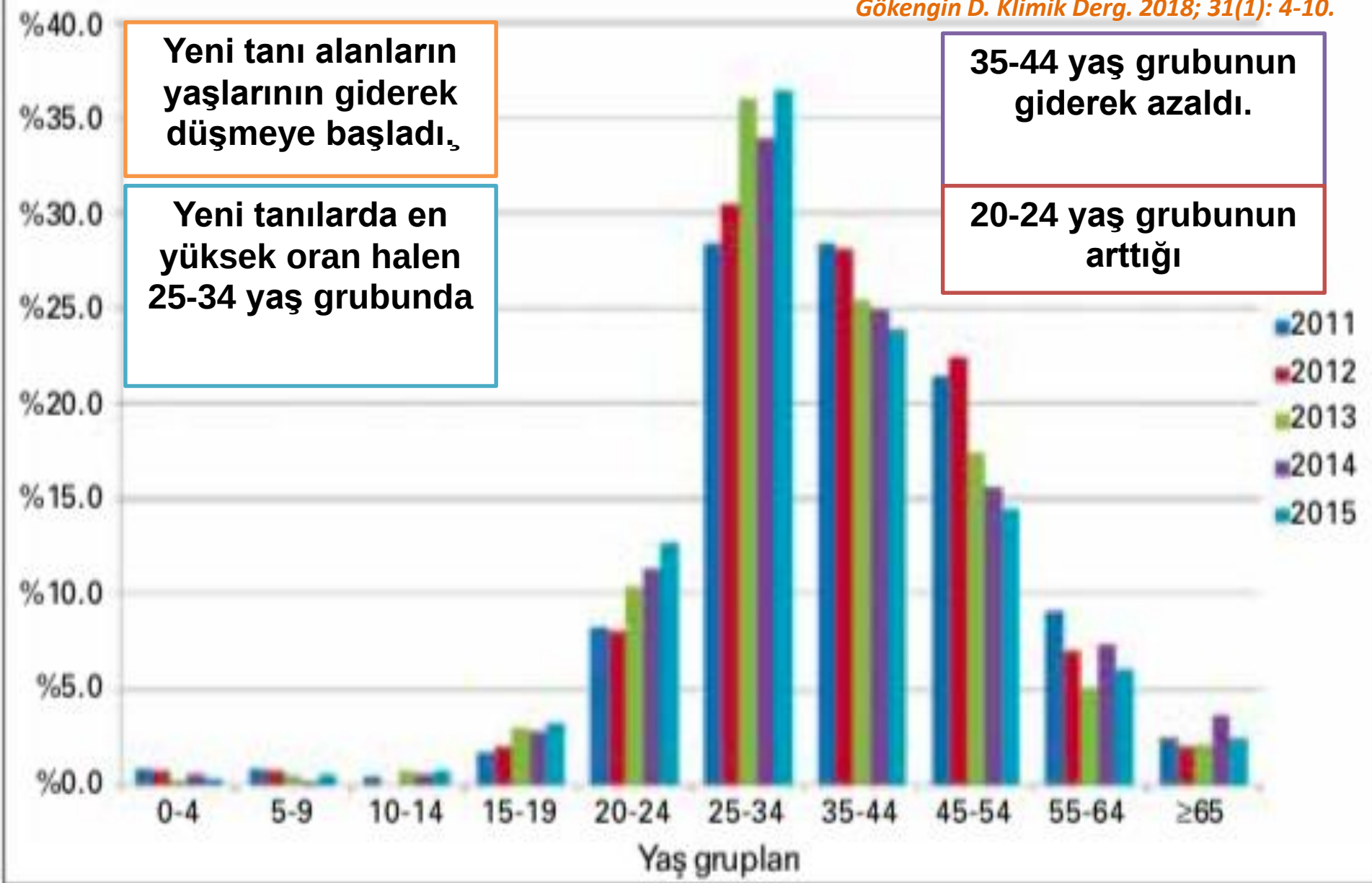


## 19.746 olgu ( 1985-2018)

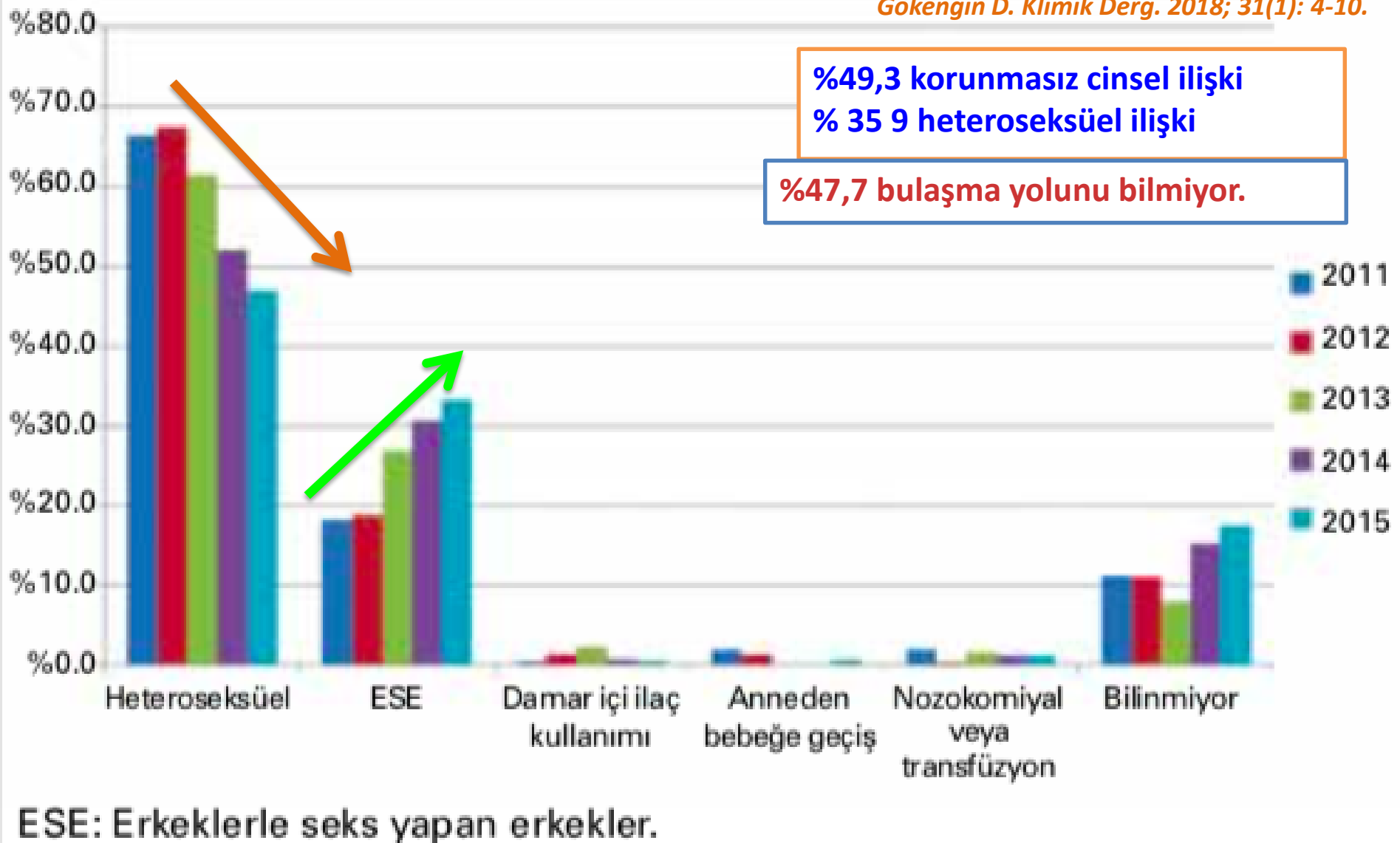
- Vakaların % 79,9'u erkek, % 20,1 kadın
- Olguların %15,4 yabancı uyruklu
- En sık **30-34** ve **25-29** yaş grubu
- Olgu sayısı 2012 kadar yavaş bir hızla artmış ancak **2012'den sonra 4 kat artış göstermiştir.**

## 01 Ocak - 31 Aralık 2018 tarihlerinde

- 3248 HIV (+) kişi + 108 AIDS vakası = **3356 vaka**  
– doğrulama testi pozitif tespit edilerek bildirilmiştir.
- **% 83,6'ü erkek**, % 16,4'ü ise kadındır.
- Vakaların % 15,8'si yabancı uyrukludur.
- 2018 yılında bildirim yapılan vakalardan **25-29 yaş grubu**, diğer yaş gruplarına göre daha fazla sayıda bildirilmiştir.



**Şekil 2.** 2011-2015 yılları arasında yeni tanı alan HIV-pozitif bireylerin yaş dağılımı (7).



**Şekil 1.** Türkiye’de HIV’in bulaşma yollarında yıllar içinde gözlenen değişim (7).

# SAPTANAN OLGULAR

## TÜRKİYE

- **HIV-pozitif olguların**
  - % 48-52.4 geç, evre ( $CD_4$  T lenfosit sayısı  $<350$  hücre/mm<sup>3</sup>),
  - % 24-30.6'sı ileri evrede ( $CD_4$  T lenfosit sayısı  $<200$  hücre/mm<sup>3</sup> ve/veya AIDS tanımlayan hastalık)
- **Orta ve Doğu Avrupa Ülkelerine benzerdir.**
- **Avrupa Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (ECDC),**
  - 2007 ile 2016 arasında bölgedeki HIV testi sayılarının %58 arttığını
  - Fakat geç tanı (% 51) ve ileri evrede tanı (%30) oranlarının 2016'da hâlâ yüksek olduğunu belirtmiştir.

# TÜRKİYE'DE HIV/AIDS OLGULARININ ARTIŞININ NEDENLERİ

- Toplumun HIV/AIDS hastalığı konusundaki bilgi ve bilinç düzeyi
- Cinsel yolla bulaşan hastalıkla hakkında bilgi ve bilinç düzeyi
- Nüfus hareketliliği
- Turizm ülkesi olması
- Kayıtsız çalışna seks işçilerinin artması
- Yurtdışında çalışan işçi popülasyonu
- Damar içi uyuşturucu kullanımının artması



- **Türkiye’de yıllık HIV testi sayısının hayli yüksektir**  
(2014, 2015 ve 2016 yıllarında sırasıyla 6 663 547, 7 203 959 ve 6 263 020).
- **Test stratejisi**
  - kan ve organ bağışçıları
  - kayıtlı seks işçilerinin (çoğu kadın) zorunlu taranmasını
  - evlilik öncesi
  - büyük cerrahi operasyonlar öncesindeki testler
- **Gebe kadınların taranması zorunlu değildir;**
- **Ayrıca kilit toplum niteliği taşıyabilecek kadın, erkek ve trans seks işçileri ve damar içi madde kullanıcıları için de herhangi bir erişim veya tarama programı geliştirilmemiştir.**

# Ç.Ü.T.F.

## Enfeksiyon Hast. Ve Kln. Mikrobiyoloji AD

- 680 hasta,
- yaş ortalaması 35
- 557 erkek (%82), 123 kadın (%18)
- Hepatit koenfeksiyonu
  - 24 HBV (%3,7)
  - 7 HCV (%0,002)
  - 1 HBV+HCV
- 75 sifiliz (%11)
- **60 HLA B5701 (%9)**

**Ç.Ü.T.F.**

## **Enfeksiyon Hast. Ve Klin. Mikrobiyoloji AD**

- **Ortalama CD4 T lenfosit  $415 \pm 266$** 
  - **< 200 olan hasta 87 ( % 17)**
  - **< 400 olan hasta 246 (% 48,5)**
- **25 gebe kadın 33 gebelik**
  - **7 HIV (+) bebek**

# HIV/AIDS

1990'ların ortaları



2019 başları.....

**Antiretroviral Tedavi**

Ölümcül Hastalık



Yönetilebilir, kronik  
bir hastalık

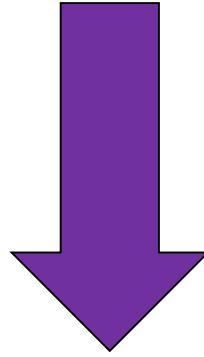
- HIV enfeksiyonu ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaldı

- HIV bulaşı azaldı.

*INSIGHT START Study Group NEJM 2015;373:795*  
*Kitahata MM et al. NEJM 2009;360:1815*  
*Samji H et al. PLoS One 2013;8:e81355*

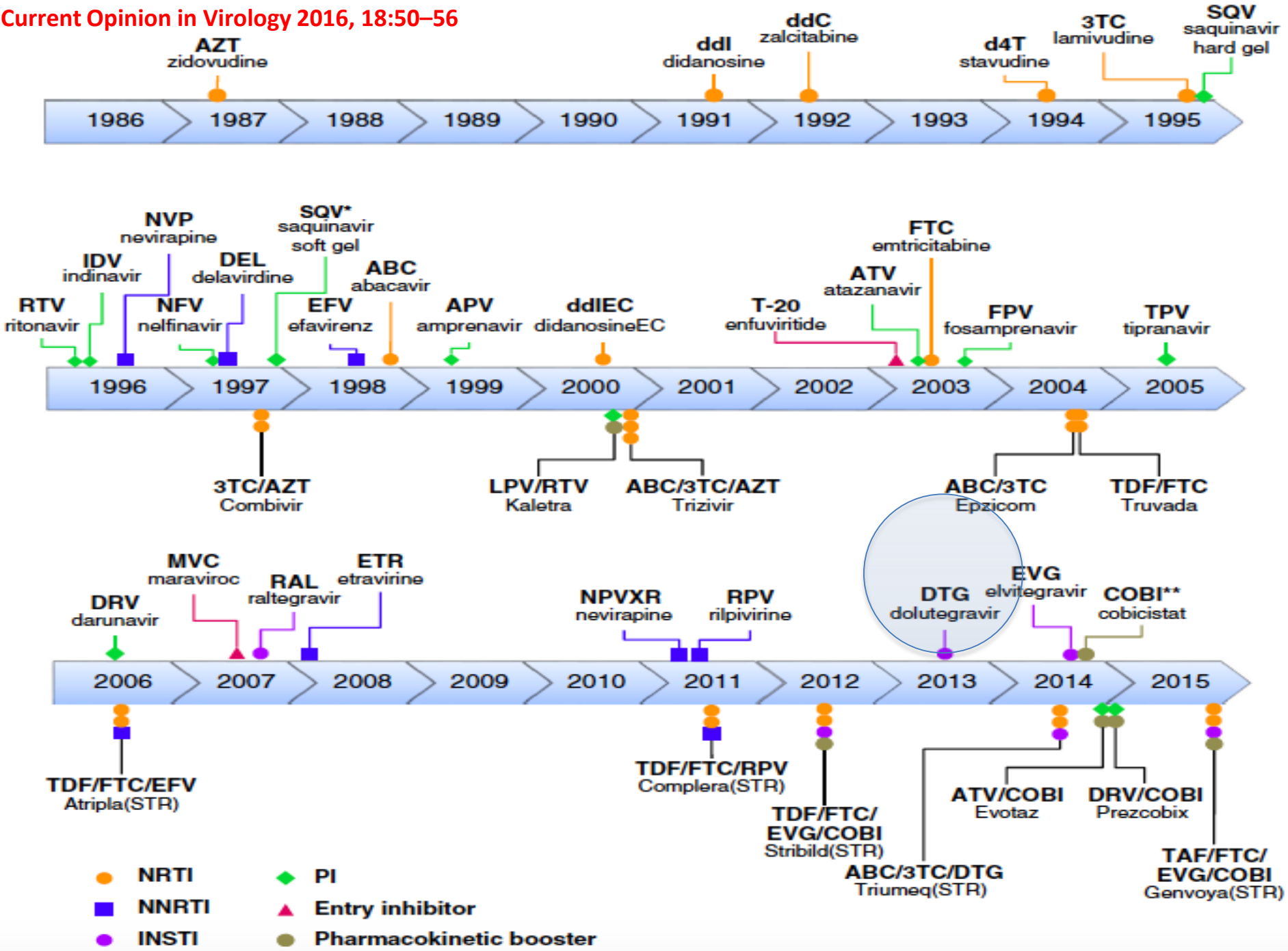
*Cohen MS et al. NEJM 2006;355:2514*  
*McNairy ML et al. CID 2014;58:1003*  
*Rodger AJ et al. JAMA 2016;316:171*

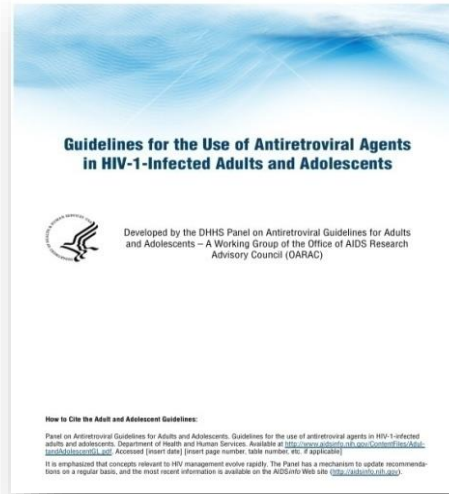
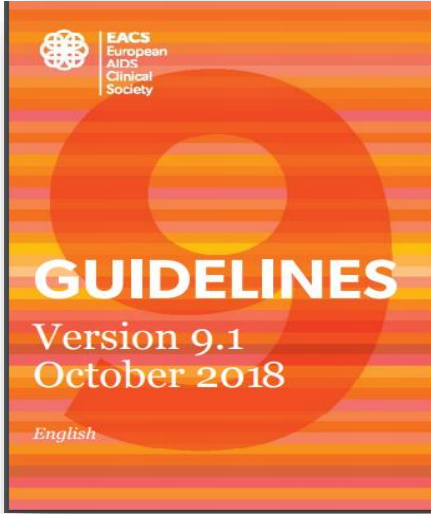
**Erken tanı + düzenli izlem +  
antiretroviral tedavi ile  
hastalarda beklenen yaşam süresi**



**33 ila 45,8 yıl**

**Lohse N, et al. Survival of persons with and without HIV infection in Denmark, 1995–2005, *Ann Intern Med* 2007;146:87–95.  
May M, et al. Impact of late diagnosis and treatment on life expectancy in people with HIV-1: UK Collaborative HIV Cohort (UK CHIC) Study, *Brit Med J* 2011; 343.**





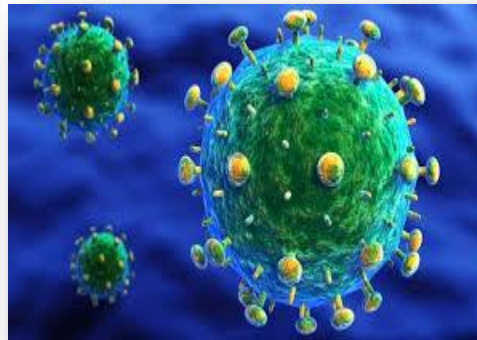
# HIV Tedavisinin Temeli ve Tedavi Kılavuzlarının Önemi

Dr.Asuman İnan

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi

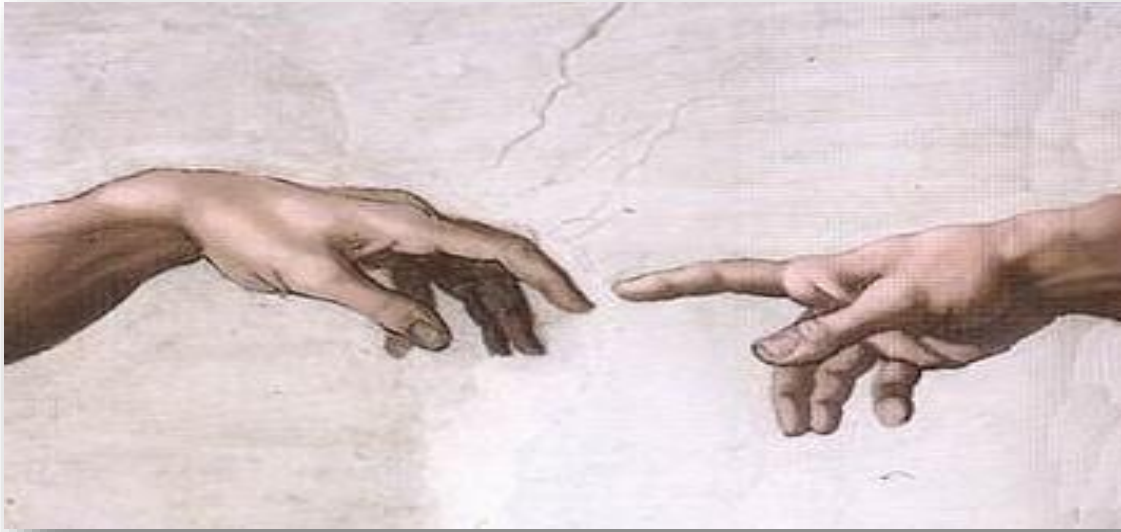
- **HIV ile yaşayan kişi sayısı : 36.9 milyon [31.1 milyon–43.9 milyon]**
- **Yeni HIV enfeksiyonu 1.8 milyon /yıl [1.4 milyon–2.4 milyon]**
  - 180.000 yeni çocuk olgu/yıl
- **AIDS-iliskili ölüm 940 000 [670 000–1.3 milyon]**
  - 110 000 çocuk ölümü

**UNAIDS**  
DATA 2018





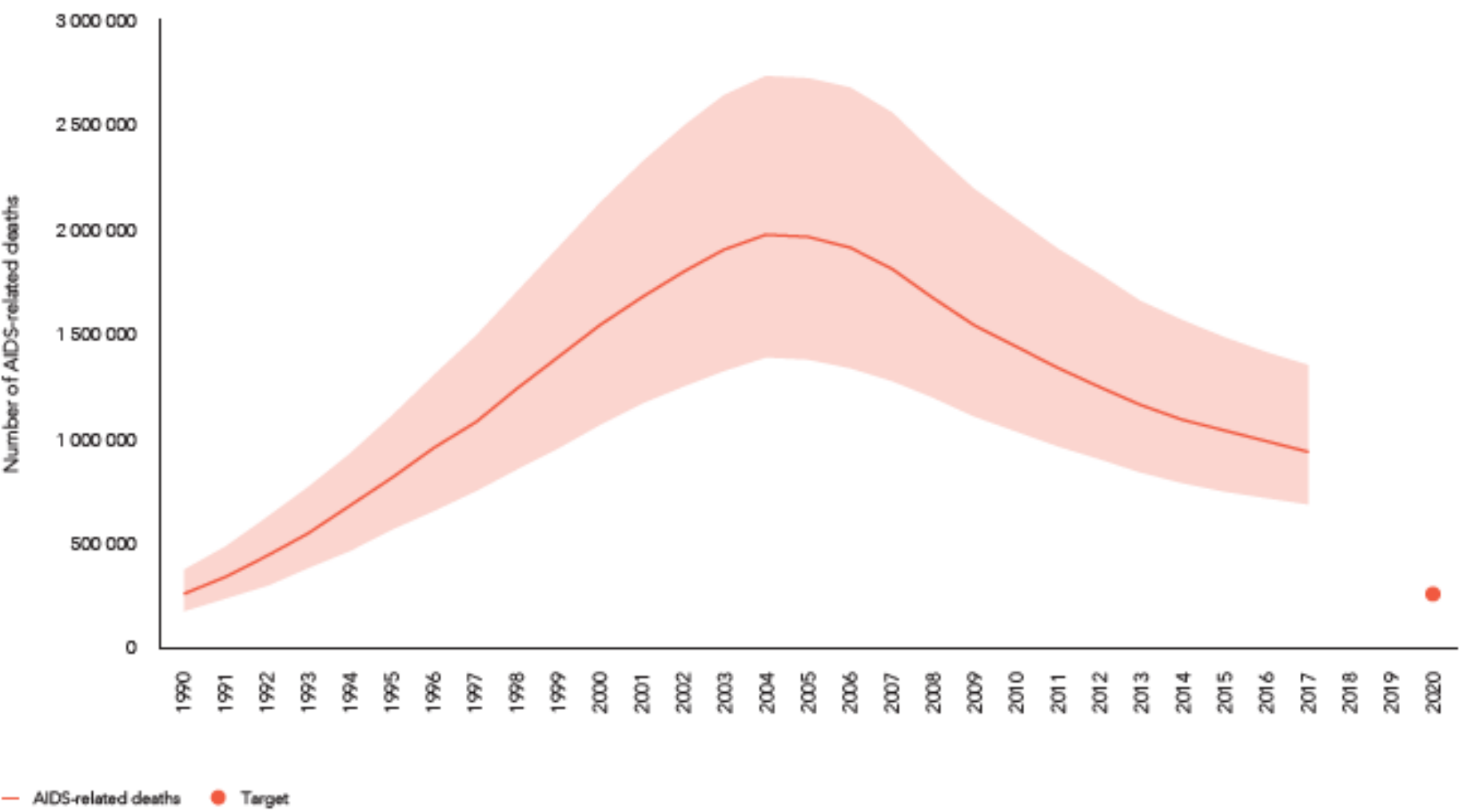
“İlaçlar, akıllıca ve gerekli koşullarda kullanıldığında Tanrı’nın eli gibidir”



Herophilus, M.Ö 300

# Approaching a 2020 milestone

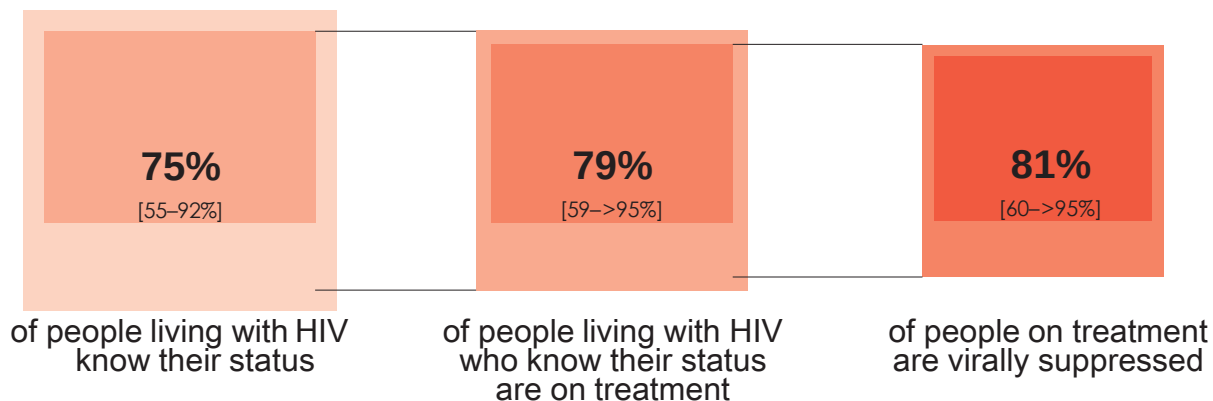
Number of AIDS-related deaths, global, 1990–2017 and 2020 target



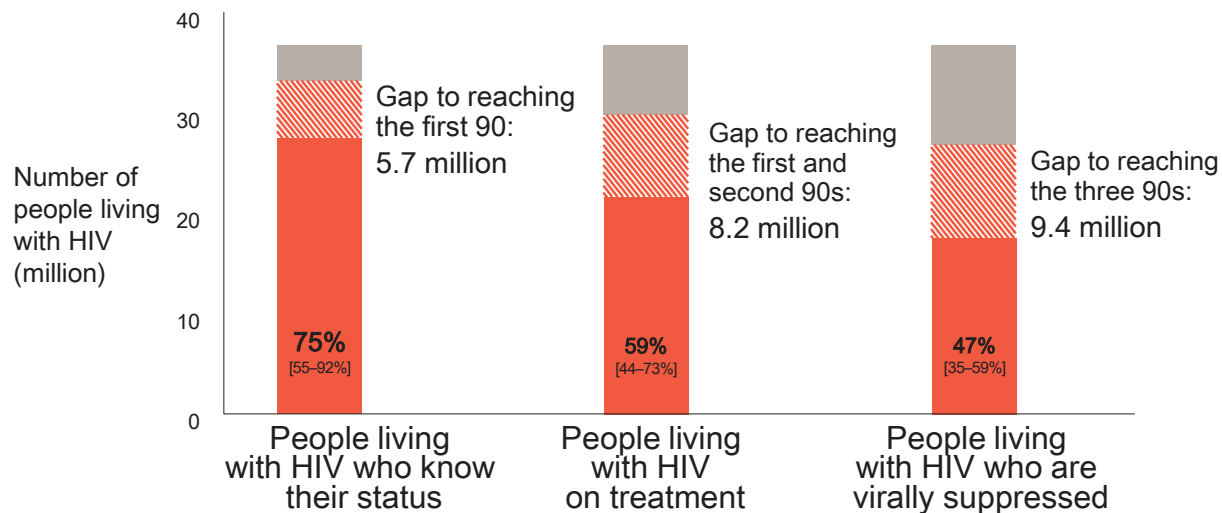
Source: UNAIDS 2018 estimates.

# HIV Tedavi

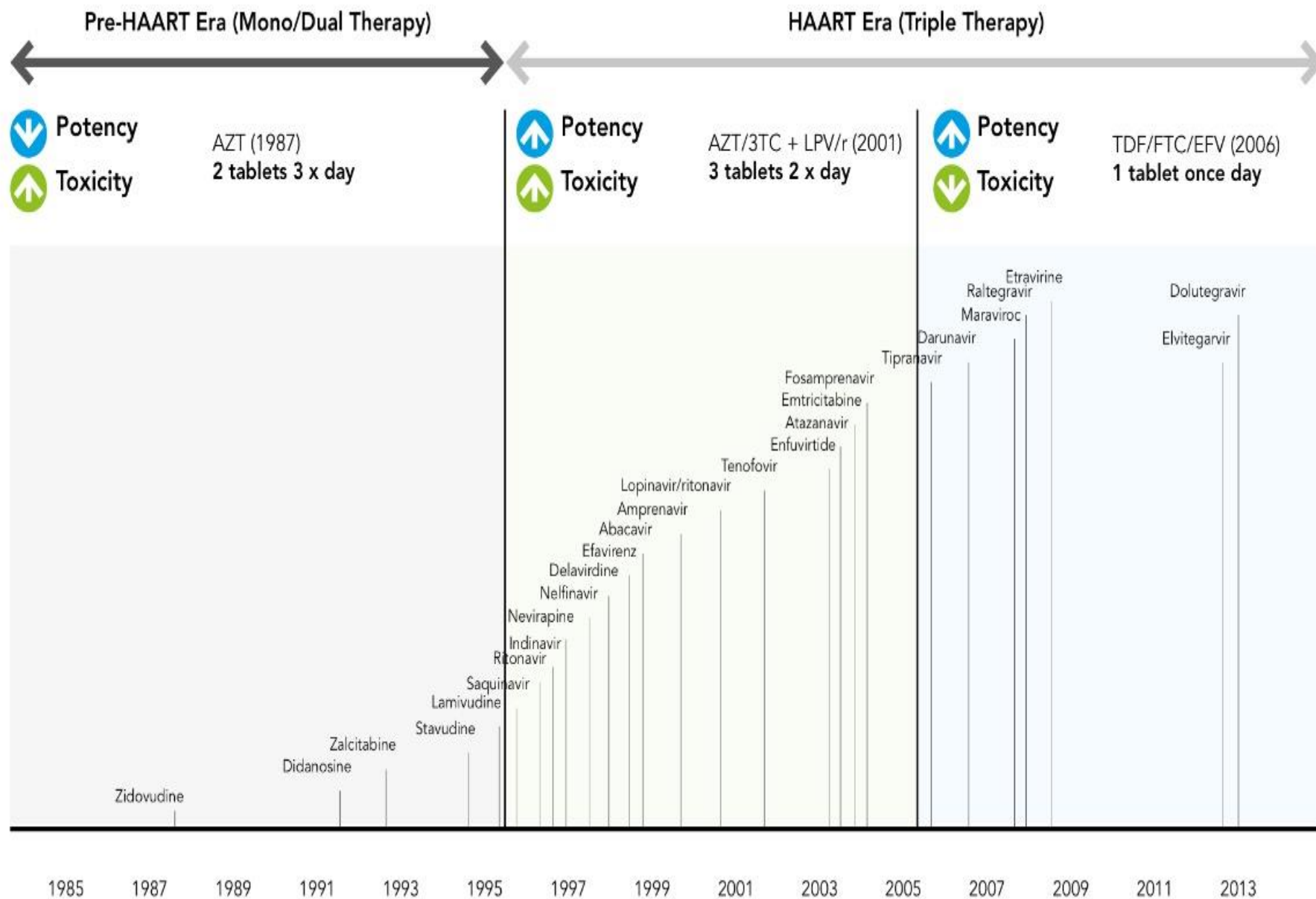
Progress towards 90–90–90,  
global, 2017



HIV testing and  
treatment cascade,  
global, 2017

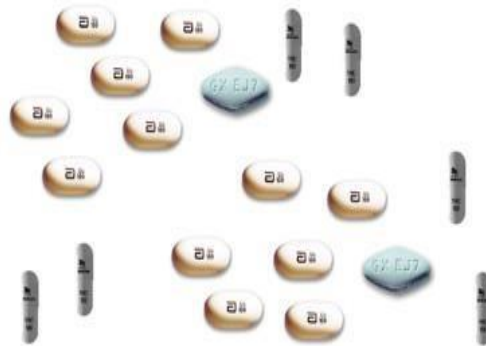


Source: UNAIDS special analysis, 2018; see annex on methods for more details.



# Antiretroviral therapy for HIV infection

*In the 1990s*



Up to 20 pills daily, taken at different intervals throughout the day

*Today*



As little as 1 pill per day, delivering multiple drugs

#35YearsOfAIDS



ANTIRETROVIRAL THERAPY  
CURE TO HIV/AIDS?

# Antiretroviral Tedavi Hedefleri

- Viral yükü maksimum olarak ve uzun süreli baskılamak,
- İmmunolojik fonksiyonları korumak ve iyileştirmek
- Yaşam kalitesini artırmak
- HIV'e bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltmak



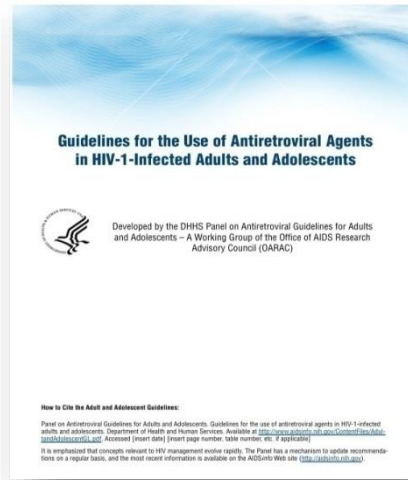
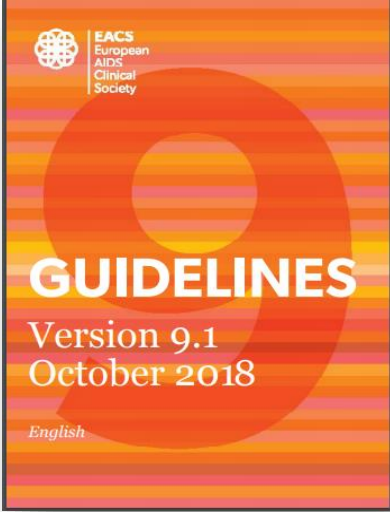
Hastaya uygun tedavi seçimi  
Tedaviye uyumun sağlanması  
Yan etki yönetiminin yapılması

# Virolojik başarıyı öngören parametreler

- Düşük viral yük
- ART'nin potensi
- ART'nin tolerabilitesi
- ART'nin kullanılabilirliği
- ART'ye uyum

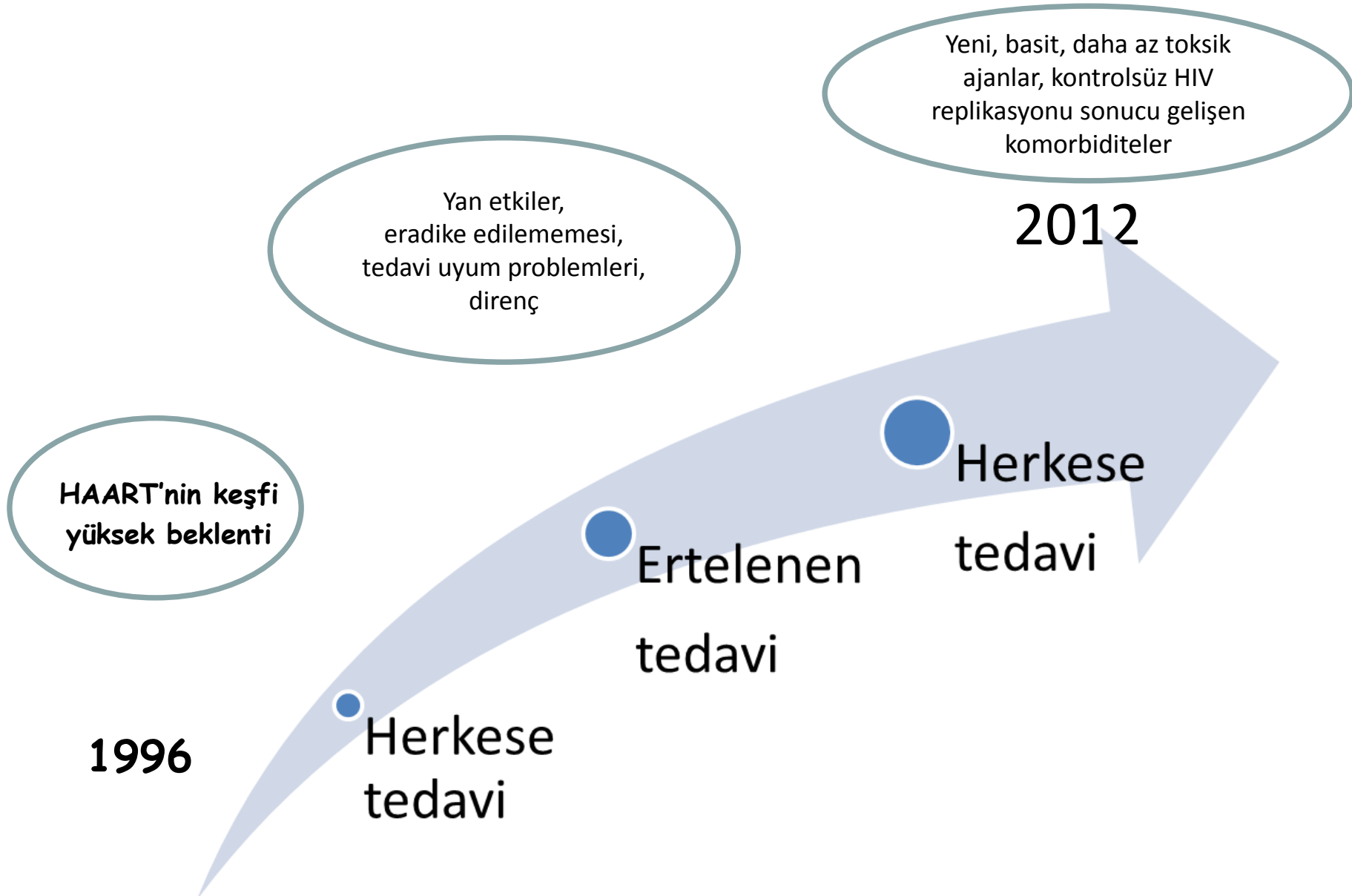


# Kılavuzlar





# Kime?



# Kime ?

## Initiation of Antiretroviral Therapy (Last updated October 17, 2017, reviewed October 17, 2017)

### Panel's Recommendations

- Antiretroviral therapy (ART) is recommended for all individuals with HIV, regardless of CD4 T lymphocyte cell count, to reduce morbidity and mortality associated with HIV infection (AI).
- ART is also recommended for individuals with HIV to prevent HIV transmission (AI).
- When initiating ART, it is important to educate patients regarding the benefits and considerations of ART, and to address strategies to optimize adherence. On a case-by-case basis, ART may be deferred because of clinical and/or psychosocial factors, but therapy should be initiated as soon as possible.

**Rating of Recommendations:** A = Strong; B = Moderate; C = Optional

**Rating of Evidence:** I = Data from randomized controlled trials; II = Data from well-designed nonrandomized trials or observational studies; III = Expert opinion.

## Recommendations for Initiation of ART in HIV-positive Persons with Chronic Infection without prior ART Exposure

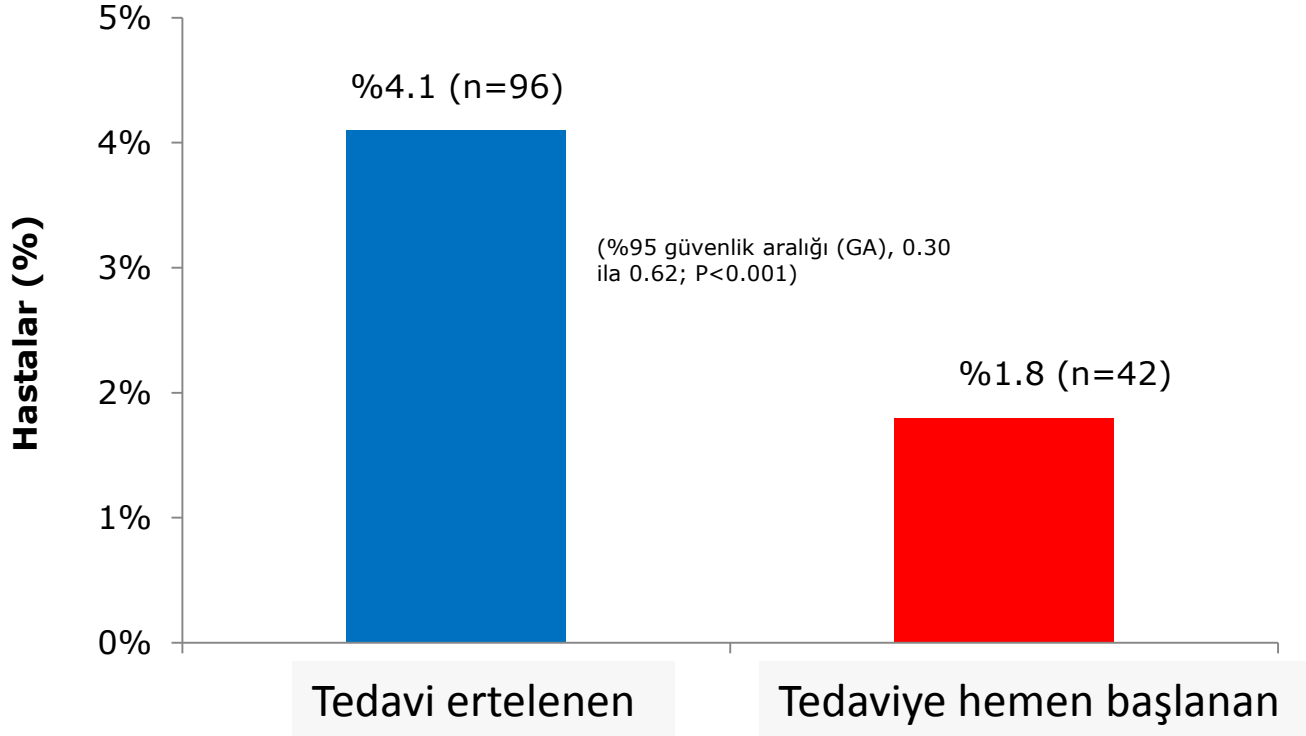
Recommendations take into account the level of evidence, the degree of progression of HIV disease and the presence of, or high risk for, developing various types of (co-morbid) conditions.

ART is recommended in all adults with chronic HIV infection, irrespective of CD4 counts<sup>(1)</sup>



# START alışması

*Ciddi AIDS dışı olay veya lm gelişme riski*



- Erken tedavi ile olaylarda %57 azalma gzlenmiřtir ( $p < 0.001$ )
- ART kombinasyon tedavisi CD4+ sayısından bağımsız olarak tm HIV pozitif hastalara nerilmelidir

# Ne Zaman ?

## *The* NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

AUGUST 27, 2015

VOL. 373 NO. 9

### Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection

The INSIGHT START Study Group\*

Ne zaman ART başlayalım?

Neden hala ART başlanmadı?

# Hızlı ART başlanması ile daha iyi klinik sonuçlar

- START and HPTN Study resulted in universal recommendations for treating all HIV-infected persons
- Systematic review of 22 studies of rapid ART initiation (including 4 RCTs)
  - In the 4 RCTs, compared with standard care, **same day ART increased** likelihood of ART initiation in first 90 days, patient retention and viral suppression at 12 mos

## Characteristic

## RR (95% CI)

ART start within 90 days

1.35 (1.13-1.62)

Retained in care at 12 mos

1.11 (0.99-1.26)

Viral suppression at 12 mos

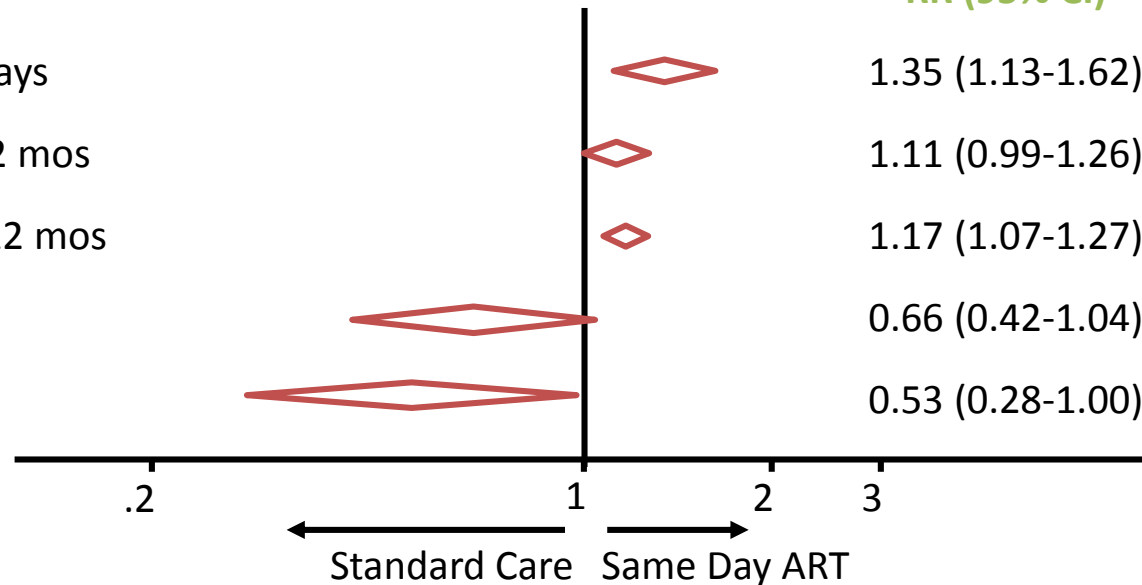
1.17 (1.07-1.27)

LTFU at 12 mos

0.66 (0.42-1.04)

Died by 12 mos

0.53 (0.28-1.00)



# San Francisco 'da hızlı ART Programı (RAPID)

- Linkage to care within 5 working days
- Labs, counseling, medical/psychosocial assessment, ART start at first care visit
  - (INSTI or DRV/RTV) + FTC/TDF\*
- HIV clinics identified using HIV surveillance data, RAPID Provider Directory identified best clinic for
- Time to first virologic suppression decreased > 50% from 134 days to 61 days and time from care linkage to ART start decreased 96% from 27 days to 1 day
- Time to ART start and first viral suppression decreased in vulnerable populations, including racial/ethnic minorities and homeless patients
  - Disparities still exist for some outcomes

Virolojik baskılanma süresinde %50 azalma

\*4-drug regimen optional if HIV infection suspected to have occurred while on PrEP.

# Tedaviye Başlama Kararı

- Hastanın muayenesi yapıp, ek problemleri belirlendikten sonra
- Tedaviye istekli ve hazır olması açısından değerlendirilir
- Tedavinin yarar ve riskleri ile ilaç uyumunun önemi hakkında hasta ile konuşulur  
Bazal değerlendirme testleri istenir

- Hasta ile konuşulmalı
- Depresyon
- Kognitif durum değerlendirilmeli
- Alkol ve uyuşturucu kullanımı
- Sosyal destek, paylaşabilme durumu
- Sağlık sigortası, işi
- Aile desteği
- Tedavi ile ilgili faktörler

[http://www.eacsociety.org/files/2018\\_guidelines-9.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf)  
<https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adultandadolescentgl.pdf>

<http://www.aidsvecinselhastaliklar.com/uploads/files/HIV%3AAIDS%20EI%20Kitab%C4%B1.pdf>

## **Tedavi ömür boyu !!!**

### **Hasta tedaviye hazır mı?**

- İstekli mi?
- Kültürel düzey? (CD4, HIVRNA tanımları)
- Yaşam şekli?
- İlaçların olası yan etkilerine tolerans?
- Yakın zamanda iş değişikliği, sınav, düğün,... var mı?
- Alkol, madde kullanımı ?
- Komorbiditeler ?
- Koinfeksiyonlar ?



# ART başlama hazırlık aşamaları



|       |                                             |                                |                                                 |              |                                         |
|-------|---------------------------------------------|--------------------------------|-------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------|
| Hasta | Kendimi iyi hissediyorum<br>İlaca gerek yok | Kararsızım                     | Başlayabilirim                                  | Başlayacağım | Devam edeceğim?                         |
| Hekim | Saygı göster<br>Güven sağla<br>Bekle        | Destekle<br>Bilgi ver<br>Bekle | Rejimi belirle<br>Uyum, direnç,<br>YE bilgi ver | Son kontrol  | Uyumu değerlendir<br>Başarıyı takdir et |

# Tedavi başlama kararı

## Goal: to help persons start and/or maintain ART

The equipoise when to start ART has changed in light of the START trial [1]. Evidence is accumulating that starting ART on the same day after establishing a diagnosis of HIV infection is feasible and acceptable to HIV-positive persons. Nevertheless, assessment of the readiness to start ART is essential to enable the HIV-positive person to express their preference and not feel pressured to start ART immediately, unless clinically

Identify the person's stage of readiness using WEMS<sup>(i)</sup> techniques, and start discussion with an open question/invitation: "I would like to talk about HIV medicines." <wait> "What do you think about them?"  
Based on the person's response, identify his/her stage of readiness and intervene accordingly<sup>(ii)</sup>

- HIV enfeksiyonunun saptandığı gün tedavi başlanmasının yararlı olduğuna dair kanıtlar birikmekte
- Ancak hastanın tedaviye başlamaya hazır olduğunun değerlendirilmesi ve kendini baskıda hissetmemesi önemli

maintain ART.

the clinician may start ART immediately after a positive screening HIV test and before obtaining confirmatory HIV test results such as a HIV VL.

## Acil tedavi

- Primer enfeksiyonda, özellikle HIV tarama testi pozitif bulunan, meningoensefalit bulguları olan hastalarda
- Hemen başlamaya gönüllü olan hastalarda
- ART hemen başlanmazsa , izlemde kalma olasılığı az olan hastalarda

## Tedavi başlama kararı

Kronik HIV enfeksiyonu olan erişkin bireylere, CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak ART başlanması mutlaka önerilmektedir. CD4 T lenfosit sayısı ne kadar düşük ise ART o kadar acil başlanmalıdır. Cinsel e e ve anneden bebeğe bulaşın önlenmesi için de CD4 T lenfosit sayısından bağımsız olarak ART başlanması önerilmektedir.

# Tedavi başlama kararı

Primer HIV enfeksiyonu,

- » Önceki 6 ay içinde yüksek riskli temas ve
- » Plazmada virüs saptanması (p24 antijeni ve/veya HIV RNA) ve/veya
- » Takiben anti-HIV antikor yanıtının ortaya çıkması (negatif veya belirsiz sonucun pozitifleşmesi) olarak tanımlanır.
- » Klinik belirtiler ile birlikte (%23-92) veya asemptomatik olabilir.

Primer HIV enfeksiyonunda tedaviye başlama yaklaşımı

Primer HIV enfeksiyonu saptanan tüm HIV pozitif kişilere tedavi önerilir. Aşağıdaki durumlarda ise tedavinin acilen başlanması önerilmektedir:

- » Akut enfeksiyon,
- » Semptomların şiddetli veya uzun süreli olması,
- » Nörolojik hastalık bulunması,
- »  $\geq 50$  yaş ve
- » CD4 T lenfosit sayısının  $<350$  hücre/mm<sup>3</sup> olması.

# Hızlı ART başlanması gereken durumlar

- Gebelik
- AIDS tanımlayıcı hastalık, HIV-ilişkili demans ve AIDS-ilişkili malignite
- Akut fırsatçı infeksiyonlar
- Düşük CD4 sayısı ( $<200 /\text{mm}^3$ )
- HIV ilişkili nefropati (HIVAN)
- Akut/erken infeksiyon
- HIV/hepatitis B–C koinfeksiyonu

## Olgu 1

- CH, 1984 doğumlu, erkek
- Üniversite mezunu, özel bir firmada çalışıyor
- MSM, kendi isteğiyle test yaptırmış

# Fizik Muayene

- Genel durumu iyi, şuur açık, oryante ve koopere
- Vücut ısısı: 36.9 °C
- Nabız: 82/dk, ritmik
- Solunum sayısı: 20/dk, düzenli
- Kan basıncı: 120/70 mm Hg

# Özgeçmiş

Özgeçmiş: Özellik  $\emptyset$

Soygeçmiş: Özellik  $\emptyset$



# Laboratuvar tetkikleri

| BK   | CRP  | ESR | Plt    | AKŞ | BUN | Kre  | ALT | AST | T.prot. | Alb |
|------|------|-----|--------|-----|-----|------|-----|-----|---------|-----|
| 6960 | <0.2 | 11  | 129000 | 96  | 11  | 0,81 | 19  | 14  | 7.2     | 3.9 |

| Kolesterol | LDL | HDL | Trigliserid |
|------------|-----|-----|-------------|
| 150        | 113 | 32  | 65          |

| HbsAg | Anti-Hbc IgG | Anti-HBs | Anti-HAV IgG | Anti-HCV | Toxo-IgG | CMV - IgG | TPHA | RPR  |
|-------|--------------|----------|--------------|----------|----------|-----------|------|------|
| (-)   | (-)          | (-)      | (-)          | (-)      | (-)      | (+)       | (+)  | ¼(+) |

| PPD  |
|------|
| 0 mm |

# Olgu 1

- CD4 sayısı: 32, 642/mm<sup>3</sup>
- HIV RNA: 3 500 423 IU/ml/ml
- Direnç testi: Major ilaç gruplarına direnç saptanmadı
- HLA-B 5701: negatif

- Hastanın influenza, pnömokok, hepatit A ve hepatit B aşıları planlandı



# ART



# **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents**



Developed by the DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents – A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council (OARAC)

## **How to Cite the Adult and Adolescent Guidelines:**

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Accessed [insert date] [insert page number, table number, etc. if applicable]

It is emphasized that concepts relevant to HIV management evolve rapidly. The Panel has a mechanism to update recommendations on a regular basis, and the most recent information is available on the AIDSinfo Web site (<http://aidsinfo.nih.gov>).

# Önerilen Rejim

## Recommended Initial Regimens for Most People with HIV

Recommended regimens are those with demonstrated durable virologic efficacy, favorable tolerability and toxicity profiles, and ease of use.

INSTI plus 2 NRTIs:

**Note:** For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.

➔ **BIC/TAF/FTC (AI)**

- DTG/ABC/3TC<sup>a</sup> (AI)—if HLA-B\*5701 negative
- DTG plus tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (AI for both TAF/FTC and TDF/FTC)
- RAL<sup>c</sup> plus tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (BI for TDF/FTC, BII for TAF/FTC)

# Belirli klinik durumlarda önerilen rejimler

## Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations

These regimens are effective and tolerable but have some disadvantages when compared with the regimens listed above or have less supporting data from randomized clinical trials. However, in certain clinical situations, one of these regimens may be preferred (see Table 7 for examples).

### INSTI plus 2 NRTIs:

**Note:** For individuals of childbearing potential, see Table 6b before prescribing one of these regimens.

- EVG/c/tenofovir<sup>b</sup>/FTC (BI for both TAF/FTC and TDF/FTC)
- RAL<sup>c</sup> plus ABC/3TC<sup>a</sup> (CII)—if HLA-B\*5701 negative and HIV RNA <100,000 copies/mL



### Boosted PI plus 2 NRTIs: (In general, boosted DRV is preferred over boosted ATV)

- (DRV/c or DRV/r) plus tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (AI)
- (ATV/c or ATV/r) plus tenofovir<sup>b</sup>/FTCa (BI)
- (DRV/c or DRV/r) plus ABC/3TC<sup>a</sup> —if HLA-B\*5701 negative (BII)

# Belirli klinik durumlarda önerilen rejimler

## Recommended Initial Regimens in Certain Clinical Situations

These regimens are effective and tolerable but have some disadvantages when compared with the regimens listed above or have less supporting data from randomized clinical trials. However, in certain clinical situations, one of these regimens may be preferred (see Table 7 for examples).

### NNRTI plus 2 NRTIs:

- DOR/TDF<sup>b</sup>/3TC (BI) or DOR plus TAF<sup>b</sup>/FTC (BIII) 
- EFV plus TDF<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (BI for EFV 600 mg/TDF/FTC or EFV 600 mg/TDF/3TC, BII for EFV 600 mg plus TAF/FTC)
- RPV/tenofovir<sup>b</sup>/FTC<sup>a</sup> (BI)—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 cell count >200 cells/mm<sup>3</sup>

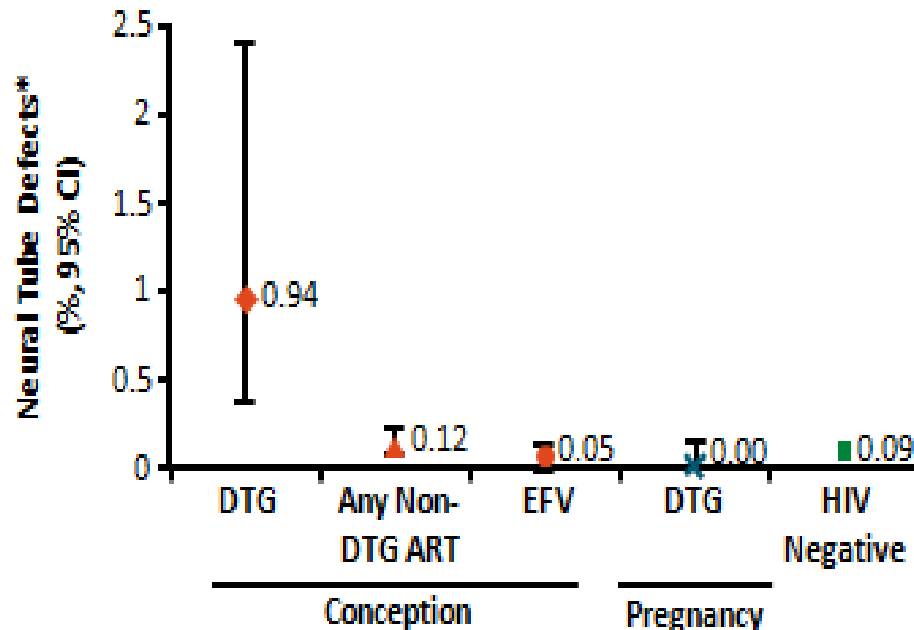
### Regimens to Consider when ABC, TAF, and TDF Cannot be Used or Are Not Optimal:

- DTG plus 3TC (BI)
- DRV/r plus RAL BID (CI)—if HIV RNA <100,000 copies/mL and CD4 cell count >200 cells/mm<sup>3</sup>
- DRV/r once daily plus 3TC<sup>a</sup> (CI)



# Tsepamo: Nöral tüp defektleri ve dolutegravir

- Unplanned analysis of ongoing birth outcomes surveillance study among Botswanan women  $\pm$  HIV infection<sup>[1,2]</sup>



\*In 89,064 births as of May 1, 2018.

- At latest analysis on **July 15, 2018**<sup>[2]</sup>
  - NTD prevalence with DTG exposure **at conception**: 4/596 (0.67%; 95% CI: 0.26% to 1.7%)

Dolutegravir ile NTD prevalansı, cinsel temas sırasında 4/596, gebelikte başlanmışsa 1/3104

- Next formal analysis to occur after **March 31, 2019**, which will include 72% of national births

# Kadınlarda Dolutegravir Kullanımı: Rehberler

■ DTG may be used    ■ Use DTG or another option    ■ Do not use DTG

| Currently Receiving DTG? | Pregnancy Status                                | Recommendation on DTG     |                      |                    |
|--------------------------|-------------------------------------------------|---------------------------|----------------------|--------------------|
|                          |                                                 | DHHS <sup>[1]</sup>       | BHIVA <sup>[2]</sup> | WHO <sup>[3]</sup> |
| No                       | Early pregnancy*                                | Do not use DTG            | Do not use DTG       | Do not use DTG     |
|                          | Late pregnancy†                                 | Use DTG or another option | Do not use DTG       | DTG may be used    |
|                          | Childbearing potential, no contraception        | Do not use DTG            | Do not use DTG       | Do not use DTG     |
|                          | Childbearing potential, effective contraception | DTG may be used           | DTG may be used      | DTG may be used    |
| Yes                      | Early pregnancy*                                | Use DTG or another option | Do not use DTG       | Do not use DTG     |
|                          | Late pregnancy†                                 | DTG may be used           | DTG may be used      | DTG may be used    |
|                          | Childbearing potential, no contraception        | Do not use DTG            | Do not use DTG       | Do not use DTG     |
|                          | Childbearing potential, effective contraception | DTG may be used           | DTG may be used      | DTG may be used    |

\*DHHS: < 8 wks from last menstrual period; BHIVA and WHO: first trimester.

†DHHS: ≥ 8 wks from last menstrual period; BHIVA and WHO: second and third trimesters.

## Table 6b. Considerations Before Initiating Dolutegravir and Other Integrase Strand Transfer Inhibitors as Initial Therapy

Pregnancy testing should be performed in those of childbearing potential prior to initiation of ART (AIII). Preliminary data suggest that there is an increased risk of NTDs in infants born to women who were receiving DTG at the time of conception.<sup>6,7</sup>

### Before Initiating DTG:

- Providers and people of childbearing potential should discuss the benefits and risks of using DTG, including the possible risk of NTDs; appropriate counseling should be provided so that the individual can make an informed decision about the use of this drug (AIII).
- DTG should not be prescribed for individuals:
  - Who are pregnant and within 12 weeks post-conception (AII); or
  - Who are of childbearing potential and planning to become pregnant (AII); or
  - Who are of childbearing potential, sexually active, and not using effective contraception (AIII).
- For those who are using effective contraception, a DTG-based regimen can be considered after weighing the risks and benefits of DTG use with the individual (BIII).
- It is not yet known whether other INSTIs pose a similar risk of NTDs (i.e., a class effect).
- The chemical structure of BIC is similar to DTG. There are no safety data on the use of BIC around the time of conception. For those who are of childbearing potential, but who are not pregnant, an approach similar to that outlined for DTG should be discussed before considering the use of BIC-containing ART (AIII).
- In a person who is pregnant, BIC is **not recommended** because of insufficient safety data (AIII).
- In a person who is pregnant, EVG/c is **also not recommended** because low EVG concentrations have been reported when this drug is given during the second and third trimesters (AII).<sup>13</sup>
- Among those who received RAL during pregnancy, the rate of fetal malformations is within the expected range for pregnancy outcomes in the United States; however, data on RAL use during the first trimester is limited to fewer than 300 deliveries. As it is currently not known whether the association between DTG and NTDs represents a class effect, this potential risk should be discussed with people of childbearing potential who prefer an INSTI-containing regimen.

- Gebe olanlar, cinsel temas sonrası 12 hafta içinde olanlar, çocuk yapma potansiyeli olan ve gebelik planlayan veya etkin doğum kontrolü uygulamayanlarda verilmemeli
- NTD'lerinin ii'leri açısından sınıf etkisi olup olmadığı bilinmiyor



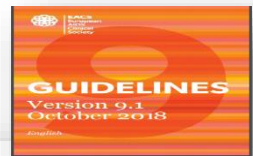
**EACS**  
European  
AIDS  
Clinical  
Society

# **GUIDELINES**

Version 9.1  
October 2018

*English*

# Önerilen Rejimler



| Regimen                                                                        | Dosing                                                                                                                              | Caution                                                                                                                                                                                                                                                                     | Food requirement |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>2 NRTIs + INSTI</b>                                                         |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                             |                  |
| ABC/3TC/DTG <sup>(i, ii, x)</sup>                                              | ABC/3TC/DTG 600/300/50 mg, 1 tablet qd                                                                                              | Al/Ca/Mg-containing antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).<br>DTG 50 mg bid with rifampicin.                                                                                                                     | None             |
| TAF/FTC <sup>(ii)</sup> or<br>TDF/FTC <sup>(ii)</sup><br>+ DTG <sup>(x)</sup>  | TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or<br>TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd<br>+ DTG 50 mg, 1 tablet qd                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                             | None             |
| TAF/FTC/BIC <sup>(x)</sup>                                                     | TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg, 1 tablet qd                                                                                               | Al/Ca/Mg-containing antacids should be taken 2h after BIC (fasting conditions) whereas Ca, Mg, Fe or multivitamins supplements can be administered simultaneously with food.                                                                                                | None             |
| TAF/FTC <sup>(ii)</sup> or<br>TDF/FTC <sup>(ii)</sup><br>+ RAL <sup>(iv)</sup> | TAF/FTC 25/200 mg, 1 tablet qd or<br>TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd<br>+ RAL 600 mg, 2 tablets qd or<br>+ RAL 400 mg, 1 tablet bid | Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended. Co-administration of RAL 1200 mg qd with Ca containing antacids or with Ca, Mg, Fe supplements is not recommended. Use RAL 400 mg bid instead.<br>RAL <sup>(iv)</sup> 400 or 800 mg bid with rifampicin. | None             |

# Önerilen Rejimler

## 2 NRTIs + NNRTI

TAF/FTC/RPV<sup>(ii)</sup> or  
TDF/FTC/RPV<sup>(ii)</sup>



TAF/FTC/RPV 25/200/25 mg, 1 tablet qd or  
TDF/FTC/RPV 300/200/25 mg, 1 tablet qd

Only if CD4 count > 200  
cells/ $\mu$ L and HIV-VL <  
100,000 copies/mL.  
PPI contraindicated; H2  
antagonists to be taken 12h  
before or 4h after RPV.

With food

## 2 NRTIs + PI/r or PI/c

TAF/FTC<sup>(ii)</sup> or  
TDF/FTC<sup>(ii)</sup>  
+ DRV/c<sup>(vi)</sup> or  
+ DRV/r<sup>(vi)</sup>



TAF/FTC 10/200 mg, 1 tablet qd or  
TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd  
+ DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or  
+ DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd or  
TAF/FTC/DRV/c 10/200/800/150 mg, 1 tablet qd

Monitor in persons with a  
known sulfonamide allergy.

With food

# Alternatif rejimler

| Regimen                                                                                                                                                       | Dosing                                                                                           | Caution                                                                                                                                                                                                | Food requirement                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>2 NRTIs + INSTI</b>                                                                                                                                        |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |                                      |
|  ABC/3TC <sup>(b, l)</sup><br>+ RAL <sup>(iv)</sup>                          | ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd<br>+ RAL 600 mg, 2 tablets qd or<br>+ RAL 400 mg, 1 tablet bid   | Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended.<br>Co-administration of RAL 1200 mg qd with high dose Ca not recommended.<br>RAL <sup>(iv)</sup> 400 or 800 mg bid with rifampicin. | None                                 |
|  TAF/FTC/EVG/c <sup>(iii, vi)</sup> or<br>TDF/FTC/EVG/c <sup>(iii, vi)</sup> | TAF/FTC/EVG/c 10/200/150/150 mg, 1 tablet qd or<br>TDF/FTC/EVG/c 300/200/150/150 mg, 1 tablet qd | Al/Ca/Mg-containing antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).                                                                                  | With food                            |
| <b>2 NRTIs + NNRTI</b>                                                                                                                                        |                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                        |                                      |
| ABC/3TC <sup>(b, l)</sup><br>+ EFV <sup>(vii)</sup>                                                                                                           | ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd<br>+ EFV 600 mg, 1 tablet qd                                     | Only if HIV-VL < 100,000 copies/mL.                                                                                                                                                                    | At bed time or 2 hours before dinner |
|  TDF/FTC/EFV <sup>(iii, vi)</sup>                                          | TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 tablet qd                                                          |                                                                                                                                                                                                        |                                      |

## Alternatif rejimler

| 2 NRTIs + NNRTI                                                                                                                   |                                                                                                                                                                  |                                                         |                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------|
| ABC/3TC <sup>(i, ii)</sup><br>+ <u>EFV</u> <sup>(vii)</sup>                                                                       | ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd<br>+ EFV 600 mg, 1 tablet qd                                                                                                     | Only if HIV-VL < 100,000<br>copies/mL.                  | At bed time or 2 hours before<br>dinner |
| TDF/FTC/EFV <sup>(iii, vii)</sup>                                                                                                 | TDF/FTC/EFV 300/200/600 mg, 1 tablet qd                                                                                                                          |                                                         |                                         |
| 2 NRTIs + PI/r or PI/c                                                                                                            |                                                                                                                                                                  |                                                         |                                         |
| ABC/3TC <sup>(i, ii)</sup><br>+ ATV/c <sup>(viii, ix)</sup> or<br>+ <u>ATV/r</u> <sup>(viii, ix)</sup>                            | ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd<br>+ ATV/c 300/150 mg 1 tablet qd or<br>+ ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd                                      | Only if HIV-VL < 100,000<br>copies/mL.                  | With food                               |
| ABC/3TC <sup>(i, ii)</sup><br>+ DRV/c <sup>(x)</sup> or<br>+ <u>DRV/r</u> <sup>(v)</sup>                                          | ABC/3TC 600/300 mg, 1 tablet qd<br>+ DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or<br>+ DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 1 tablet 100 mg, 1 tablet qd                            | Monitor in persons with a<br>known sulfonamide allergy. | With food                               |
| TAF/FTC <sup>(ii)</sup> or<br>TDF/FTC <sup>(ii)</sup><br>+ ATV/c <sup>(viii, ix)</sup> or<br>+ <u>ATV/r</u> <sup>(viii, ix)</sup> | TAF/FTC 10/200 mg 1 tablet qd or<br>TDF/FTC 300/200 mg, 1 tablet qd<br>+ ATV/c 300/150 mg, 1 tablet qd or<br>+ ATV 300 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd |                                                         | With food                               |



# Alternatif rejimler

| Other combinations                                                                                                                                                 |                                                                                                                       |                                                                                                                                                             |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| [DTG <sup>(x)</sup><br>+ 3TC] <sup>(i, xii)</sup><br>                              | DTG 50 mg, 1 tablet qd<br>+ 3TC 300 mg, 1 tablet qd                                                                   | Al/Ca/Mg-containing antacids or multivitamins should be taken well separated in time (minimum 2h after or 6h before).<br>Only if HIV-VL < 500,000 copies/mL | None      |
| [RAL<br>+ DRV/c <sup>(x)</sup> or<br>+ DRV/r <sup>(x)</sup> ] <sup>(ii)</sup><br> | RAL 400 mg, 1 tablet bid<br>+ DRV/c 800/150 mg, 1 tablet qd or<br>+ DRV 800 mg, 1 tablet qd + RTV 100 mg, 1 tablet qd | Only if CD4 count > 200 cells/ $\mu$ L and HIV-VL < 100,000 copies/mL. Co-administration of antacids containing Al or Mg not recommended.                   | With food |

# Gebeler

|                                                                              |                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Women planning to be pregnant while already on ART                        | 1. Maintain ART, unless taking some contraindicated regimen during pregnancy (DTG in the first trimester, ddI + d4T, triple NRTI combinations)                    |
| 2. Women becoming pregnant while already on ART                              | 2. Maintain ART, unless taking some contraindicated regimen during pregnancy (DTG in the first trimester, ddI + d4T, triple NRTI combinations)                    |
| 3. Women becoming pregnant while treatment-naïve                             | 3. Starting ART as soon as possible is highly recommended                                                                                                         |
| 4. Women whose follow-up starts late in the second or in the third trimester | 4. Start ART immediately and consider RAL as the preferred choice to obtain rapid HIV-VL decline and to ensure the HIV-VL is undetectable by the time of delivery |
| 5. Women whose HIV-VL is not undetectable at third trimester                 | 5. Perform resistance testing and consider changing to or adding INSTI (RAL or DTG) if not on this class to obtain rapid HIV-VL decline                           |

ilk trimestirde dolutegravir KE

# Gebeler

Antiretroviral regimen in pregnancy

EVG/c alanlar HIV viral yük açısından dikkatli izlenmeli  
PI/r olarak ATZ/r tercih edilmeli

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                        | Same as non-pregnant                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|                                        | If on RAL (400 mg bid), RPV or DRV/r: could be continued<br>No data on RAL 1200 mg qd: not recommended<br>Women on EVG/c need to be informed that more monitoring of HIV-VL and drug levels may be necessary during pregnancy<br>Women on DTG need to be switched to a different third agent, at least for the first trimester (evidence of increased risk of neural tube defect in newborns exposed to DTG from one observational cohort) |
|                                        | Among PI/r, prefer ATV/r<br>RTV is the recommended booster for women on treatment with boosted PI during pregnancy<br>DRV/c is not recommended during pregnancy due to significant lower exposures of DRV and COBI in the second and third trimester of pregnancy                                                                                                                                                                          |
|                                        | 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 in pregnancy: not recommended in initial regimen<br>No experience with BIC in pregnancy: not recommended                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Drugs contraindicated during pregnancy | DTG (first trimester), ddI + d4T, triple NRTI combinations                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| IV ZDV during labour                   | Only if HIV-VL > 50 copies/mL at week 34-36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Single dose NVP during labour          | Not recommended                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Caesarean section                      | Only if HIV-VL > 50 copies/mL at week 34-36                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Breastfeeding                          | We advise against breastfeeding. In case a woman insists on breastfeeding, we recommend follow-up with increased clinical and virological monitoring of both the mother and the infant                                                                                                                                                                                                                                                     |

# HIV/AIDS

TANI İZLEM VE TEDAVİ

# EL KİTABI

# Türkiye’de bulunan ilaçlar

| ARV İlaç Sınıfı | ARV İlaç, İçerdiği İlaç Miktarı     | Ticari Preparat      |
|-----------------|-------------------------------------|----------------------|
| NRTI            | TDF/FTC, 300/200 mg                 | Hivent film tablet   |
|                 |                                     | Sidatria film tablet |
|                 |                                     | Truvada film tablet  |
|                 | ABC, 300 mg                         | Ziagen film tablet   |
|                 | 3TC, 150 mg                         | Epivir tablet        |
| NNRTI           | EFV, 600 mg                         | Stocrin tablet       |
|                 | RPV, 25 mg                          | Edurant tablet       |
| PI              | DRV, 400 mg ve 600 mg               | Prezista tablet      |
|                 | LPV/r, 200/50 mg                    | Kaletra tablet       |
|                 | RTV, 100 mg                         | Norvir tablet        |
| INSTI           | RAL, 400 mg                         | Isentress tablet     |
|                 | TDF/FTC/EVG/c<br>300/200/150/150 mg | Stribild tablet      |
|                 | TAF/FTC/EVG/c<br>10/200/150/150 mg  | Genvoya tablet       |
|                 | DTG, 50 mg                          | Tivicay tablet       |
|                 | ABC/3TC/DTG<br>600/300/50 mg        | Triumeq tablet       |

# Önerilen Rejimler

**Tablo 4.1. Daha önce ART almamış, erişkin HIV pozitif bireyler için birinci basamak ART rejimi**

**A) Önerilen rejimler††**

| Rejim                                                                           | Doz                                                                                                           | Uyarı                                                                                                                                                                                                            | Gıda Gereksinimi |
|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inhibitörü</b> |                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                  |                  |
| ABC/3TC/ <u>DTG</u> <sup>1,2</sup>                                              | ABC/3TC/DTG<br>600/300/50 mg<br>Günde 1 tablet                                                                | » Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir).<br>» Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg <u>günde iki</u> kez önerilir. | Yok              |
| TAF/FTC/ <u>BIC</u> <sup>3</sup>                                                | TAF/FTC/BIC 25/200/50 mg<br>Günde 1 tablet                                                                    | Ağır karaciğer yetmezliğinde kullanılmamalıdır.                                                                                                                                                                  | Yok              |
| TAF/FTC <sup>3</sup><br>veya<br>TDF/FTC <sup>3</sup><br>+<br>DTG                | TAF/FTC 25/200 mg<br>Günde 1 tablet<br>TDF/FTC<br>300/200 mg<br>Günde 1 tablet<br>DTG 50 mg<br>Günde 1 tablet | » Al/Ca/Mg içeren antasit ve multivitaminler ile eş zamanlı alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya 6 saat sonra alınabilir).<br>» Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa DTG 50 mg <u>günde iki</u> kez önerilir. | Yok              |

# Önerilen Rejimler

|                                                                            |                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                |         |
|----------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| TAF/FTC/EVG/c <sup>3</sup><br>veya<br>TDF/FTC/ <u>EVG/c</u> <sup>3,4</sup> | TAF/FTC/EVG/c<br>10/200/150/150 mg<br>Günde 1 tablet veya<br>TDF/FTC/EVG/c<br>300/200/150/150 mg<br>Günde 1 tablet                                                            | Al/Ca/Mg içeren antasit ve<br>multivitaminler ile eş zamanlı<br>alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya<br>6 saat sonra alınabilir).                             | Yemekle |
| TAF/FTC <sup>3</sup><br>veya<br>TDF/FTC <sup>3</sup><br>+<br><u>RAL</u>    | TAF/FTC 25/200 mg<br>Günde 1 tablet veya<br>TDF/FTC<br>300/200 mg<br>Günde 1 tablet<br>RAL 400 mg<br>Günde iki defa 1 tablet<br>veya<br>RAL 600 mg<br>Günde bir defa 2 tablet | » Al/Mg içeren antasitlerle eş<br>zamanlı alınması önerilmez.<br>» Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa<br>RAL 400 veya 800 mg günde iki<br>kez alınmalıdır. | Yok     |

## Önerilen Rejimler

### 2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü

|                                                              |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                             |         |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| TAF/FTC/RPV <sup>3</sup><br>veya<br>TDF/FTC/RPV <sup>3</sup> | TAF/FTC/RPV<br>25/200/25mg<br>Günde 1 tablet veya<br>TDF/FTC/RPV<br>300/200/25 mg<br>Günde 1 tablet | » CD4 T lenfosit sayısı<br>>200 hücre/mm <sup>3</sup> ve HIV RNA düzeyi<br><100.000 kopya/mL ise kullanılabilir.<br>» <u>PPI kontrendikedir</u> , H2 antagonistleri,<br>RPV'den 12 saat önce ve 4 saat sonra<br>alınabilir. | Yemekle |
|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|

### 2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Güçlendirilmiş proteaz inhibitörü

|                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                |                                                    |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|
| TAF/FTC <sup>3</sup><br>veya<br>TDF/FTC <sup>3</sup><br>+<br>DRV/c(v)<br>veya<br><u>DRV/r(v)</u> | TAF/FTC 10/200 mg<br>Günde 1 tablet veya<br>TDF/FTC 300/200 mg<br>Günde 1 tablet<br>DRV/c 800/150 mg<br>Günde 1 tablet veya<br>DRV 800 mg<br>Günde 1 tablet ve<br>RTV 100 mg<br>Günde 1 tablet | Sülfonamit alerjisi olan hastalar<br>izlenmelidir. | Yemekle |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|---------|



# Alternatif Rejimler

**B) Alternatif rejimler (önerilen rejimdeki ilaçlardan hiçbiri kullanılamıyorsa, temin edilemiyorsa veya uygun değilse)**

| Rejim                                                                                                   | Doz                                                                           | Uyarı                                                                                                                                                 | Gıda Gereksinimi                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + İntegraz inhibitörü</b>                         |                                                                               |                                                                                                                                                       |                                                 |
| ABC/3TC <sup>1,2</sup><br>+<br><u>RAL</u>                                                               | ABC/3TC 600/300 mg<br>Günde 1 tablet<br>RAL 400 mg<br>Günde iki defa 1 tablet | » Al/Mg içeren antasitlerle eş zamanlı alınması önerilmez.<br>» Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa RAL 400 veya 800 mg günde iki kez alınmalıdır. | Yok                                             |
| <b>2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Nonnükleozit revers transkriptaz inhibitörü</b> |                                                                               |                                                                                                                                                       |                                                 |
| ABC/3TC <sup>1,2</sup> +<br>EFV <sup>6</sup>                                                            | ABC/3TC 600/300 mg<br>Günde 1 tablet<br>EFV 600 mg<br>Günde 1 tablet          | HIV RNA düzeyi <100.000 kopya/mL ise kullanılabilir.                                                                                                  | Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce |
| TDF/FTC/ <u>EFV</u> <sup>3,6</sup>                                                                      | TDF/FTC/EFV<br>300/200/600 mg<br>Günde 1 tablet                               |                                                                                                                                                       | Yatmadan önce veya akşam yemeğinden 2 saat önce |

# Alternatif Rejimler

## 2 Nükleozit analogu revers transkriptaz inhibitörü + Güçlendirilmiş proteaz inhibitörü

|                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                      |                                          |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|---------|
| TAF/FTC <sup>3</sup><br>veya<br>TDF/FTC <sup>3</sup> +<br>ATV/c <sup>7,8</sup><br>veya<br><u>ATV/r<sup>7,8</sup></u> | TAF/FTC<br>10/200 mg<br>Günde 1 tablet veya<br>TDF/FTC 300/200 mg<br>Günde 1 tablet<br>ATV/c<br>300/150 mg<br>Günde 1 tablet veya<br>ATV 300 mg<br>Günde 1 tablet ve<br>RTV 100 mg<br>Günde 1 tablet |                                          | Yemekle |
| ABC/3TC <sup>1,2</sup> +<br>ATV/c <sup>7,8</sup><br>veya<br><u>ATV/r<sup>7,8</sup></u>                               | ABC/3TC 600/300 mg<br>Günde 1 tablet<br>ATV/c<br>300/150 mg<br>Günde 1 tablet veya<br>ATV 300 mg<br>Günde 1 tablet ve<br>RTV 100 mg<br>Günde 1 tablet                                                | HIV RNA düzeyi<br><100.000 kopya/mL ise. | Yemekle |

# Alternatif Rejimler

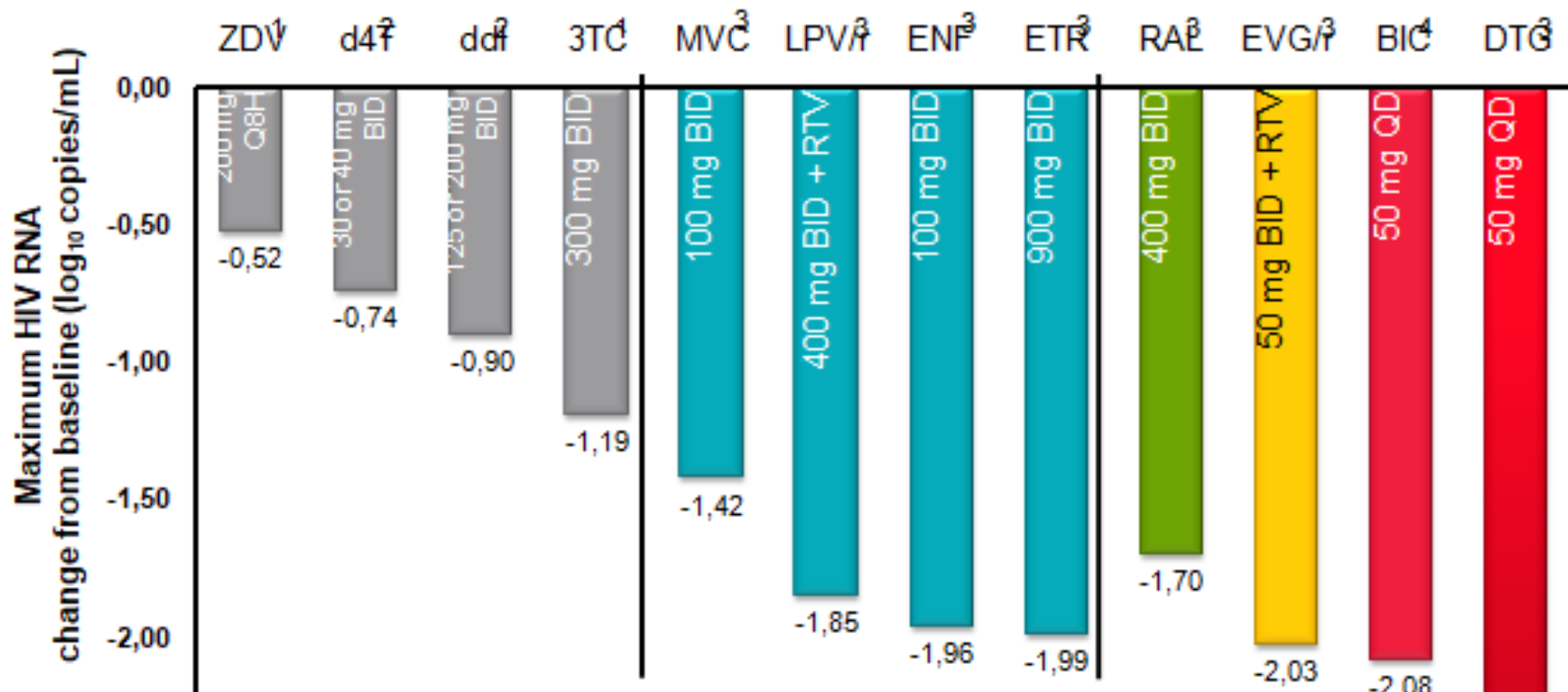
|                                                                              |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                       |         |
|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| ABC/3TC <sup>1,2</sup> +<br>DRV/c <sup>5</sup><br>veya<br>DRV/r <sup>5</sup> | ABC/3TC 600/300 mg<br>Günde 1 tablet<br>DRV/c<br>800/150 mg<br>Günde 1 tablet veya<br>DRV 800 mg<br>Günde 1 tablet ve<br>RTV 100 mg<br>Günde 1 tablet | Sülfonamit alerjisi olan hastalar izlenmelidir.                                                                                                                                                                       | Yemekle |
| <b>Diğer kombinasyonlar</b>                                                  |                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                       |         |
| RAL <sup>2</sup> +<br>DRV/c <sup>5</sup><br>veya<br>DRV/r <sup>5</sup>       | RAL 400 mg,<br>Günde iki defa 1 tablet<br>DRV/c 800/150 mg<br>Günde 1 tablet veya<br>DRV 800 mg<br>Günde 1 tablet ve<br>RTV 100 mg<br>Günde 1 tablet  | » CD4 T lenfosit sayısı<br>>200 hücre/mm <sup>3</sup> ve HIV RNA düzeyi<br><100.000 kopya/mL ise.<br>» Al veya Mg içeren antasitlerle<br>birlikte kullanılması önerilmez.                                             |         |
| LPV/r<br>+<br>3TC                                                            | LPV/RTV<br>200/50 mg<br>Günde iki defa 2 tablet<br>3TC 150 mg<br>Günde iki defa 1 tablet                                                              |                                                                                                                                                                                                                       |         |
| DTG<br>+<br>3TC                                                              | DTG 50 mg<br>Günde 1 tablet<br>3TC 150 mg<br>Günde iki defa 1 tablet                                                                                  | » Al/Ca/Mg içeren antasit ve<br>multivitaminler ile eş zamanlı<br>alınmamalıdır (en az 2 saat önce veya<br>6 saat sonra alınabilir).<br>» Rifampisin ile birlikte kullanılacaksa<br>DTG 50 mg günde iki kez önerilir. |         |

# Gebelik

|                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ART alırken gebelik planlayan/gebe kalan kadınlar          | Herhangi bir kontrendikasyon yoksa hâlihazırdaki ART rejimine devam edilir. Gebelikte kontrendike ilaç/rejim kullanılıyorsa değiştirilir. DTG kullanmaktayken gebe kalan kadınlardan doğan bebeklerde nöral tüp defekti gelişme olasılığı bulunduğundan, bu konuda daha güvenilir veriler elde edilinceye dek daha güvenli bir rejime geçilmesi önerilir.                                                                         |
| ART hiç kullanmamış iken gebe kalan kadın                  | Tedaviye en kısa sürede başlanmalıdır.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| İkinci/üçüncü trimesterde takip edilmeye başlanan kadın    | ART'ye hemen başlanması, viral yükü hızla düşürebilmek için INSTI içeren bir rejim tercih edilmesi önerilir ve viral yükün doğum sırasında saptanamaz seviyeye indirilmesi hedeflenir. Gebelikte INSTI olarak raltegravirin tercih edilmesi önerilmektedir.<br>Özellikle viral yükü bilinmeyen veya HIV RNA düzeyi >100 000 kopya/mL olanlarda RAL içeren üçlü rejim seçilmeli veya RAL rejime dördüncü ilaç olarak eklenmelidir. |
| Üçüncü trimesterde viral yükü saptanır seviyede olan kadın | Direnç testi yapılmalı, tedaviyi değiştirme veya mevcut rejime INSTI ekleme seçenekleri düşünülmelidir.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Gebelik sırasında ART ilaçlarının kesilmesi                | Ciddi toksisite, gebeliğe bağlı tedaviye yanıtız hiperemesis, akut hastalık, oral alımı kısıtlayan planlı cerrahi girişim durumunda tedavi kısa süreli kesilebilir. Rejimdeki ilaçların hepsi birden kesilmeli ve kesintiye neden olan durum ortadan kalktıktan sonra en kısa sürede tedaviye yeniden başlanmalıdır.                                                                                                              |

- » EVG/c kullanmakta olan olgularda EVG/c plazma düzeylerinin gebelikte yetersiz kalması nedeniyle ideal olan bu ilacın değiştirilmesidir. Ancak değiştirilemeyen olgularda viral yük ve mümkünse ilaç düzeyleri takip edilmelidir.

# Dolutegravir en potent ARV



DTG HIV1 integras DNA kompleksine 71 saat bağlı kalıyor

1. Eron JJ, et al. NEJM 1995;333:1662-9;
2. Kuritzkes DR, et al. AIDS 1999;13:685-94;
3. Adapted from Lalezari J, et al. IAS 2009. Abstract TUAB105;

4. Gallant JE, et al. J Acquir Immune Defic Syndr 2017;75:61-66.

# İlaç etkileşimi ????

| Non-ARV drugs        |                      | ATV/r             | DRV/c           | DRV/r          | LPV/r              | EFV             | ETV  | NVP    | RPV            | MVC | DTG               | EVG/c          | RAL  | ABC | FTC | 3TC | TAF | TDF | ZDV            |
|----------------------|----------------------|-------------------|-----------------|----------------|--------------------|-----------------|------|--------|----------------|-----|-------------------|----------------|------|-----|-----|-----|-----|-----|----------------|
| Cardiovascular drugs | atorvastatin         | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑490%              | ↓43%            | ↓37% | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | fluvastatin          | ↔                 | ↑               | ↔              | ↔                  | ↑               | ↑    | ↔      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | pravastatin          | ↔                 | ↑               | ↑81%           | ↔                  | ↓44%            | ↓    | ↔      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | rosuvastatin         | ↑213%             | ↑               | ↑48%           | ↑107%              | ↔               | ↔    | ↔      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑38%           | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | simvastatin          | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓68%            | ↓    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | amlodipine           | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↓    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | diltiazem            | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓69%            | ↓E   | ↓      | E              | E   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | metoprolol           | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↔               | ↔    | ↔      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | verapamil            | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↓E   | ↓      | E              | E   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | E   | E   | ↔              |
|                      | warfarin             | ↑ or ↓            | ↑               | ↓              | ↓                  | ↑ or ↓          | ↑    | ↑ or ↓ | ↔              | ↔   | ↔                 | ↓              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
| CNS drugs            | diazepam             | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↑    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | midazolam (oral)     | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↓    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | triazolam            | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↓    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | citalopram           | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↓    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | mirtazapine          | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↓    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | paroxetine           | ↑↓?               | ↑↓?             | ↓39%           | ↑↓?                | ↔               | ↔    | ↔      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑↓?            | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | sertraline           | ↓                 | ↑               | ↓49%           | ↓                  | ↓39%            | ↓    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↔              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | bupropion            | ↓                 | ↔               | ↓              | ↓57%               | ↓55%            | ↔    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑?             | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | pimozide             | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↑               | ↓    | ↓      | ↔ <sup>v</sup> | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | carbamazepine        | ↑D                | ↑D              | ↑              | ↑D                 | ↓27%D36%        | D    | ↓D     | D              | D   | D                 | D              | D    | ↑   | ↔   | ↔   | D   | ↔   | ↑ <sup>v</sup> |
| Anti-infectives      | lamotrigine          | ↓32%              | ↔               | ↓              | ↓50%               | ↓               | ↔    | ↔      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↔              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | phenytoin            | ↓D                | D               | ↓D             | ↓D                 | ↓D              | D    | ↓D     | D              | D   | D                 | D              | D    | D   | ↔   | ↔   | D   | ↔   | ↓              |
|                      | clarithromycin       | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↓E   | ↓      | E              | E   | ↔                 | ↑E             | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | E   | E   | D              |
|                      | fluconazole          | ↔                 | ↑?              | ↔              | ↔                  | ↔               | E86% | E100%  | E              | ↔   | ↔                 | ↑?             | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | E?  | ↔   | E74%           |
|                      | itraconazole         | ↑E                | ↑E              | ↑E             | ↑E                 | ↓               | ↓E   | ↓61%   | E              | E   | ↔                 | ↑E             | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | E   | E   | ↔              |
|                      | rifabutin            | ↑                 | ↑D              | ↑E50%          | ↑                  | ↓38%            | D37% | ↑17%   | D              | -   | ↔                 | ↑D             | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | D   | ↔   | ↔              |
|                      | rifampicin           | D72%              | D               | D              | D                  | D26%            | D    | D58%   | D80%           | D   | D54% <sup>v</sup> | D              | D40% | D   | ↔   | ↔   | D   | ↔   | D47%           |
|                      | voriconazole         | ↓                 | ↑E              | ↓              | ↓                  | ↓E              | ↑E   | ↓E     | E              | E   | ↔                 | ↑E             | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | antacids             | D                 | ↔               | ↔              | ↔                  | ↔               | ↔    | ↔      | D              | ↔   | D                 | D              | D    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | PPIs                 | D                 | ↔               | ↔              | ↔                  | ↔               | ↔    | ↔      | D              | ↔   | ↔                 | ↔              | E    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
| Miscellaneous        | H2 blockers          | D                 | ↔               | ↔              | ↔                  | ↔               | ↔    | ↔      | D              | ↔   | ↔                 | ↔              | E    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | alfuzosin            | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↓    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | beclometasone Inhal. | ↑ <sup>v</sup>    | ↑? <sup>v</sup> | ↑11%           | ↑ <sup>v</sup>     | ↔               | ↔    | ↔      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑ <sup>v</sup> | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | buprenorphine        | ↑67%              | ↑               | ↑ <sup>v</sup> | ↔                  | ↓50%            | ↓25% | ↔      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑35%           | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | budesonide Inhal.    | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↓    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | ergot derivatives    | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↑               | ↑    | ↓      | E              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | ethinylestradiol     | ↓ <sup>MI</sup>   | ↑               | ↓              | ↓                  | ↔ <sup>MI</sup> | ↔    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↓              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | fluticasone Inhal.   | ↑                 | ↑               | ↑              | ↑                  | ↓               | ↓    | ↓      | ↔              | ↔   | ↔                 | ↑              | ↔    | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔              |
|                      | methadone            | ↓ <sup>L, H</sup> | ↑?              | ↓16%           | ↓53% <sup>MI</sup> | ↓52%            | ↑6%  | ↓=50%  | ↓16%           | ↔   | ↔                 | ↔              | ↔    | ↓   | ↔   | ↔   | ↔   | ↔   | E29-43%        |

# Olgu 1

- Direnç bariyeri yüksek
- Tek tablet
  - Abacavir/lamivudin/dolutegravir ile tedavi başlandı.
- Tedavinin 1. ayında HIVRNA : negatif olarak saptandı

## Olgu 2

- SY, 72 yaşında, E
- İdrar renginde koyulaşma ve halsizlik yakınmaları olan hastada
- karaciğer enzimlerinde yükselme ve HBsAg pozitif olarak saptanmış
- Hasta akut viral hepatit ön tanısıyla kliniğimize yatırıldı

- Özgeçmiş: DM, HT, KAH, koroner bypass
- Soygeçmiş: Annede DM, babada KAH



# Laboratuvar tetkikleri

| BK   | CRP  | ESR | Plt    | AKŞ | BUN | Kre  | ALT | AST | T.prot | Alb | HbA1c |
|------|------|-----|--------|-----|-----|------|-----|-----|--------|-----|-------|
| 4260 | <0.2 | 31  | 132000 | 177 | 22  | 1.36 | 883 | 658 | 6.3    | 3.9 | 9.4   |

| Kolesterol | LDL | HDL | Trigliserid | GFR   |
|------------|-----|-----|-------------|-------|
| 189        | 113 | 18  | 199         | 53.86 |

| HbsAg | Anti-Hbc IgG | Anti-HbcIgM | Anti-HAV IgG | Anti-HCV | Toxo-IgG | CMV -IgG | TPHA | RPR |
|-------|--------------|-------------|--------------|----------|----------|----------|------|-----|
| (+)   | (+)          | (+)         | (+)          | (-)      | (+)      | (+)      | (-)  | (-) |

| PPD  |
|------|
| 0 mm |

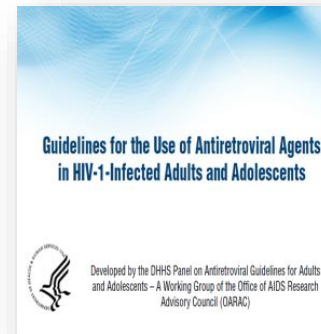
| HBVDNA          |
|-----------------|
| > 100 000 IU/ml |

## Olgu 2

- CD4 sayısı: %23, 230/mm<sup>3</sup>
- HIV RNA: 46511 IU/ml
- Direnç testi: Major ilaç gruplarına direnç saptanmadı

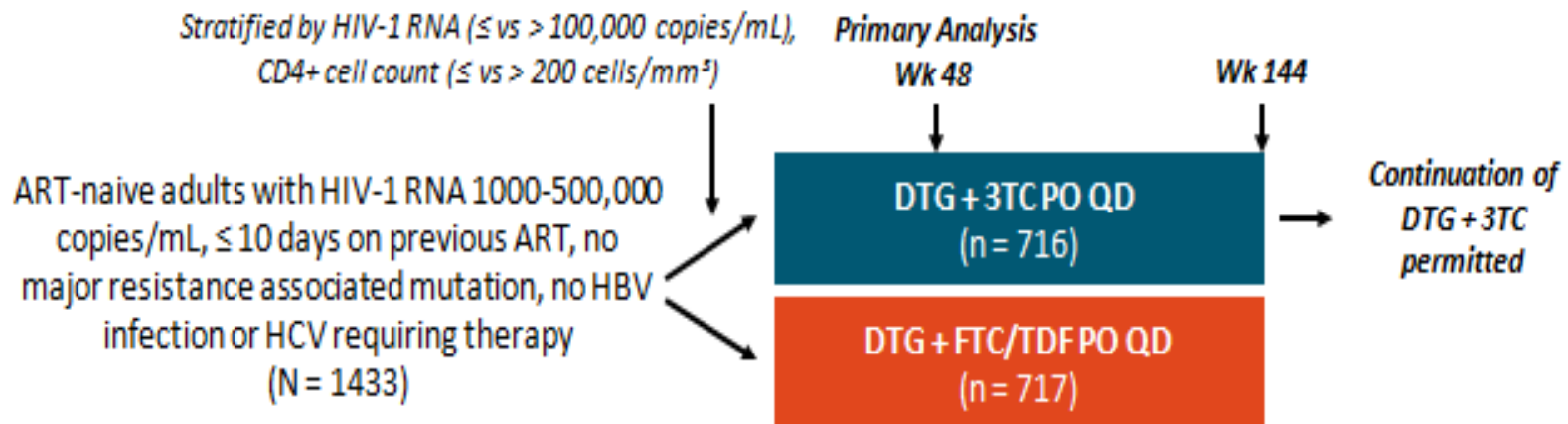
| Klinik durum    | Öneriler                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| e-GFR<60 ml/dak | <p>TDF'den kaçınılmalı</p> <p>ABC (HLA-B*5701 negatif ise)<br/>veya<br/>TAF (e-GFR &gt;30 mL/dak ise)</p> <p>ABC veya TAF kullanılamıyorsa</p> <p><b>DTG + 3TC veya</b><br/><b>DRV/r + 3TC</b><br/>DRV/r + RAL (CD4&gt;200h/mm<sup>3</sup>, HIVRNA&lt;100,000 kopya/ml ise)</p> |

| Klinik senaryo     | Dikkate alınacaklar                                                                                                                                                                                 | Yorumlar                                                                                                                                                                            |
|--------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HBV ko-infeksiyonu | Tenofovir DF/emtricitabine veya Tenofovir DF + lamivudine                                                                                                                                           | Tenofovir DF, Lamivudine ve emtricitabine HIV ve HBV 'ye birlikte etkilidir. Ancak: Lamivudine veya emtricitabine HBV'ye etkin ikinci bir ilaçla kullanılmazsa kolay direnç gelişir |
|                    | <p><i>Eğer Tenofovir DF veya TAF kontrendikeyse:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•HBV tedavisi için emtricitabine veya lamivudine ek olarak <b>entecavir</b> verilmelidir</li> </ul> |                                                                                                                                                                                     |



# GEMINI-1 and -2: DTG + 3TC vs DTG + TDF/FTC in Treatment-Naive Patients

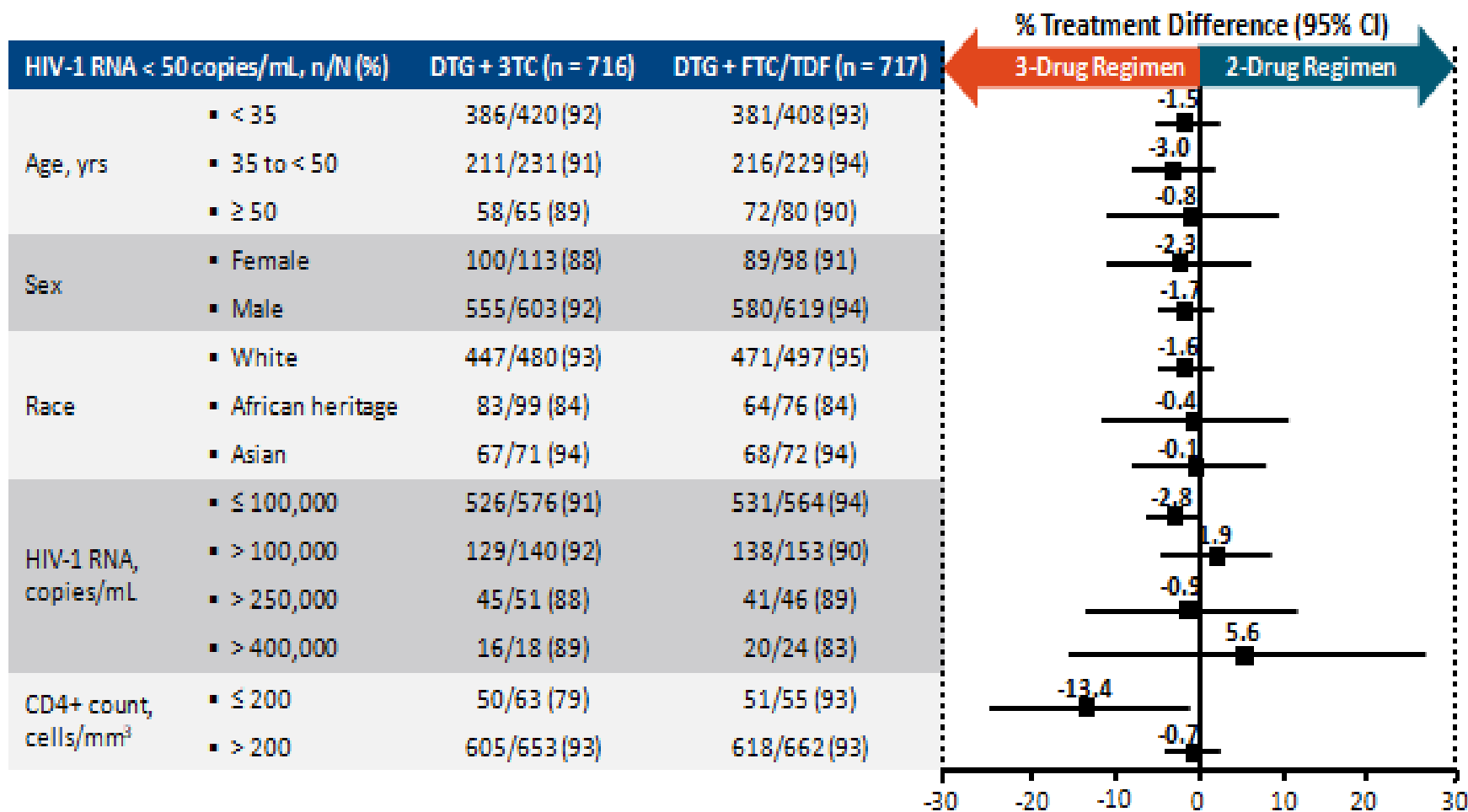
- Paralel, uluslar arası, randomize, çift kör, faz III ,çalışma <sup>[1]</sup>



Screening within 28 days of study start; studies double blinded until Wk 96, open label until Wk 144.

- Primary endpoint: HIV-1 RNA  $< 50$  copies/mL at Wk 48 (FDA Snapshot)<sup>[2]</sup>
  - **DTG + 3TC** vs **DTG + FTC/TDF**: **91%** vs **93%** (difference: -1.7%; 95% CI: -4.4% to 1.1%)
  - No treatment-emergent INSTI or NRTI mutations in patients with VF in either arm

# GEMINI-1 ve -2: 48.hf Alt grup Analizleri



## Olgu 2

- DM, KAH, kreatinin yüksekliği olan ve akut hepatit B atağı geçiren hastaya
  - Dolutegravir+ lamivudin ile tedavi başlandı
  - 1. ayda HIVRNA: 656 IU/ml

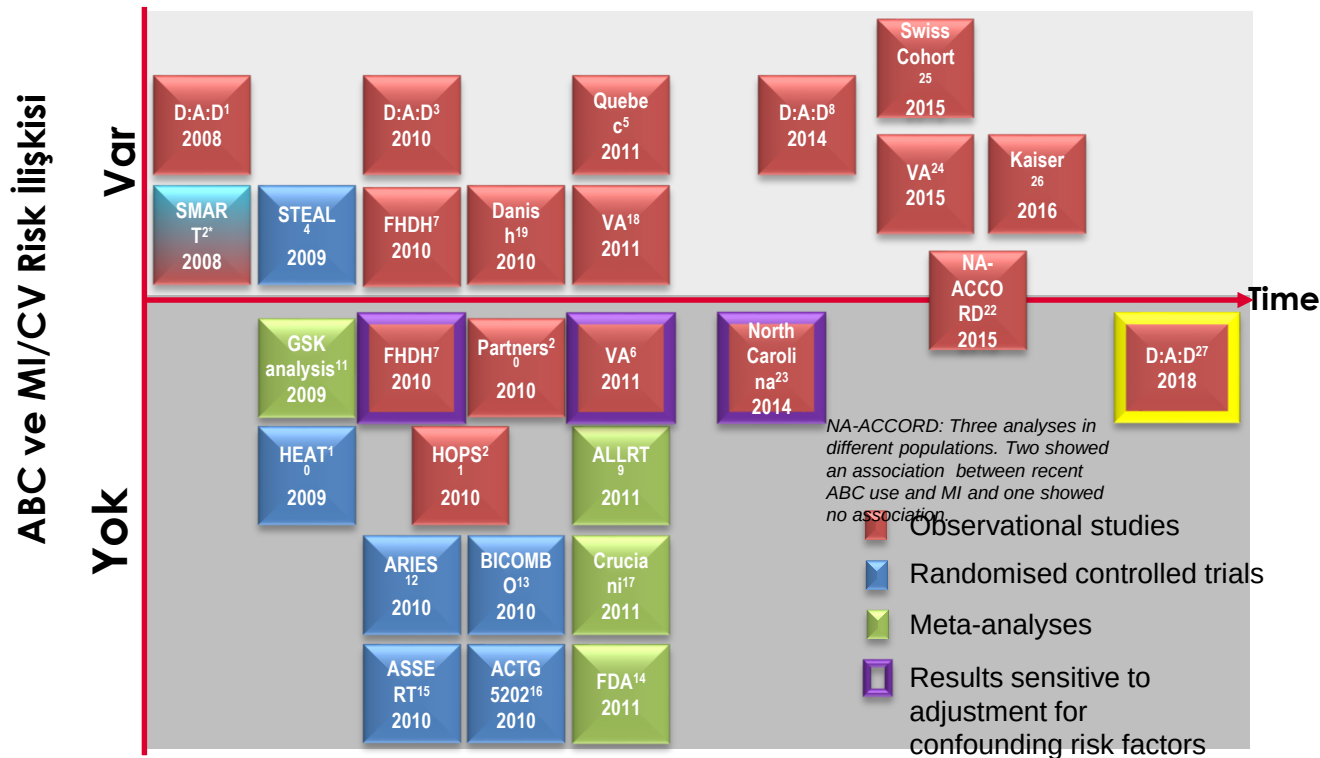
| Klinik durum                                          | Öneriler                                                                                                                               |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| CD4 <200 hücre/mm <sup>3</sup>                        | <b>RPV temelli rejimler<br/>DRV/r +RAL kullanılmamalı</b>                                                                              |
| HIVRNA>100.000 kopya/ml                               | <b>RPV temelli rejimler<br/>DRV/r +RAL<br/>ABC/3TC + EFV veya ATV/r<br/>kullanılmamalı</b>                                             |
| HLA-B*5701 pozitif                                    | <b>ABC temelli rejimler<br/>kullanılmamalı</b>                                                                                         |
| HIV direnç sonuçları olmadan<br>ART başlanan durumlar | <b>NNRTI içeren rejimlerden kaçınılmalı<br/><u>Önerilen rejim:</u><br/>DRV/r + TAF/FTC veya TDF/FTC DTG +<br/>TAF/FTC veya TDF/FTC</b> |



| Klinik durum                       | Öneriler                                                                                                                                    |
|------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Osteoporoz</b>                  | <b>TDF'den kaçınılmalı</b><br><br><b>HLA-B*5701 negatif ise ABC/3TC veya TAF kullanılmalı</b>                                               |
| <b>Psikiyatrik hastalık</b>        | <b>EFV-RPV temelli rejimlerden kaçınılmalı</b>                                                                                              |
| <b>HIV ilişkili demans</b>         | <b>EFV temelli rejimlerden kaçınılmalı</b><br><b>DRV veya DTG temelli rejimler tercih edilmeli</b>                                          |
| <b>Narkotik replasman tedavisi</b> | <b>Hasta metadon kullanıyorsa EFV temelli rejimlerden kaçınılmalı</b><br><b>EFV kullanılıyorsa metadon dozunun arttırılması gerekebilir</b> |

| Klinik durum         | Öneriler                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Yüksek kardiyak risk | ABC veya LPV/r temelli rejimlerden kaçınılmalı<br>BIC, DOR, DTG, RAL , RPV verilebilir                                                                                                                                                                                                |
| Hiperlipidemi        | Lipid düzeyleri üzerine olumsuz etkileri olan rejimler: <ul style="list-style-type: none"><li>•PI/r veya PI/c</li><li>•EFV</li><li>•EVG/c</li></ul><br><ul style="list-style-type: none"><li>•BIC, DOR, DTG, RAL, RPV tercih edilebilir (TDF'i ABC ve TAF'a kıyasla tercih)</li></ul> |

# Abakavir ve Kardiyovasküler Risk İlişkisini Araştıran Çalışmalar



Pop., population. Dates represent publication or presentation at a major congress. \*Observational

1. Sabin CA et al. Lancet 2008;371:1417–26; 2. SMART Study Group. AIDS 2009;22:1717–24; 3. Worm SW et al. J Infect Dis 2010;201:318–30; 4. Martin A et al. CID 2009;49:1591–1601; 5. Durand M et al. JAIDS 2011;57:245–53; 6. Bedimo RJ et al. Clin Infect Dis 2011;53:84–91; 7. Lang S et al. Arch Intern Med 2010;170:1228–38; 8. Sabin CA et al. BMC Medicine 2016;14:61; 9. Ribaud HJ et al. Clin Infect Dis 2011;52:929–40; 10. Smith KY et al. AIDS 2009;23:1547–56; 11. Brothers CH et al. JAIDS 2009;51:20–8; 12. Squires K et al. AIDS 2010;24:2019–27; 13. Martinez E et al. AIDS 2010;24:F1–F9; 14. Ding X et al. JAIDS 2012;61:441–7; 15. Moyle G et al. Antivir Ther 2013;18:905–13; 16. Sax P et al. J Infect Dis 2011;204:1191–201; 17. Cruciani M et al. AIDS 2011;25:1993–2004; 18. Choi AI et al. AIDS 2011;25:1289–98; 19. Obel N et al. HIV Med 2010;11:130–6; 20. Triant V et al. JAIDS 2010;55:615–9; 21. Lichtenstein K et al. Clin Infect Dis 2010;51:435–47; 22. Palella FJ Jr et al. 22nd CROI, 2015; Abstract 749LB; 23. Brouwer ES et al. Epidemiology 2014;25:406–17; 24. Desai M et al. Clin Infect Dis 2015;61:445–52; 25. Young J et al. J Acquir Immune Syndr 2015;69:413–21; 27. Sabin C et al. AIDS 2018;32:70–88.

# Dolutegravir naif bireylerde yapılan çalışmalarda miyokard infarktüsü vakası bildirilmemiştir

---

- Pre-existing coronary/ischemic heart disease was not exclusionary in clinical trials with dolutegravir + ABC/3TC (SPRING-1, SPRING-2, SINGLE, FLAMINGO, SAILING)<sup>1-4</sup>
- No subjects receiving dolutegravir + ABC/3TC were reported with MI or any other ischemic cardiac events after 1067 subject-years of follow-up in the pooled dolutegravir + ABC/3TC treatment group and out to 96 weeks<sup>1-3,5,6</sup>

1. Stellbrink H-J et al. *AIDS*. 2013;27(11):1771-1778.

2. Raffi F et al. *Lancet*. 2013;381(9868):735-743.

3. Clotet B et al. *Lancet*. 2014;383(9936):2222-2231.

4. Walmsley SL et al. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-1818 [appendix].

5. Walmsley SL et al. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1807-1818.

6. Curtis L et al. *HIV Clin Trials*. 2014;15(5):199-208.

# Kardiyovasküler risk açısından ABC kullanan ve kullanmayanlar arasında fark yok

|                       |         | Person years | # events | Rate per 1000 person-years (95% CI) | Relative Rate (95% CI) |
|-----------------------|---------|--------------|----------|-------------------------------------|------------------------|
| All data              | ABC     | 11660        | 19       | 1.65 (1.04,2.55)                    | 0.94 (0.47, 1.91)      |
|                       | Non-ABC | 7537         | 13       | 1.72 (1.00, 2.97)                   |                        |
| Randomised ABC vs not | ABC     | 3647         | 6        | 1.65 (0.73, 3.66)                   | 0.77 (0.26, 2.29)      |
|                       | Non-ABC | 3275         | 7        | 2.14 (1.02, 4.48)                   |                        |

***A comprehensive review of the literature regarding ABC use and the risk of MI was recently published by Llibre and Hill\*\* and concluded that***

***“Despite thoroughly investigating the drug, we do not currently have practice-changing evidence that abacavir causes a short/middle (but not cumulative) increase in the risk of AMI or CVE and have not found a clearly convincing pathophysiologic underlying mechanism”.***

\*SPRING-1, SPRING-2,SINGLE, FLAMINGO, HEAT, ARIES, ASSURE, MERIT, LATTE.

\*\*Llibre, JM, Hill, A. Abacavir and cardiovascular disease. A critical look at the dat. Antiviral Research (2016)-in print

# Abacavir Use and Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Events: Pooled Analysis of Data From Clinical Trials

Cassandra Nan,<sup>1</sup> Mark Shaefer,<sup>2</sup> Almgille Urbalys,<sup>3</sup> James Oyee,<sup>3</sup> Judy Hopking,<sup>2</sup> Leigh Ragone,<sup>4</sup> Teodora Perger,<sup>5</sup> Beta Win,<sup>6</sup> Harald Vangerow,<sup>7</sup> Cynthia McColg,<sup>8</sup> and Van Vannappagari<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Real World Evidence & Epidemiology, GlaxoSmithKline, Stevenage, Hertfordshire, United Kingdom; <sup>2</sup>Global Medical Sciences and <sup>3</sup>Epidemiology & Real World Evidence, ViV Healthcare, Research Triangle Park, North Carolina; <sup>4</sup>Clinical Statistics, <sup>5</sup>Global Clinical Safety & Pharmacovigilance, and <sup>6</sup>Safety Evaluation & Risk Management, GlaxoSmithKline, Stockley Park, United Kingdom; <sup>7</sup>Safety & Pharmacovigilance, ViV Healthcare, GSK House, United Kingdom; and <sup>8</sup>Clinical Development, ViV Healthcare, Tres Cantos, Spain

**Background.** Some observational studies and randomized controlled trials (RCTs) have suggested an association between abacavir (ABC) use and myocardial infarction (MI), whereas others have not.

**Methods.** This pooled analysis of 66 phase II–IV RCTs estimates exposure-adjusted incidence rates (IRs) and relative rates (RRs) of MI and cardiovascular events (CVEs) in participants receiving ABC- and non-ABC-containing combination antiretroviral therapy (cART). The primary analysis of MI included ABC-randomized trials with ≥48-week follow-up. Sensitivity analyses of MI and CVEs included non-ABC-randomized and <48-week follow-up trials.

**Results.** In 66 clinical trials, 13 119 adults (75% male, aged 18–85 years) were on ABC-containing cART and 7350 were not. Exposure-adjusted IR for MI was 1.5 per 1000 person-years (PY; 95% confidence interval [CI], 0.67–3.34) in the ABC-exposed group and 2.18 per 1000 PY (95% CI, 1.09–4.40) in the unexposed group. The IR for CVEs was 2.9 per 1000 PY (95% CI, 2.09–4.02) in the exposed group and 4.69 per 1000 PY (95% CI, 3.40–6.47) in the unexposed group with studies of ≥48 weeks of follow-up, with an RR of 0.62 (95% CI, 0.39–0.98). The inclusion of nonrandomized and shorter-duration trials did not significantly change the RR for MI or coronary artery disease.

**Conclusions.** This pooled analysis found comparable IRs for MI and CVEs among ABC-exposed and -unexposed participants, suggesting no increased risk for MI or CVEs following ABC exposure in a clinical trial population. Modifiable risk factors for MI and CVEs should be addressed when prescribing ART.

**Keywords.** abacavir; acute myocardial infarction; angina; cardiovascular event; coronary artery disease; HIV; pooled analysis; safety.

# Çoklu ilaç-destek ürün kullanımlarında etkileşimler

Fırsatçı enfeksiyonlar

Koenfeksiyonlar (HBV, HCV, tüberküloz...)

Vitaminler

Antidepresanlar, anksiyolitikler

Takviye ürünler (protein tozu)

Bitkisel ürünler (St John's wort)

Sildenafil vb

Madde kullanımı



EACS, DHHS, uptodate, [www.hivdruginteractions](http://www.hivdruginteractions.com),

# ilaç etkileşimleri

**Tablo 4.5. Antiretroviral ilaçlar ve HBV/HCV ilaçları arasındaki etkileşimler**

|                   |                               | PI           |           | NNRTI                  |     |     |            | INSTI |                   |                 | NRTI |     |     |             |     | Diğer |
|-------------------|-------------------------------|--------------|-----------|------------------------|-----|-----|------------|-------|-------------------|-----------------|------|-----|-----|-------------|-----|-------|
|                   |                               | DRV/r        | LPV/r     | EFV                    | ETV | NVP | RPV        | DTG   | EVG/c             | RAL             | ABC  | FTC | 3TC | TAF/<br>TDF | ZDV | MVC   |
| DEA               | Sofosbuvir                    | %34<br>↑     | -         | %6↓<br>↓               | -   | -   | %9↑<br>%6↑ | -     | -                 | %5↓<br>%27<br>↓ | -    | %6↓ | -   | %6↓         | -   | -     |
|                   | Sofosbuvir/<br>Ledipasvir     | %34↑<br>%39↑ | -         | %6↓<br>%34<br>↓<br>%4↓ | -   | -   | -          | -     | %36↑<br>%78↑<br>↑ | %20<br>↓        | -    | -   | -   | ↑<br>A, D   | -   | ↑     |
|                   | Ombitasvir/<br>Paritaprevir/r | ↑            | %117<br>↑ | -                      | ↓↑  | ↓↑  | ↑*         | -     | ↑                 | %20<br>↑        | -    | -   | -   | -           | -   | ↑     |
| DEA<br>olmayanlar | Ribavirin                     | -            | -         | -                      | -   | -   | -          | -     | -                 | -               | -    | -   | -   | -           | ×   | -     |
|                   | PEG interferon<br>alfa        | -            | -         | -                      | -   | -   | -          | -     | -                 | -               | -    | -   | -   | -           | ×   | -     |



## Tedavinin gerekleŖebilirliđi ve maliyeti

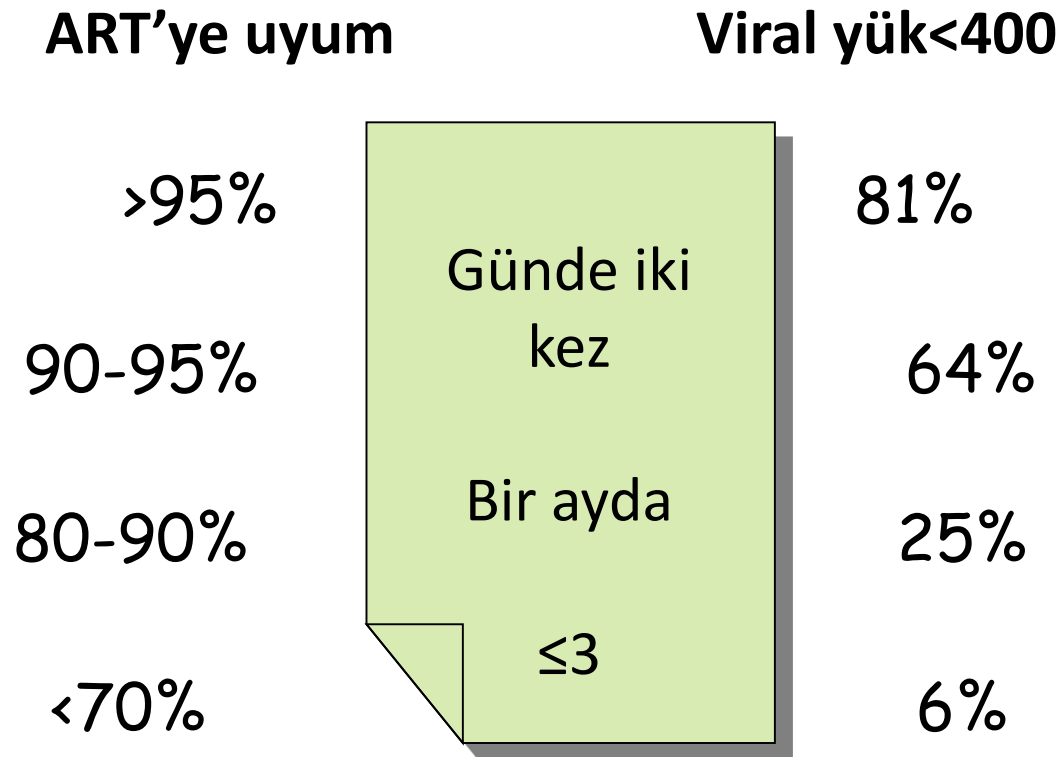


Etkinlik, en kısa surede viral supresyon diren bariyeri, yan etkilerin azlığı

# Doğru reçeteleme ve hastanın bilgilendirilmesi



## ART'den optimal cevap almak için rejime ne kadar uyum gereklidir?



## Tedavi takibi, kontrol aralıkları

- Yan etkiler (hissedilen, edilmeyen)
- Tedaviye alınan yanıt
- İlaça uyumun izlenmesi
- Tedavi değişiklikleri



# Sorumluluk Sahibi Taraflar

- Hekim
- Hasta / hasta yakını
- Eczacı
- Hemşire
- Diğer sağlık personeli
- Üretici
- Düzenleyici Otorite
- Diğer (Medya, Akademi vb.)





Having a **NEGATIVE** family  
can be the most **POSITIVE**  
thing in your life.





***Beni Türk Hekimlerine Emanet Ediniz***

*K. Atatürk*