

İlaç-İlaç Etkileşimlerinin Hastaların Tedaviye Uyumundaki Rolü

Dr. Dilara İnan

14.10.2017

KLİMİK HIVÇG Toplantısı, İstanbul

ar ne
i sinir
beyen

DIYET:

sulu yumusak gida

AR			ORDER / KULLANIM MİKTARI / UYGULAMA ŞEKLİ
n Basıncı	Spo2	Ağrı	ATROVENT 250MCG/2ML FLK 20 BOEHRINGER INGELHEIM (4X1,00 Adet) - Nebulizer cihazı ile bronkodilatör tedavi (günlük)
10/30			12 18 24 06
			RONKOTOL 2.5MG NEBULER SOL.20 VEM (2X1,00 Adet) - Nebulizatör ile ilaç uygulama
			12 18 24 06
			RANIVER 50MG/2ML IM-IV AMP. 10 OSEL (4X1,00 Adet) - IV Enjeksiyon
			12 18 24 06
			MUCINAC 300MG 3 ML AMP 10 VEM ILAC (2X1,00 Adet) - IV Enjeksiyon
			12 24
		15	TRUVADA 1X1 TIVICAY 1X1 (1 X 1,00)
			12 12 12
			ANTA TAKİBİ (6 X 1,00) - ANTA TAKİBİ
			Rejim (1 X 1,00) - Rejim - YUMUSAK SULU GIDA
			Aspirasyon Takibi (1 X 1,00) - Aspirasyon Takibi
			FORTIMEL ENERGY MULTI FIBRE ÇİLEK AROMALI 200 ML NUMIL (1X200,00 ML(Mililitre)) - Enteral nutrisyon, günlük
			12
			FORTIMEL ENERGY MULTI FIBER VANİLYA AROMALI 200 ML NUMIL (1X200,00 ML(Mililitre)) - Enteral nutrisyon, günlük
			14
			CETRYN 10MG TB 20 TRIPHARMA (1X1,00 Tablet) - Oral - aksam verilecek
			22
			BUDECORT 0.25MG/ML(0.5MG/2ML) 2 ML NEBUL 20 MED-ILAC (2X1,00 Adet) - Nebulizer cihazı ile bronkodilatör tedavi (günlük)
			12 24
			DUPHALAC 670MG/ML 300ML SRP ABBOTT (3X1,00 Adet) - Oral
			12 18 06
			ANESTOL30G POM. ILSAN (2X1,00 Adet)
			12 24
			2 LT/DK'DAN O2 VERİNİZ. (1 X 1,00) - 2 LT/DK'DAN O2 VERİNİZ.
			DELTAACORTIL 5 MG TAB. 20 PFIZER (2X8,00 Tablet) - Oral -
			12 24

GÖZLEM FORMU

Sayfa : 2 / 3

irri | MAXİMAL DOZUN AŞILDIĞININ FARKINDAYIM.(TEDAVİ GEREĞİ)

D | DELTAKORTRİL P. CARİNİ PNÖMONİSİ TEDAVİSİ İÇİNDİR. (1 X 1,00) - DELTAKORTRİL P. CARİNİ PNÖMONİSİ TEDAVİSİ İÇİNDİR.

Z | BACTRİM AMP.400/80MG. IV DEVA (3X5,00 Adet) - IV Enjeksiyon - MAXİMAL DOZUN AŞILDIĞININ FARKINDAYIM.(TEDAVİ GEREĞİ)

14 22 06
BACTRİM YÜKSEK DOZ P. CARİNİ PNÖMONİSİ TEDAVİSİ İÇİNDİR. (1 X 1,00) - BACTRİM YÜKSEK DOZ P. CARİNİ PNÖMONİSİ TEDAVİSİ İÇİNDİR.

% 09 İZOTONİK 1000 CC BIOFLEX BIOSEL(SETSİZ) (1X1,00 Adet) - İntravenöz İnfüzyon

Bol Oral Hidrasyon (1 X 1,00) - Bol Oral Hidrasyon

ar ne
i sinir
beyen

DIYET:

sulu yumusade gida

AR			ORDER / KULLANIM MİKTARI / UYGULAMA ŞEKLİ
n Basıncı	Spo2	Ağrı	ATROVENT 250MCG/2ML FLK 20 BOEHRINGER INGELHEIM (4X1,00 Adet) - Nebulizer cihazı ile bronkodilatör tedavi (günlük)
10/30			12 18 24 06
			RONKOTOL 2.5MG NEBULER SOL.20 VEM (2X1,00 Adet) - Nebulizatör ile ilaç uygulama
			12 18 24 06
			RANIVER 50MG/2ML IM-IV AMP. 10 OSEL (4X1,00 Adet) - IV Enjeksiyon
			12 18 24 06
			MUCINAC 300MG 3 ML AMP 10 VEM ILAC (2X1,00 Adet) - IV Enjeksiyon
			12 18 24 06
			TRUVADA 1X1 TIVICAY 1X1 (1 X 1,00)
			12 18 24 06
			ANTA TAKİBİ (6 X 1,00) - ANTA TAKİBİ
			Rejim (1 X 1,00) - Rejim - YUMUSAK SULU GIDA
			Aspirasyon Takibi (1 X 1,00) - Aspirasyon Takibi
			FORTIMEL ENERGY MULTI FIBRE ÇİLEK AROMALI 200 ML NUMIL (1X200,00 ML(Mililitre)) - Enteral nutrisyon, günlük
			12
			FORTIMEL ENERGY MULTI FIBER VANİLYA AROMALI 200 ML NUMIL (1X200,00 ML(Mililitre)) - Enteral nutrisyon, günlük
			14
			CETRYN 10MG TB 20 TRIPHARMA (1X1,00 Tablet) - Oral - aksam verilecek
			22
			BUDECORT 0.25MG/ML(0.5MG/2ML) 2 ML NEBUL 20 MED-ILAC (2X1,00 Adet) - Nebulizer cihazı ile bronkodilatör tedavi (günlük)
			12 24
			DUPHALAC 670MG/ML 300ML SRP ABBOTT (3X1,00 Adet) - Oral
			12 18 06
			ANESTOL30G POM. ILSAN (2X1,00 Adet)
			12 24
			2 LT/DK'DAN O2 VERİNİZ. (1 X 1,00) - 2 LT/DK'DAN O2 VERİNİZ.
			DELTACORTRIL 5 MG TAB. 20 PFIZER (2X8,00 Tablet) - Oral -
			12 24

www.hiv-druginteractions.org

www.hiv-druginteractions.org

HIV iChart app users - please update to the newest version to ensure up-to-date information

HIV Drug Interaction Checker

Access our comprehensive, user-friendly, free drug interaction charts. Providing clinically useful, reliable, up-to date, evidence-based information

Start Now →

	Atazanavir	Darunavir	Dolutegravir	Efavirenz	Raltegravir	Rilpivirine	Tenofovir-DF
Amiodarone	Potential Interaction	Do Not Coadminister	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	Potential Interaction
Antacids	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	Potential Interaction	No Interaction Expected
Atazanavir	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	Potential Interaction	Potential Interaction	Potential Interaction	Potential Interaction
Cannabis	Potential Interaction	No Interaction Expected	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected
Carbamazepine	Potential Interaction	Potential Interaction	Potential Interaction	Potential Interaction	Potential Interaction	Do Not Coadminister	No Interaction Expected
Cyclosporin	Potential Interaction	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected	Potential Interaction	Potential Interaction
Dabigatran	Potential Interaction	Potential Interaction	No Interaction Expected	No Interaction Expected	No Interaction Expected	Potential Interaction	No Interaction Expected

İlaç-İlaç Etkileşimleri

- Antiretroviral (ARV) ilaçlarla birlikte kullanılan ilaçlar arasında ilaç-ilaç etkileşimleri oldukça sık
- Maruz kalınan ilaç miktarının artmasına veya azalmasına neden olur
 - Bu durum ilacın toksisitesinin artmasına veya
 - Tedaviye cevabın etkilenmesine yol açar

İlaç-İlaç Etkileşimleri

- Bir ARV ilaç başlandığında veya değiştirildiğinde klinisyen ilaç-ilaç etkileşimlerini dikkate almalıdır
 - Hem ARV rejiminde yer alan hem de hastanın aldığı diğer ilaçların etkileşimi
- Eğer varsa ilaç etkileşimine yaklaşım farklılık gösterir
 - Düzenli kullandığı ilaçları olan hastaya yeni bir ARV ilaç başlandıysa,
 - Düzenli ARV kullanan hastaya yeni başka bir ilaç başlandıysa
- Etkileşimi olan ilaçların verilmesi gerekiyorsa klinisyen hem etkinlik hem de konsantrasyonla ilişkili toksisitelerin takibi açısından dikkatli olmalı

İlaç-İlaç Etkileşimleri

- HIV hastalarında ilaç etkileşimlerinin tanımlanması ve yaklaşım önemli
 - Yan etkileri önlemek için
 - Etkinlik kaybını önlemek için



Hasta uyumunu artırmak

Farmakokinetik (PK) etkileşimler

- İlacın emilimini değiştiren etkileşimler
- İlacın hepatik metabolizmasını değiştiren etkileşimler
- Farmakokinetiği değiştirenler (booster ilaçlar)
- Diğer mekanizmalar

İlaç etkileşimi ile ilgili çalışmalar

- Klinik sonuçları da içeren iyi tasarlanmış PK çalışmalarda etkileşim varlığında tedavi önerileri için kanıtları karşılaştırmalı
 - Kesin bir şekilde bir ilaç diğerini nasıl etkilemekte?
 - Klinik sonuçlar neler?
 - Toksikite sıklığı nedir?
 - Tedavi başarısızlığı ile ilgili sonuçlar neler?
- Maliyet, pratik olmaması ve bazen de etik sorunlar nedeniyle bu tip çalışmalar nadir

İlaç etkileşimi ile ilgili çalışmalar

- Çoğu farmakokinetik çalışma klinik sonuçtan çok PK bir parametre hakkında bilgi vermekte
- PK çalışma yokluğunda gözlemsel çalışmalar ve vaka bildirimleri ile olası etkileşimlerin klinik zararı hakkında bilgi sahibi oluyoruz
- Gerçek hasta kohortlarında çok çeşitli karıştırıcı faktör bulunmakta

Farmakokinetik (PK) etkileşimler

- İlacın emilimini değiştiren etkileşimler
- İlacın hepatik metabolizmasını değiştiren etkileşimler
- Farmakokinetiği değiştirenler (booster ilaçlar)
- Diğer mekanizmalar

İlacın emilimini değiştiren etkileşimler

Asit azaltan ilaçlar	Proton pompa inhibitörleri H2 antagonistleri Antiasitler	Emilim için gastrik asiditeye ihtiyaç duyan ARV <u>emilimini azaltırlar</u>	Atazanavir Rilpivirin
Polivalan katyonlar	Alüminyum Kalsiyum Magnezyum içeren antiasitler Demir bileřikleri Katkı maddeleri	INSTI'lerine baęlanarak <u>emilimini azaltırlar</u>	INSTIs
CYP3A4 enzimini veya transporter p-glikoprotein pompasını inhibe eden ilaçlar		Barsaklarda diğer ilacın <u>emilimini azaltır veya artırır</u>	

İlacın hepatik metabolizmasını değiştiren etkileşimler

- Klinik olarak önemli etkileşimlerden iki enzim sistemi sorumlu
 - Sitokrom P450 enzim sistemi
 - Uridin diphosphate (UDP)-glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1 enzim sistemi

İlacın hepatik metabolizmasını değiştiren etkileşimler

- Sitokrom P450 enzim sistemi; pek çok ilacın metabolizmasından sorumlu
 - NNRTI, PI, CCR5 antagonisti maraviroc, elvitegravir
- Sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) ilaç metabolizmasından en sık sorumlu olan enzim
 - ARV veya diğer ilaçlar bu enzimi indükleyebilir, inhibe edebilir ve/veya enzimin substratı olabilir

İlacın hepatik metabolizmasını değiştiren etkileşimler

- Uridin diphosphate (UDP)-glukuronoziltransferaz (UGT) 1A1 enzim sistemi
 - Dolutegravir ve raltegravirin metabolizmasından sorumlu primer sistem
- UGT enzimini indükleyen veya inhibe eden ilaçlar DTG ve RAL'in farmakokinetiğini etkileyebilmekte

Farmakokinetiği değiştirenler (booster ilaçlar)

- ARV'i metabolize eden enzimleri inhibe ederek ARV maruziyetini artırmak için verilen ilaçlar
 - Ritonavir
 - Kobisistat
- Her ikisi de CYP3A4 enziminin potent inhibitörleri
 - Böylece bu yolla metabolize edilen ARV birlikte verilince ARV maruziyeti artıyor
- RTV ve COBI'in CYP ve UGT enzim sistemleri üzerine etkisi farklı

Kobisistat vs ritonavir

- Kobisistat; ritonavir kadar potent CYP3A4 inhibitörü değil
- Ritonavir; CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19 ve UGT sistemini de indüklemekte
 - Kobisistat indüklemez

Diğer farmakokinetik etkileşimler

- İlaç taşıyıcı moleküller üzerinden farklı mekanizmalar var
 - Örneğin, DTG, metforminin renal klirensini renal tubuler hücrelerde organik anyon transporter inhibisyonu yoluyla azaltır
- Benzer taşıyıcılar hepatik, renal ve bilier klirensine yardımcı olmaktadır ve ilaç etkileşimine duyarlıdırlar
- ARV ve diğer ilaçlar bu taşıyıcılar için indükleyici, inhibe edici ve/veya substrat olabilirler

ORIGINAL RESEARCH

Identification of potential clinically significant drug interactions in HIV-infected patients: a comprehensive therapeutic approach

C Iniesta-Navalón,¹ JJ Franco-Miguel,¹ JJ Gascón-Cánovas² and L Rentero-Redondo¹

¹Department of Hospital Pharmacy, Queen Sofia Hospital of Murcia, Spain and ²Department of Public Health, University of Murcia, Spain

- 268 HIV hastasında, beş aylık sürede
- 1650 ilaç kaydedilmiş, 801'i (%48,5) ARV
- 292 ilaç etkileşimi saptanmış
 - Bunların 102'si **(%34,9) klinik olarak anlamlı etkileşim**
 - Klinik olarak anlamlı etkileşim 54 hastada (**tüm hastaların %20,1'i**) görülmüş

- Klinik olarak anlamlı etkileşimlerin

- %33,3'ü kaçınılması gereken kombinasyonlar
- %66,7'si yakın izlem gerektirenler

- Klinik olarak anlamlı etkileşimler için bağımsız faktörler

- 5'ten fazla ilaç kullanılıyor olması,
- PI kullanımı

%75'i şu ilaçlarla
PI,
Benzodiazepinler,
NSAİ,
Steroidler,
Antitrombotikler ve
PPI

	Median (range)	
Age (years)	45.2	(18-81)
Number of comorbidity categories	1.0	(1-7)
Number of antiretroviral agents	3.0	(1-4)
Total number of drugs	6.2	(1-29)
CD4 T-cell count at baseline (cells/ μ L)	532.1	(4-1877)
HIV viral load (10^3 copies/ml) at baseline	132.8	(0-16000)

Comorbid conditions		
Psychiatric	43	(16)
Substance abuse	66	(24.6)
Dyslipidaemia	16	(6)
Hypertension	18	(6.7)
Hepatitis B	42	(15.7)
Hepatitis C	78	(29.1)
Cardiac	8	(2.9)
Oncological	18	(6.7)
Diabetes mellitus	10	(3.7)
Antiretroviral drug regimen		
NNRTI-based	131	(48.9)
PI-based	140	(52.2)
Ritonavir boosting dose	136	(50.7)
NRTI only	2	(0.7)
Containing raltegravir	15	(5.6)

En fazla etkileşime
neden olanlar
Ritonavir
Alprazolam
Etravirin

Table 2 Pairs of drugs frequently associated with relevant clinically significant drug interactions (CSDIs) involving antiretroviral (ARV) drugs and non-ARV drugs

Characteristics of the 54 clinically significant antiretroviral drug interactions identified in 39 patients

Interaction	<i>n</i>	Recommendation	Effects	Severity*
BZD + PI	16			
Alprazolam + ritonavir	16	Monitor patient	↑ AUC BZD	Moderate
PI + NNTRI	14			
Darunavir + etravirine	7	Monitor patient	↑ AUC protease inhibitor	Slight
Ritonavir + etravirine	7		↑ AUC etravirine	Moderate
PI + PPI	10			
Atazanavir + esomeprazole	1	Avoid	↓ AUC atazanavir	Serious
Atazanavir + omeprazole	7			
Atazanavir + pantoprazole	2			
PI + statins	3			
Simvastatin + darunavir	1	Avoid	↑ AUC statin	Serious
Atorvastatin + ritonavir	2	Monitor patient		Moderate
Others	11			
Zidovudine + lorazepam	3	Monitor patient	↑ AUC zidovudine	Slight
Saquinavir + ritonavir	3		↑ AUC saquinavir	Moderate
Ritonavir + carbamazepine	3		↑ AUC carbamazepine	
Ritonavir + trazodone	1		↑ AUC trazodone	Moderate
Ritonavir + methadone	1		↓ AUC methadone	

Characteristics of the 48 clinically significant non-ARV drug interactions identified in 39 patients

Interaction	<i>n</i>	Recommendation	Effects
NSAID + corticosteroids	11	Monitor patient	Potential risks of gastrointestinal bleeding
NSAID + ASA	9		
NSAID + diuretics	7		Possible loss of diuretic and antihypertensive effects
BZD + azole antifungal	3	Avoid	↑ AUC BZD
BZD + omeprazole	3		
SSRI + tramadol	4		Possible serotonin syndrome
Others	11		

Poster Sessions – Abstract P232

Potential drug–drug interactions in HIV-perinatally infected adolescents on antiretroviral therapy in Buenos Aires, Argentina

Cordova, Ezequiel; Cecchini, Diego and Rodriguez, Claudia

- Perinatal olarak infekte olmuş 45 adolesan HIV hastası
- Yaş ort: 20 (18-22)
- %50'sinde ≥ 1 komorbidite var
- %60'ı başka ilaç alıyor (ort 1)
 - %40 NSAII, %19 hormonal tedavi, %19 antimikrobiyal
 - Bitkisel destek ürün alanlar %22

- **23/45 (%51)'inde ≥ 1 ilaç etkileşimi var**

- Bunların 19/23 (%70)'i ilaçlarla
 - 18 turuncu, 1 kırmızı
- 2/10 (%20)'si bitkisel ürünlerle

- **4/45 (%9)'u ARV-ARV etkileşimi**

- unboosted atazanavir+tenofovir (2), unboosted atazanavir+efavirenz (1) ve lopinavir/ritonavir+efavirenz (1).

- **6 (%26) hastada ARV düzeyi azalmakta**

- İlaç etkileşimleri sub-terapotik AV düzeylerine neden olabilmekte, bu durum ilaç dirençli olanlarda endişe yaratabilmekte

Recognition of Risk for Clinically
Significant Drug Interactions
among HIV-Infected Patients
Receiving Antiretroviral Therapy

John G. Evans-Jones,¹ Lucy E. Cottle,² David J. Back,³ Sara Gibbons,³
Nicholas J. Beeching,² Peter B. Carey,¹ and Saye H. Khoo^{1,2,3}

- Klinisyenlere anket formu doldurtulmuş
- Hastaların aldığı ilaçlar ve etkileşimleri kaydetmeleri istenmiş
- Klinik olarak anlamı ilaç etkileşimler : “contraindicated,” “not recommended,” veya “should be avoided.”
- 159 hasta
- 213 etkileşim saptanmış; 86 klinik olarak anlamlı
 - 43 hastada görülmüş (**%27'sinde en az bir etkileşim**)

- İlaç etkileşimleri
 - Erkek hastalarda ve **PI** alanlarda daha sık
- 24 hasta/86 etkileşim (**hastaların %15'inde**);
 - Potansiyel olarak ARV düzeyini azaltabilecek etkileşim
- 86 etkileşimin 31'i (%36'sı) klinisyenler tarafından doğru bir şekilde saptanmış

Original article

Prevalence of comedICATIONS and effect of potential drug–drug interactions in the Swiss HIV Cohort Study

Catia Marzolini¹, Luigia Elzi¹, Sara Gibbons², Rainer Weber³, Christoph Fux⁴, Hansjakob Furrer⁴, Jean-Philippe Chave⁵, Matthias Cavassini⁵, Enos Bernasconi⁶, Alexandra Calmy⁷, Pietro Vernazza⁸, Saye Khoo², Bruno Ledergerber³, David Back², Manuel Battegay^{1*}, the Swiss HIV Cohort Study[†]

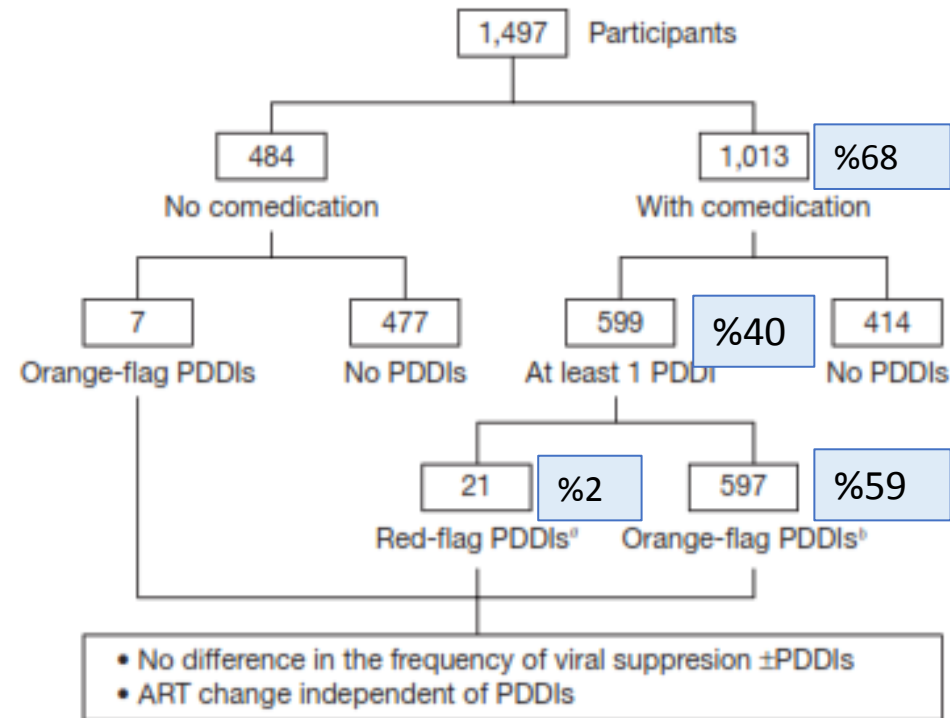


Figure 2. Comedications used by the 1,497 participants

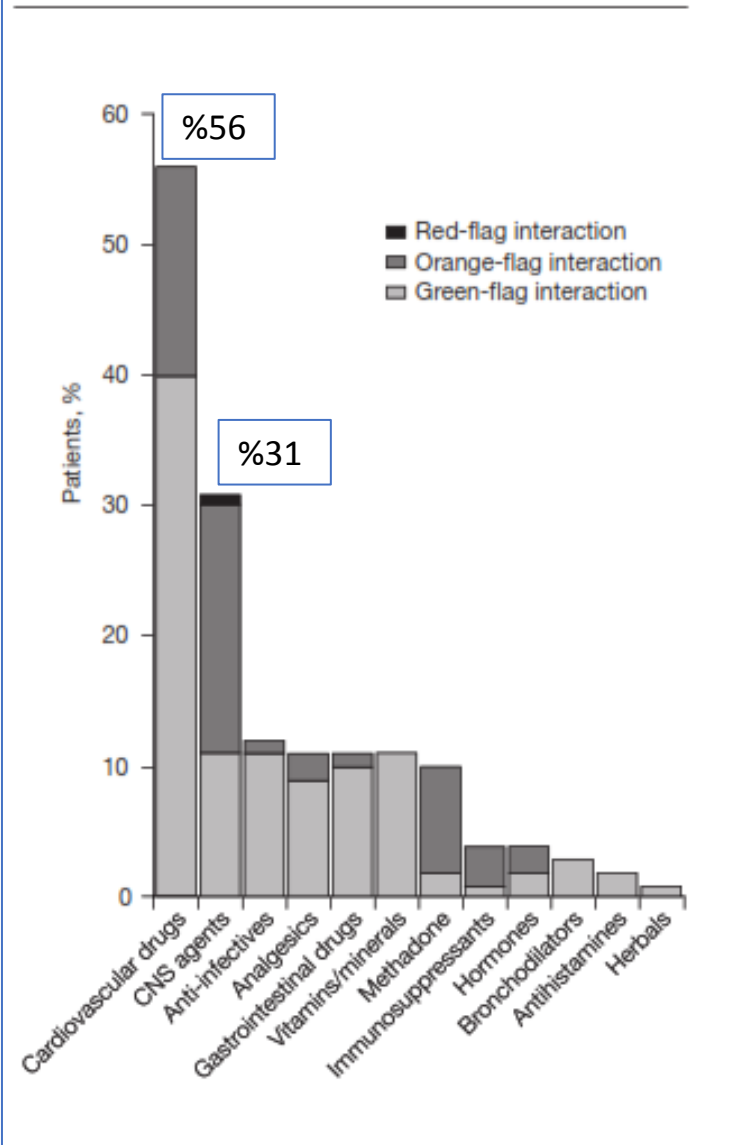


Table 2. Description of the potentially clinically relevant drug–drug interactions^a

Interaction	Drug 1	Drug 2	Description of the interaction and recommendation	n (%)
HIV–HIV drug interactions	Atazanavir	Nevirapine	monitor renal function Decrease atazanavir C_{min} , increase nevirapine level, TDM	10 (2)
	Atazanavir	Tenofovir disoproxil fumarate	Decrease of atazanavir AUC, boost with ritonavir, TDM	12 (2)
	Fosamprenavir	Lopinavir	Decrease of fosamprenavir AUC, TDM	3 (<1)
	Efavirenz	Lopinavir	Decrease of lopinavir level, TDM	3 (<1)

İlaç etkileşimi

- Hastaların %4'ünde (41/1013)
 - **ARV düzeyini düşürmekte ve/veya viral supresyonu bozmakta**
 - Nelfinavir veya ATV + esomeprazol
 - ATV + NVP, ATV + şerbetçiotu
 - ATV + ranitidin, EFV + ginkgo

Risk faktörleri

- 1497 hastada komedikasyonu etkileyen risk faktörleri
- (çok değişkenli analizde)
- İleri yaş
- Kadın cinsiyet
- Obezite
- HCV koinfeksiyonu

- Komedikasyonu olan 1013 hastada ilaç etkileşimi için risk faktörleri
- Yasadışı ilaç kullanımı
- HCV koinfeksiyonu
- Kompleks ART rejimi
- 2'den fazla komedikasyon
- CNS ilaçları ve metadon

Toplamda 60 hastada
ilaç etkileşimi ARV
düzeyini değiştirmekte

Önerilere uyum
%38

Table 5. Medical management of red-flag interactions^a and interactions that could have lowered ARV level^b

Interaction	Recommendation	Medical feedback	<i>n</i>
Atazanavir plus tenofovir disoproxil fumarate	Boost with ritonavir, monitor ARV level	Change of NRTI	1
		VL not affected, TDM	3
		VL not affected	7
		VL not affected, no alternative	1
Atazanavir plus nevirapine	Monitor ARV level	VL not affected, TDM	2
		VL not affected	6
		VL not affected, no alternative	1
		VL not affected, not relevant	1
Fosamprenavir or efavirenz plus lopinavir	Monitor ARV level	TDM	2
		Treatment changed	1
		VL not affected	3
Efavirenz plus rifampin	Monitor ARV level	TDM	1
Efavirenz plus hops or ginkgo	Monitor ARV level	Herbal stopped	1
		Changed NNRTI	1
		VL not affected	3
		VL not affected, not relevant	1
Atazanavir plus ranitidine	Separate administration, monitor ARV level	VL not affected, TDM	2
Atazanavir or nelfinavir plus esomeprazole	Contraindicated	Antacid stopped	2
PI/efavirenz plus midazolam or triazolam	Contraindicated	Benzodiazepine stopped	4
		No side effect	6
PI plus metoprolol/alfuzozin/ darifenacin/lercanidipine	Contraindicated	No side effect	2
		No side effect, not relevant	2
Zidovudine plus ribavirin	Contraindicated	Close monitoring of blood value	1
Didanosine plus stavudine	Contraindicated	No side effect, no alternative	1
Abacavir plus lamivudine plus tenofovir disoproxil fumarate	Contraindicated	Treatment changed	1
		VL not affected	1
		VL not affected, no alternative	1

6-12 aylık izlem sonunda

- Etkileşim olan ve olmayanlar arasında viral baskılama açısından fark yok
- Virolojik başarısızlık ihtimali olan ve olmayanlar arasında fark yok

- 134 hastada ARV değiştirilmiş
 - Esas neden toksisite; etkileşim olan/olmayan arasında fark yok
 - Viral başarısızlığa bağlı ilaç değişiminde; etkileşim olan/olmayan arasında fark yok

Prevalence and type of drug–drug interactions involving ART in patients attending a specialist HIV outpatient clinic in Kampala, Uganda

K. Seden^{1*}, C. Merry^{2,3}, R. Hewson¹, M. Siccardi¹, M. Lamorde^{2,3}, P. Byakika-Kibwika^{2,3}, E. Laker², R. Parkes-Ratanshi², D. J. Back¹ and S. H. Khoo^{1,4}

- 2000 hastanın
 - 374'ünde (%18,7) bir veya daha fazla etkileşim saptanmış
- Toplam 514 klinik olarak anlamlı etkileşim saptanmış
- Kontrendike ilaç kombinasyonu: 4 hastada (%0,2)

Bu 4 faktörün ilaç etkileşimi riskini bağımsız olarak artırdığı saptanmış

Table 1. Prevalence of drug interactions for different patient characteristics

Patient factor	All	At least one DDI	No DDIs	<i>p</i> ^a
All	2000	374 (18.7%)	1626 (81.3%)	—
Age (years), mean (SD)	40.4 (9.05)	40.2 (8.54)	40.4 (9.16)	0.742
Gender	female: 1305 (65.2%) male: 695 (34.8%)	230 (17.6%) 144 (20.7%)	1075 (82.4%) 551 (79.3%)	0.091
Weight (kg), mean (SD)	62.0 (11.48)	61.1 (10.83)	62.2 (11.61)	0.080
CD4 count (cells/mm ³), median (range)	391 (4–2603)	369 (4–1666)	397 (5–2603)	0.066
Second-line (PI-containing) regimen	266 (13.3%)	82 (30.8%)	184 (69.2%)	<0.0001
Comedications				<0.0001
0	6 (0.3%)	2 (33.3%) ^b	4 (66.7%)	
1	897 (44.9%)	34 (3.8%)	863 (96.2%)	
2	406 (20.3%)	94 (23.2%)	312 (76.8%)	
3	663 (33.2%)	231 (34.8%)	432 (65.2%)	
≥4	28 (1.4%)	13 (46.4%)	15 (53.6%)	
WHO stage				<0.0001
1	89/1997 (4.5%)	9 (10.1%)	80 (89.9%)	
2	483/1997 (24.2%)	73 (15.1%)	410 (84.9%)	
3	763/1997 (38.2%)	131 (17.2%)	632 (82.8%)	
4	662/1997 (33.1%)	161 (24.3%)	501 (75.7%)	

En sık etkileşime neden olan ilaçlar
 Antibiyotikler (%20)
 Antifungaller (%17)
 Antihelmintikler (%16)

Bu 4 faktörün ilaç etkileşimi riskini bağımsız olarak artırdığı saptanmış

Table 1. Prevalence of drug interactions for different patient characteristics

Patient factor	All	Multivariable logistic regression analysis ^a		
		variable	OR (95% CI)	P
All	2000			
Age (years), mean (SD)	40.4 (9.05)			
Gender	female: 1305 (65.2%) male: 695 (34.8%)			
Weight (kg), mean (SD)	62.0 (11.48)	61.1 (10.83)	62.2 (11.61)	0.080
CD4 count (cells/mm ³), median (range)	391 (4-2603)	369 (4-1666)	397 (5-2603)	0.066
Second-line (PI-containing) regimen	266 (13.3%)	82 (30.8%)	184 (69.2%)	<0.0001
Comedications				<0.0001
0	6 (0.3%)	2 (33.3%) ^b	4 (66.7%)	
1	897 (44.9%)	34 (3.8%)	863 (96.2%)	
2	406 (20.3%)	94 (23.2%)	312 (76.8%)	
3	663 (33.2%)	231 (34.8%)	432 (65.2%)	
≥4	28 (1.4%)	13 (46.4%)	15 (53.6%)	
WHO stage				<0.0001
1	89/1997 (4.5%)	9 (10.1%)	80 (89.9%)	
2	483/1997 (24.2%)	73 (15.1%)	410 (84.9%)	
3	763/1997 (38.2%)	131 (17.2%)	632 (82.8%)	
4	662/1997 (33.1%)	161 (24.3%)	501 (75.7%)	

Table 2. Logistic regression analysis of patient factors contributing to risk of DDIs

variable	OR (95% CI)	P
At least two comedications	3.4 (2.3-5.1)	<0.0001
Second-line (PI-containing) regimen	2.8 (1.9-4.1)	<0.0001
WHO stage 3-4	1.4 (1.0-1.9)	0.04
Anti-infective	11.5 (8.4-15.7)	<0.0001

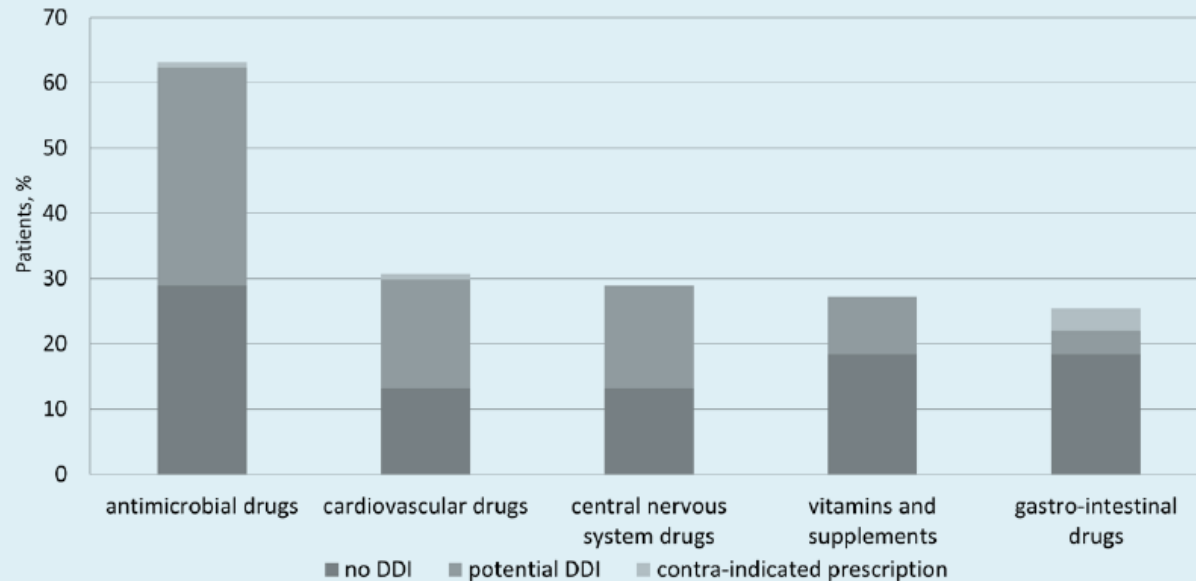
En sık etkileşime neden olan ilaçlar
Antibiyotikler (%20)
Antifungaller (%17)
Antihelmintikler (%16)

Prevalence of drug-drug interactions in the era of HIV integrase inhibitors: a retrospective clinical study

C. Baecke¹, I.C. Gyssens^{1,3}, L. Decoutere⁴, J.C.H. van der Hilst^{1,2}, P. Messiaen^{1,2*}

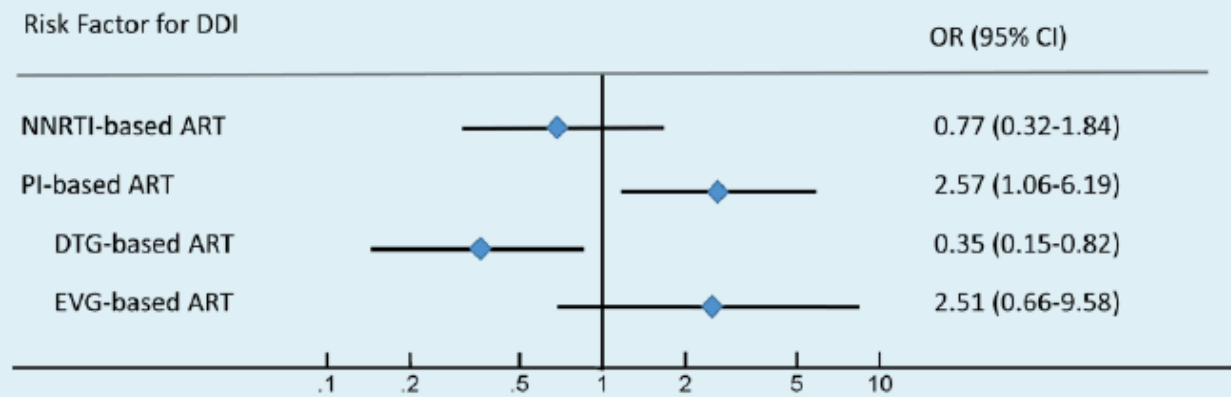
%78'i başka bir ilaç alıyor

Figure 1. Co-medications used by antiretroviral-treated patients with at least one co-medication (n = 113)



%63'ünde etkileşim var

Figure 2. *Third agent in ART as independent risk factor for drug-drug interaction*



Comparing the Frequencies of Contraindicated Drug-Drug Interactions Between Differing Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients

- 1329 hastada 128 (%9,6) kontrendike ilaç etkileşimi saptanmış
 - %53,9'u ARV ilaçları da kapsıyor
- Kontrendike etkileşimler
 - PI bazlı rejimlerde daha sık
 - 6'dan fazla komedikasyon
 - 40 yaş üstü olanlarda fazla

ORIGINAL RESEARCH

Ageing with HIV: do comorbidities and polymedication drive treatment optimization?*

L Cuzin,^{1,2,3} C Katlama,^{4,5} L Cotte,^{6,7} P Pugliese,⁸ A Cheret,^{9,10,11} C Bernaud,¹² D Rey,¹³ I Poizot-Martin,^{14,15} C Chirouze,^{16,17} F Bani-Sadr^{18,19} and A Cabié^{20,21} for the Dat'AIDS Study Group[†]

- HIV hastaları ART, komorbiditeleri ve kullandıkları diğer ilaçlar açısından karşılaştırılmış
- ≤50 yaş
- >50 yaş:
 - 2000 yılından önce tanı alanlar: "experienced ageing"
 - 2000 yılından sonra tanı alanlar: "recently diagnosed ageing"

	Total (n = 23683)	≤50 years old (n = 13302)	Ageing, recent (n = 3293)	Ageing, exp. (n = 7025)	P*
Sex (% men)	70.5	65.2	76.7	77.7	<0.0001
Hepatitis C virus coinfection (%)	12.4	9.8	6.3	20.3	<0.0001

Komorbiditeler

	Total	≤50 years old	Ageing, recent	Ageing, exp.	<i>P</i> *
Diabetes (%)	5.5	2.6	9.1	9.4	<0.0001
Hypertension (%)	12.6	6.3	22.6	19.4 ✓	<0.0001
Renal insufficiency [†] (%)	5.7	2.6	9.8	9.4	<0.0001
Dyslipidaemia (%)	17.0	10.9	19.8	27.4 ✓	<0.0001
Cardiovascular diseases (%)	5.7	2.7	7.4	10.5	<0.0001
Neurovascular diseases (%)	1.5	0.7	3.1	2.3	<0.0001
Depression (%)	16.1	14.2	13.3	20.9 ✓	<0.0001
Sexual dysfunction (%)	1.9	1.2	2.3	3.1	<0.0001
Cancer (%)	10.4	6.7	12.5	16.6	<0.0001
Number of comorbidities (%)					
0	55.4	67.5	44.1	37.9	<0.0001
1	25.9	22.8	30.8	29.5	
2	11.2	6.9	15.3	17.3	
3	5.1	2.2	6.1	9.8	
4	1.8	0.4	2.7	3.8	
≥5	0.6	0.2	1.0	1.7	

%62'sinde en az 1 komorbidite var

Diğer ilaçlar

	Total	≤50 years old	Ageing, recent	Ageing, exp.	P*
NSAIs (%)	9.9	9.6	9.7	10.7	0.027
Corticosteroids (%)	3.5	3.2	4.6	3.7	0.001
Vitamin K antagonists (%)	4.1	3.7	4.8	4.6	0.001
Tuberculosis treatments (%)	2.0	2.2	2.9	1.4	<0.0001
Cardiovascular drugs (%)	30.2	22.9	39.3	39.7	<0.0001
Cancer chemotherapy (%)	1.2	1.1	1.2	1.1	0.79
Fibrates (%)	7.1	5.6	7.1	10.1	<0.0001
Statins (%)	25.2	18.8	32.1	34.1	<0.0001
Post-transplant agents (%)	0.9	0.9	0.9	0.9	0.93
Proton pump inhibitors (%)	21.0	18.5	24.1	24.4	<0.0001
Psychiatric medications [†] (%)	39.5	36.5	40.4	44.6	<0.0001
Erectile dysfunction treatments (%)	3.8	3.0	5.2	4.7	<0.0001
Number of comedications (%)					
0	39.9	47.2	33.4	29.2	<0.0001
1	20.6	20.2	20.5	21.7	
2	14.0	11.8	16.1	17.3	
3	9.6	7.2	11.3	13.4	
4	6.9	5.7	8.1	8.7	
≥5	8.8	7.9	10.6	9.7	

%10'u 5'ten fazla ilaç

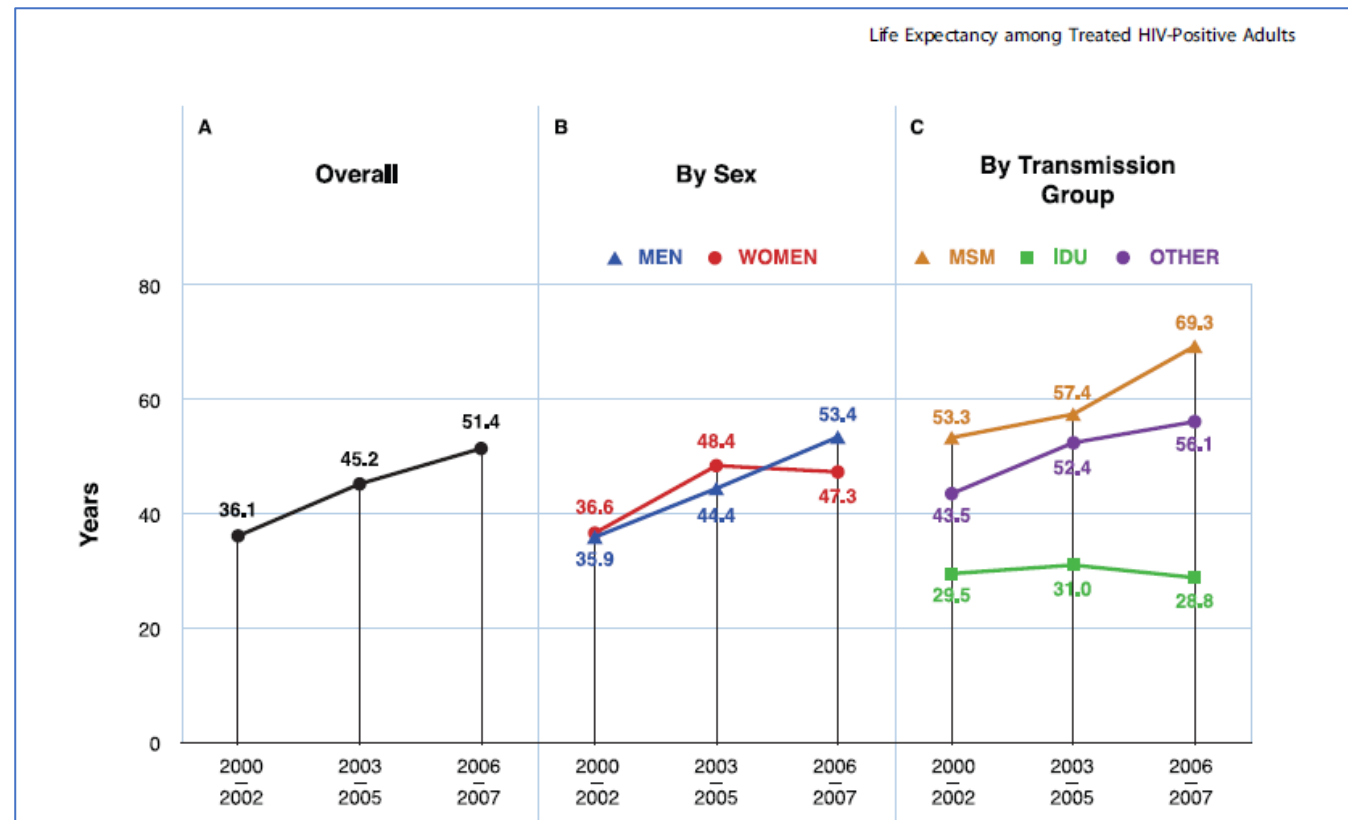
%71'i en az ilaç alıyor

Komorbiditeler

- Multipl komorbiditesi ve komedikasyonu olan hastalarda en sık kullanılan ARV grubu
 - INSTI

Closing the Gap: Increases in Life Expectancy among Treated HIV-Positive Individuals in the United States and Canada

Hasina Samji¹, Angela Cescon¹, Robert S. Hogg^{1,2*}, Sharada P. Modur³, Keri N. Althoff³, Kate Buchacz⁴,



Hastaların ömrü uzuyor..

- Yaşlanan HIV hastalarında pek çok komorbidite görülme riski var
 - Osteoporoz
 - Diabetes
 - Kardiyovasküler hastalık
 - Kanser
 - Hiperlipidemi
 - Kronik böbrek hastalığı
- Hastalığın kendisi ve ART bu durumlara neden olabilmekte

Polifarmasi

Tablet yükü

ART
uyumu

Medication generic name (abbreviation) Brand name	Metabolism/elimination/ potential for interactions
Protease inhibitors	
Atazanavir (ATV) Reyataz	CYP3A4 inhibitor and substrate, CYP 2C8 (weak inhibitor), UGT1A1 inhibitor
Darunavir (DRV) Prezista	CYP3A4 inhibitor and substrate, CYP 2C9 inducer
Ritonavir (RTV) Norvir	CYP3A4>2D6 substrate; potent 3A4, 2D6 inhibitor Inducer of CYP1A2, CYP 2C8, CYP2C9, CYP2C19, and UGT1A1
Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors	
Efavirenz (EFV) Sustiva	Substrate of CYPs 2B6, 2A6, and 3A4. Inhibits: 2C9, 2C19, 3A4. Induces: 3A4, 2B6
Rilpivirine (RPV) Edurant	CYP3A4 substrate
Etravirine (ETR) Intelence	CYP3A4, 2C9, and 2C19 substrate 3A4 inducer; 2C9 and 2C19 inhibitor
Nucleoside reverse transcriptase inhibitors	
Lamivudine (3TC) Epivir	Renal excretion: 70%

Tenofovir disoproxil fumarate (TDF) Viread	Renal excretion – primary route of elimination
Zidovudine (ZDV) Retrovir	Metabolized to azidothymidine glucuronide. Renal excretion of azidothymidine glucuronide
Abacavir (ABC) Ziagen	Metabolized by alcohol dehydrogenase and glucuronyl transferase. Renal excretion of metabolites: 82%
Emtricitabine (FTC) Emtriva	Renal excretion: 86%
Integrase inhibitors	
Dolutegravir (DTG) Tivicay	UGT1A1-mediated glucuronidation Minor contribution from CYP3A4
Elvitegravir (EVG).	CYP3A4 substrate; UGT1A1 substrate
Raltegravir (RAL) Isentress	UGT1A1-mediated glucuronidation
CCR5 antagonists	
Maraviroc (MVC) Selzentry	CYP3A4 substrate
Pharmacokinetic enhancer	
Cobicistat (COBI), Tybost	CYP3A4 substrate; Inhibitor of CYP3A4 and CYP2D6

Antiasitler ve polivalan katyonlar

- Bazı ARV ilaçlar yeterli emilim için asidik ortama ihtiyaç duyarlar
 - Viral supresyon sağlanması ve direnç riskinin önlenmesi için
 - Yeterli ilaç düzeyi gerekli
 - Uygun emilim şartları altında mümkün
- ATV ve RPV; emilim için tokluk ve mide asidi gerektirir
 - PPI'ler RPV ile kontrendikedir
- Ca, Al, Fe, Mg, Zn gibi polivalan katyonlar; integaz inhibitörleri ile midede şelasyon yaparak emilimlerini engeller
 - Birlikte kullanılacaklarsa farklı zamanlarda verilmeliler

Antikoagülanlar

- Warfarin; CYP3A4 ve 2C9 ile metabolize edilir
 - P1/r kullanılırsa warfarin düzeyi artabilir ve kanama riski olur
 - Birlikte kullanılacaklarsa warfarin doz ayarı ve yakın INR takibi gerekir
- Rivaroxaban (Xarelto, F Xa inh); benzer metabolik yolu kullanır
 - P1/r kullanımında düzeyi artabilir
 - Birlikte kullanılmamalıdır
- Warfarin; EFV ile kullanıldığında
 - EFV, warfarin düzeyini ve INR'yi hem artırabilir hem azaltabilir
 - EFV'in CYP3A4 üzerine mixed indüksiyon/inhibisyon etkisi var
 - INR takibi gerekir

Antikoagülanlar

- Kobisistat; CYP3A4 inhibisyonu yapar
 - Warfarinle birlikte verilirse yakın INR takibi gerekir
- Rivaroxaban ile kobisistat birlikte kullanılmamalıdır

Antidepresanlar

- DRV/r;
 - Paroxetin seviyesini %40 ve sertralin seviyesini %50 azaltır
- EFV;
 - Sertralin seviyesini %40 ve bupropion %50 azaltır
 - Antidepresanların dozu klinik cevaba göre ayarlanmalı
- Tüm PI/r kombinasyonları
 - Trazodon seviyesini artırır
 - Santral ve KVS yan etkiler takip edilerek mümkün olan en düşük doz başlanır
- Tüm PI/r kombinasyonları trisiklik antidepresanların düzeyini artırır
 - Antikolinergik yan etkiler artar

Benzodiazepinler

- Midazolam ve triazolam; PI/r'ler ve kobisistat ile kesinlikle birlikte kullanılmamalı
 - BZD'ler ciddi toksik seviyelere ulaşır
- Midazolam ve triazolam; EFV ile de kontrendike
- Alprazolam ve diazepam; PI/r'ler, kobisistat ve EFV ile birlikte kullanılmamalı
- BZD kullanılacaksa CYP450 ile metabolize olmayan seçilmeli
 - Lorazepam; glukuronidasyon ile metabolize olur

Steroidler

- PI/r'ler ve kobisistat; CYP3A4 yoluyla steroid metabolizmasını inhibe eder
 - Prednizon ve diğer steroid seviyelerini çok belirgin yükseltir
 - İlaça bağlı Cushing ve adrenal supresyona neden olabilir
 - Hatta budesonid ve flutikazon gibi inhale steroidlerin bile sistemik birikimine neden olurlar
 - PI/r'ler ve kobisistat ile inhale steroid verilecekse beklametazon seçilmelidir
 - Sistemik birikim intraartiküler steroidler için de geçerlidir
 - PI/r'in değiştirilmesi önerilir
- Deksametazon ise PI/r, EFV, RPV, ETV metabolizmasını indükler, birlikte kullanılmamalıdır

Statinler

- Atorvastatin, simvastatin ve lovastatin CYP450 3A4 sistemi ile metabolize olur
 - PI/r'ler ve kobisistat ile kullanıldığında seviyelerinin artması beklenir
- Simvastatin ve lovastatin ile PI/r'ler ve kobisistat kullanımı kontrendikedir
- DRV/r ile atorvastatin 20 mg'ı geçmemeli
- ATV/r ile rosuvastatin 10 mg'ı geçmemeli
- Pravastatin glukuronidasyonla metabolize olur, PI ile kullanılabilir

Statinler

- NNRTI'lar; statinlere ters etki yapar
 - EFV ve ETV; atorvastatin, simvastatin düzeyini azaltır
 - EFV; pravastatin düzeyini %40 azaltır
 - ETV; pravastatin veya rosuvastatin düzeyini etkilemez

Opiatlar

- PI/r; metadon seviyesini metabolizmasını indükleyerek %16-50 azaltır
- EFV; metadon seviyesini %50 azaltır
 - Yoksunluk semptomları için yakın takip edilmeli, mümkünse metadon seviyesi ile
- Kobisistat; metadon seviyesine etkisi yok,
 - Doz ayarı gerekmez
- Metadon; ZDV seviyesinin %43 artırır
 - Yan etkilere dikkat!

PDE5 inhibitörleri

- PI veya kobisistat ile kullanılırsa doz ayarı gerekir
- Avanafil; PI, kobisistat veya NNRTI ile kullanılmamalı
- Sildenafil, tadalafil, vardenafil; PI veya kobisistat ile kullanılırsa doz ayarı gerekir

Tamamlayıcı ve alternatif ürünler

- HIV hastalarının %60'ı düzenli bir şekilde kullanıyor
- %78'i HIV tanısından sonra bir dönem kullanmış
- Bazılarında etkileşim yok ancak bazılarında ciddi toksisite görülebilmekte
 - İlaç uyumunu azaltmakta
- Kullanılan ürünler dünyanın farklı coğrafyalarında farklı
- Bazı ürünlerde etkileşim olup olmadığı bilinmemekte

Tamamlayıcı ve alternatif ürünler

- Sarımsak
 - CYP450 enzimlerini indükler/inhibe eder
 - SQV düzeyini %50 azaltır ve kesilse bile bu etkisi 10 gün devam eder
 - RTV düzeyini azaltır
 - ATV/r, TDF/FTC ile tedavi başarısızlıkları bildirilmiştir
 - ATV düzeyini %70 azalttığı, virolojik rebound ve direnç gelişimi
- Silimarin
 - DRV düzeyini azalttığı gösterilmiş

Life-threatening digoxin toxicity due to drug–drug interactions in an HIV-positive man

- 44 y, E
 - MI, stent ve digoxin
- 51 y
 - HIV saptanıyor
 - DRV/r + DTG, RPV ve Kotrimaksazol
 - 3 hafta sonra halsizlik, bulantı, kusma
 - Atrial flutter, GFR:28
 - Digoxin kesiliyor, ABC, DTG ve EFV 'e değiştiriliyor

- ARV ilaç kullanılırken ilaç-ilaç etkileşimleri dikkate alınmalıdır
 - Hem ARV rejiminde yer alan ilaçların
 - Hem de hastanın aldığı diğer ilaçların etkileşimi
- Etkileşim ;
 - Yan etki riskini artırabilir
 - Etkinliği azaltabilir

Hasta uyumunu azaltır