

HIV-lääkkeet ja lääkeaineiden interaktiot

Jussi Sutinen

15.02.2012

Yleistä

- Potilaat vanhenevat
- Multifarmasiaa
- Luontaistuotteita
- Samalle potilaalle lääkkeitä määrää monta eri lääkäriä
- Metabolian inhibitio voi
 - Tehostaa lääkkeen vaikutusta
 - Heikentää lääkkeen vaikutusta, jos metaboliitti on aktiivinen
- Inhibitio: kehittyy nopeasti
- Induktio: kehittyy hitaammin
- KAKSI-suuntaiset vaikutukset

Perussääntöjä: PI

- Kaikki PI:t CYP450 substraatteja
- Ritonavir rrv:
 - Inhiboi: 3A4 (2D6?)
 - Indusoi: 1A2, 2C8, 2C9, 2C19
 - Inhiboi: P-glykoproteiini (mm. dabigatraani [Pradaxa])

Perussääntöjä: NNRTI

- **Nevirapiini NVP:**
 - Substraatti: 3A4 (2B6?)
 - Indusoi: 3A4
- **Etraviriini ETV:**
 - Substraatti: 3A4, 2C9, 2C19
 - Indusoi: 3A4
 - Inhiboi: 2C9, 2C19, p-glykoproteiini
- **Efavirentsi EFV:**
 - Substraatti: 3A4, 2B6
 - Indusoi 3A4
 - Inhiboi: 3A4, 2C9, 2C19
- **Rilpiviriini RLP:**
 - Substraatti: 3A4
 - Inhiboi: p-glykoproteiini
 - Ei inhiboi tai indusoi CYP450

ERITYISESTI VARO YHTEISVAIKUTUKSIA
VAIHDETTAESSA **PI** ↔ **NNRTI** LUOKKIEN VÄLILLÄ

Muut HIV-lääkkeet

- **Nukleosidianalogit**
 - Ei merkittävää CYP450 interaktiota
 - TDF & ATV
- **Raltegraviiri**
 - Ei CYP450:n substraatti, inhibiittori tai induktori
 - Glukuronidaatio: UGT1A1 (mm RMP indusoi)
- **Maraviroki**
 - 3A4:n substraatti
 - Ei inhiboi/indusoi 3A4:ää
- **Enfuvirtidi**
 - Katabolia aminohapoiksi
 - Ei tunnettuja lääkeinteraktioita

Mykobakteerilääkkeet

- **Rifampisiini RMP**
 - EFV:n annos 600 (-800) mg
 - Raltegraviiri: nosta RAL annos 800mg x2
- **Rifabutiini RFB**
 - PI/r: RFB 150mg x3/vko... Mutta riittääkö?
 - RLP: RFB kontraindisoitu
 - RAL: RFB normaalit annokset
- **Klaritromysiini:** 3A4 inhibiittori ja substraatti
 - ATV/r: pienennä KLA annosta 50%
 - DRV/LPV/SQV/rtv: pienennä KLA annosta, jos munuaisfunktio alentunut

Sienilääkkeet

- 2-suuntaiset interaktiot atsoleiden kanssa: tarkista lääkekohtaisesti!
- **Flukonatsoli** : yl. turvallinen
 - 3A4 inhibiittori: NVP, ETV, RLP pitoisuudet voivat nousta
 - Flukonatsoli erittyy lähinnä munuaisten kautta
- **Vorikonatsoli & posakonatsoli**
 - Tarkista lääkekohtaisesti
- **Terbinafiini**: OK kaikkien HIV-lääkkeiden kanssa
- **Ekinokandiinit**
 - Mahdolliset interaktiot CYP induktoreiden kanssa, vaikka ei pitäisi metaboloitua P450:n kautta
 - Anidulafungiini (ja mikafungiini?) pienin yhteisvaikutusriski

Malarialääkkeet

Profylaksia

- **Doksisykliini:** OK
- **Meflokiini:** 3A4:n substraatti
 - NNRTI voi laskea meflon pitoisuutta
 - Rtv ei näyttäisi muuttavan meflon pitoisuutta
- **Malarone (atovaquone: glukuronidaatio/proguanil: osittain 2C19 metabolia)**
 - + EFV tai ATV/r tai LPV/R: ato & pro ↓ 40-75%
 - OTA Malarone ruoan kanssa!
 - +EFV tai LPV/R: nosta Malarone annosta 50%?

Hoito

- PI/NNRTI lääkkeitä käytävällä
 - P.o. **Malarone** tai **meflokiini**
 - i.v. **Artesunaatti + doksisykliini**
 - CAVE: **Riamet** ja **Coartem** sisältävät lumefantriinia, joka kontraindisoitu rtv:n kanssa
- **Kiniini** : 3A4:n substraatti
 - PI: kiniinin sydäntoksisuus
 - NNRTI:n kiniinin teho?

HCV proteaasin estäjät

<http://www.hep-druginteractions.org/>

Bosepreviiri: 800mg x3

- 3A4:n substraatti (rtv boostaus ei auta)
- 3A4:n ja p-gp:n inhibiittori
- +EFV: BCV ↓ 19-44% ja EFV ↓ 20% -> älä käytä
- ATV/DRV/LPV/r ↓ 25-59%
- +DRV/LPV/r: BCV ↓ 32-45%
- +ATV/r: BCV ↔
- Merck/USA: ei suosittele PI/r:n kanssa

Telapreviiri: 750mg x3

- 3A4:n substraatti (rtv boostaus ei auta)
- 3A4:n ja p-gp:n inhibiittori
- +ATV/r: TLV ↓ 15-20% , ATV ↑ 17-85%: käytössä
- +DRV/r: TLV ↓ 32-35%, DRV ↓ 40-42% -> älä käytä
- +LPV/r: TLV ↓ 52-54%, LPV/r ↔ -> älä käytä
- +EFV + TLV 1250mg x3: TLV ↓ 18-25%-> käytössä

Sydänlääkkeet

- **Arytmialääkkeet**
 - Kontraindisoituja Rtv:n kanssa: flekainidi, amiodaroni, propafenoni, kinidiini
- **Betasalpaajat**
 - Metoprololi, karvediloli, propranololi: 2D6 metabolia
 - Rtv inhiboi 2D6:tta? -> varovaisuus
- **Kalkkisalpaajat 3A4 välitteinen metabolia**
 - Rtv: diltiatseemi (amlodipiini, felodipiini, nifedipiini) pitoisuudet nousevat

Statiinit

- Muut paitsi ROSU ja PRAVA metaboloituvat 3A4:n kautta ja substraatteja p-gp:lle
- PI/r
 - Atorvastatiini pieni annos
 - Pravastatiini (DRV/r saattaa nostaa pravaa)
 - Rosuvastatiini: AUC voi nousta, max annos?
- NNRTI
 - Voi käyttää kaikkia statiineja ml. simvastatiinia, saattaa tarvita suuren annoksen

Varfariini

- 2 isomeeria: S-varfariinin teho 5x > R-varfariini
 - S-varfariini: 2C9
 - R-varfariini: 1A2, 3A4
 - Rtv: 2C9 & 1A2 induktio, 3A4 inhibitio -> INR lasku & suurempi Marevanin annostarve
 - EFV: 2C9 inhibition, 3A4 induktio

Varfariini

Varfariinin teho voimistuu

- *Voimistunut vaikutus:* allopurinoli, amiodaroni, amoksisilliini, argatrobaani, asetyylisalisyylihappo, atsapropatsoni, atsitromysiini, A-vitamiini, betsafibraatti, dekstropropoksifeeni, digoksiini, disulfiraami, doksisykliini, erytromysiini, etoposidi, E-vitamiini, fenofibraatti, fenyylibutatsoni, fepratsoni, flukonatsoli, fluorourasiili, flutamidi, fluvastatiini, fluvoksamiini, gatifloksasiini, gemfibrotsiili, grepafloksasiini, ifosfamidi, influenssarokote, interferoni alfa ja beeta, isoniatsidi, itrakonatsoli, kabesitabiini, karboksiuridiini, kefamandoli, kefaleksiini, kefmetatsoli, kefmenoksiimi, kefperatsoni, kefuroksiimi, ketokonatsoli, kinidiini, kiniini, klaritromysiini, klofibraatti, kloraalihydraatti, kodeiini, latamoksefi, leflunomidi, lepirudiini, levofloksasiini, lovastatiini, metolatsoni, metotreksaatti, metronidatsoli, mikonatsoli (myös oraaligeeli), moksalataami, moksifloksasiini, nalidiksiinihappo, norfloksasiini, ofloksasiini, oksifenbutatsoni, omepratsoli, parasetamoli (vaikutus ilmenee 1 - 2 viikon yhtäjaksoisen käytön jälkeen), proguaaniili, propafenoni, propranololi, rofekoksibi, roksitromysiini, selekoksibi, simetidiini, simvastatiini, siprofloksasiini, sulfafenatsoli, sulfafuratsoli, sulfametitsoli, sulfametoksatsoli-trimetopriimi, sulfiinipyratsoni, sulfofenuuri, sulindaakki, (anaboliset ja androgeeniset) steroidihormonit, syklofosfamidi, tamoksifeeni, tegafuuri, tetrasykliini, tolmentiini, tramadoli, trastutsumabi, troglitatsoni, tsafirlukasti, tulehduskipulääkkeit (NSAID) (kuten ibuprofeeni, ketoprofeeni, naprokseeni, diklofenaakki, indometasiini ja piroksikaami), (dekstro)tyroksiini, valproaatti.
- Noskapiinin tai glukosamiinin (kondroitiinisulfaatin kanssa tai ilman) samanaikaisen käytön yhteydessä on ilmoitettu INR-arvojen suurenemista.

Varfariinin teho heikkenee

- *Heikentynyt vaikutus:* atsatiopriini, (barbituraatit), C-vitamiini, dikloksasilliini, disopyramidi, fenobarbitaali, griseofulviini, karbamatsepiini, kloksasilliini, klooritalidoni, klordiatsepoksidi, merkaptopuriini, mesalatsiini, mitotaani, nafsilliini, nevirapiini, primidoni, rifampisiini, siklosporiini, spironolaktoni, tratsodoni.

Ravinto /rohdokset

Neidonhiuspuu-uute (Ginkgo biloba), valkosipuliuute (Allium sativum), dong quai- valmiste (Angelica sinensis sisältää kumariineja), papaijauute (Carica papaya) ja danshen (Salvia miltiorrhiza), Ginseng (Panax spp.), mäkikuismauute (Hypericum perforatum) teelehdet (mutta ei haudutettu tee), amarantuslehdet, avokado, endiivi, herneet, kajottikurpitsa, keräkaali, kevätsipuli, kiivihedelmä, korianteri, kurkun kuori (mutta ei kuorittu kurkku), lehtikaali, lehtisalaatti, nauris, mintunlehdet, oliiviöljy, parsakaali, persilja, pinaatti, pistaasipähkinät, punainen merilevä, ruohosipuli, ruusukaali, rypsiöljy, sinapinlehdet, soijapavut, soijaöljy, vesikrassi.

- **Dabigatran (Pradaxa):** trombiprofylaksia & eteisvärinä
 - P-gp:n substraatti -> ei suositella rtv:n kanssa
 - Ei P450 metaboliaa, inhibitiota/induktiota
- **Rivaroksabaani (Xarelto):** trombiprofylaksia
 - Metabolia P-gp (3A4??)
 - Ei suositella lääkkeiden kanssa, jotka sekä 3A4:n että P-gp:n inhibiittoreita (ml rtv)
- **Klopidogrel (Plavix)**
 - Monimutkainen metabolia
 - 2C19 kautta aktiiviseksi metaboliitiksi -> 2C19 inhibitio (esim. EFV, ETV) voi heikentää Plavixin tehoa
- **Tikegrelori (Brilique):** akuutti koronaarioireyhtymä
 - Metabolia: 3A4 (metaboliitti aktiivinen), P-gp
 - Kontraindisoitu vahvojen 3A4:n estäjien kanssa (ml RTV)

Diabeteslääkkeet

DPP-4 estäjät/gliptiinit

- **Sitagliptiini (Januvia, Xelevia):**
 - Väh. 3A4 metabolia (79% munuaisten kautta), P-gp:n substraatti
 - Ei inhiboi/indusoi CYP450:tä
- **Vildagliptiini (Galvus)**
 - CYP450: ei substraatti, ei inhiboi/indusoi
- **Saksagliptiini (Onglyza)**
 - Metabolia ensisijaisesti 3A4/5
 - Ei inhiboi/indusoi 3A4:ää ja muita
- **Linagliptiini (Trajenta)**
 - Vähäinen metabolia, rtv lievästi nosti pitoisuuksia
 - 3A4:n heikko inhibiittori

Inkretiinimimeetit

- **Eksanatidi (Byetta, Bydureon)**
 - Ei metaboidu P450 kautta
 - Ei inhiboi / indusoi P450:tä
- **Liraglutidi (Victoza)**
 - Ei metaboidu P450 kautta
 - Ei inhiboi / indusoi P450:tä

Kortikosteroidit

- Kaikkien metabolia 3A4:n kautta: Rtv inhiboi
- Astma, suolistotulehdukset, reumataudit...
- Lääkkeitä määräävät monet lääkärit
- CAVE: **flutikasoni**-inhalaatiot (mm. Flixotide, Seretide)
- CAVE: **budesonidi** p.o., per rectum, inhalaatiot (Entocort, Pulmicort, Symbicort)
- **Beklometasoni** inhalaatio turvallisin
- **Triamsinoloni** inj. (mm Lederspan)
 - 7 Cushingia kuvattu jopa yhden injektion (40-80mg) jälkeen
- **Silmätipat** tapausseoste: dexametasoni 0.1% x6/pvä, betametasoni 0.1% x1 yöksi 8 kk ajan (CMV retiniitti + IRIS)
 - Cushing, avaskulaari osteonekroosi
- Vahvat **kortisonivoiteet**, klobetasolipropionaatti (Dermovat)
 - Iho vaalennus

Happolääkkeet

- Protonipumpun estäjät (PPI)
 - Atazanavir/rtv (> 12h PPI:n jälkeen [vain naiveille])
 - Rilpiviriini: kontraindisoitu
 - Raltegraviiri: RAL AUC +3-4x; ei tarvitse muuttaa annosta
- PPI lääkkeitä myös ilman reseptiä !
 - Potilasohjaus!

Prostatahyperplasia lääkkeet

Alfa-1 salpaajat

- **Alfutsosiini** (mm Xatral)
 - 3A4 metabolia
 - CAVE rtv:n kanssa
- **Tamsulosiini** (mm Expros, Omnic)
 - 3A4 (+2D6) metabolia
 - CAVE rtv:n kanssa
- Hypotensioriski

5-alfa reduktaasin estäjät

- **Finasteridi** (mm Proscar)
 - Pääosin 3A4 välitteinen metabolia, mutta interaktiot luultavasti vähäisiä (?)
- **Dutasteridi** (mm Avodart)
 - 3A4/5 välitteinen metabolia, mutta interaktiot luultavasti vähäisiä (?)

Erektiölääkkeet

- Fosfodiesterasi tyyppi 5 estäjät: 3A4 metabolia
- **Sildenafil** (Viagra jne)
 - Rtv: Max 25mg 48h välein
- **Tadalafil** (Cialis)
 - Rtv: Max annos 10mg 72h välein
- **Vardenafiili** (Levitra)
 - Rtv: Max 2.5mg 72h välein
- Tilaukset netistä jne...

Muita

- **Ketiapiini** (mm Seroquel, Ketipinor)
 - Vasta-aiheinen rtv:n kanssa
- **Salmeteroli** (Serevent, Seretide)
 - VARO rtv:n kanssa (QT-ajan pitenemisriski)
- **E-pillerit:** teho heikkenee sekä rtv:n että monen NNRTI:n kanssa
 - Ei ainoaksi ehkäisymuodoksi
- **Jälkiehkäisy**
 - Levonorgestreeli (Norlevo): rtv ja EFV voivat heikentää tehoa
 - Ulipristaali (Ellaone): 3A4 metabolia, yhteisvaikutukset?
- **Tupakasta vieroitus:**
 - Varenikliini (Champix) OK
 - Bupropioni (Zyban): bupro pitoisuus voi laskea rtv:n kanssa

Ruoka

Ruoan kanssa

- tenofoviiri
- etraviriini
- rilpiviriini

- atazanaviiri/rtv
- darunaviiri/rtv
- sakinaviiri/rtv
- tipranaviiri/rtv

Tyhjään vatsaan

- (didanosini)

- efavirentsi

Jos ei voi ottaa p.o.?

- Elektiivinen leikkaus, gastroskopia jne
- 1-2 päivän lääketauko OK
- Voiko laittaa nenämahaletkuun?
 - Nestemäiset, liuotettavat lääkkeet
- Imeytyykö suolistosta?
- **Parenteraalisesti annettavat**
 - Retrovir i.v.
 - Fuzeon s.c.
- NNRTI
”monoterapiahännän” kattaminen, jos virukset koholla?
- Muutaman päivän hoito, jos ei AZT/T-20 resistenssiä?

Muistettavaa

- Proteaasin estäjät / rtv
 - 3A4 inhibitio, mutta myös muita vaikutuksia
- NNRTI
 - 3A4 induktio, lääkekohtaiset erot
- Yhteisvaikutuksia myös inhaloitavien tai paikallisesti annosteltavien lääkkeiden kanssa
- 2-suuntaiset yhteisvaikutukset

- Ennustettavat ja ennustamattomat yhteisvaikutukset → tarkista, tarkista, tarkista...

- <http://www.hiv-druginteractions.org/>
- <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>
- http://www.hivclinic.ca/main/drugs_interact.html
 - mm. sytostaattien ja elinsiirtolääkkeiden taulukoita
- www.arvosta.fi
- Corbett & Sheffield: Specific drug interactions between antiretrovirals and concomitant medications. CCO. www.clinicaloptions.com
- Tseng & Foisy: Important drug-drug interactions in HIV-infected persons on Antiretroviral therapy. Curr Inf Dis Rep 2012