

Uudet ja uudehkot lääkkeet

Jussi Sutinen

11.02.2015

EACS:n hoitosuosituksset (2014)



Recommended Regimens^(*)

A drug from column A should be combined with the drugs listed in column B^(**)

A	B	Remarks
NNRTI		
NRTI		
EFV ⁽ⁱ⁾ RPV ⁽ⁱⁱ⁾	ABC/3TC ^(vii) or TDF/FTC	ABC/3TC co-formulated TDF/FTC co-formulated EFV/TDF/FTC co-formulated RPV/TDF/FTC co-formulated
PI/r		
ATV/r ^(iv) DRV/r ^(iv)	ABC/3TC ^(vii) or TDF/FTC	ATV/r: 300/100 mg qd DRV/r: 800/100 mg qd
INSTI		
EVG + COBI	TDF/FTC	TDF/FTC/EVG/COBI co-formulated ^(ix)
DTG	ABC/3TC or TDF/ FTC	DTG 50 mg qd TDF/FTC co-formulated ABC/3TC/DTG co-formulated
RAL	ABC/3TC or TDF/FTC	RAL: 400 mg bd



Rilpiviriini RPV

- Non-nukleosidianalogi NNRTI
- Edurant 
 - RPV 25 mg tabl
 - Annos 1x1 ruoan kanssa
 - Koko Ø 6 mm
- Eviplera 
 - RPV 25 mg + tenofoviiri + emtrisitabiini
 - Annos 1x1 ruoan kanssa
 - Koko 19 x 9 mm

Rilpiviriini / RPV (Edurant & Eviplera)

- 1. hoitona verrattu efavirentsiin (EFV)
 - Lähtö VL <100 000, virologinen hoitovaste non-inferior (ad parempi)
 - Lähtö VL >100 000 (>500 000), RPV:llä enemmän hoidon virologista pettämistä (virologic failure, VF)
- Vaihtotutkimukset EFV:stä tai PI/rtv → RPV
 - Ei aikaisempaa VF:ää
 - Kummassakin vaihdossa virologinen vaste hyvä
- Resistenssikynnys matala
 - 103N: RPV säilyy herkkänä
 - RPV:llä enemmän myös FTC/3TC-mutaatioita

Rilpiviriini RPV: siedettävyys

- Paremmin siedetty kuin EFV
 - RPV: vähemmän ihottumia, CNS ongelmia
 - RPV: lipidinousut matalammat (LDL, HDL ja TG)
- Raajojen rasvamuutokset & luun tiheys: RPV = EFV
- Vaihtotutkimus: PI/r → RPV: lipidit paranivat
 - vaihdettiin 2NRTI + PI/r → RPV+TDF+FTC
- Suurilla annoksilla (75-300mg) QT-ajan pitenemistä
 - Esim. DRV/r + RPV + joku muu QT-aikaa pidentävä lääke?
- Kreaan benigni nousu (heikko OCT2:n inhibiittori)
 - Krea nousu keskimäärin 9 (vaihteluväli -26 to +53)
 - eGFR lasku -13 (vaihteluväli -64 to +40)


Rilpiviriini RPV: interaktiot



- Imeytyminen pH:sta riippuvainen
 - PPI-lääkkeet kontraindisoitu
 - H2 salpaajien kanssa erityisohjeet
- Metaboloituu 3A4:n kautta, mutta ei itse indusoi tai inhiboi sitä (vs muut NNRTI-lääkkeet)
 - Ei vaikuta muiden lääkkeiden metaboliaan
 - Muut lääkkeet vaikuttavat RPV-pitoisuuksiin
- Heikko P-gp:n estäjä
- Rifabutiini: RPV annos 25mg 2x1

Rilpiviriini RPV

- Indikaatio
 - Hoidon aloitus VL <100 000 (USA & EACS: ja CD4 >200)
 - Pharmakassa ei CD4 ehtoa
 - Vaihto (VL ennen hoidon alkua ei merkittävä)
- Ruoan kanssa, kaloritavoite
 - 533 kcal Edurant
 - 390 kcal Eviplera
 - Pelkkä proteiinijuoma laski AUC:tä 50%
- Murskaaminen?
 - Edurant: suositellaan nielemään kokonaisina
 - Eviplera: ei saa pureskella tai murskata
- Raskaus
 - Ei kokemusta
 - FDA: kategoria B

Elvitegraviiri EVG

- Integraasin estäjä
- Stribild 
- EVG 150mg + kobisistaatti (cobi) 150mg + TDF + FTC
- Annos 1x1 ruoan kanssa
- Koko 20 x 10 mm

- EVG yksin Vitekta 85 mg 1x1 
 - Atazanavir 300mg 1x1 + ritonavir 100mg 1x1
 - Lopinavir 200mg/ ritonavir 50mg 2x2
- EVG yksin Vitekta 150 mg 1x1 
 - Darunavir 600mg x2 + ritonavir 100mg x2
 - Fosamprenavir 700mg 1x2 + ritonavir 100mg x2

Elvitegraviiri EVG

- 1. hoitona verrattu (TDF+FTC kaikissa haaroissa)
 - Efavirentsi: EVG non-inferiorinen
 - Atazanavir/rtv: EVG non-inferiorinen
- Vaihtotutkimukset (ei aikaisempaa hoidon pettämistä)
 - NNRTI-lääke: EVG non-inferiorinen
 - PI/rtv: EVG parempi (PI-ryhmässä hoidon keskeytyksiä)
- Isot tutkimukset: eGFR inklusiokriteeri > 70 ml/min
- Resistenssikynnys matala

Elvitegraviiri EVG: siedettävyys (Stribild)

- Hyvin siedetty, pahoinvointi (?)
- Ei keskushermostosivuvaikutuksia (vs EFV)
- Vaihto PI/rtv-> EVG (Stribild)
 - TG:n lasku, ripulia vähemmän
- Krean benigni nousu
 - Kobisistaatti inhiboi MATE-1 transportteria (kuten rtv)
 - Krean nousu ~10-13 umol/l
 - Hoidossa mukana aina TDF, lisääkö cobi TDF:n munuaisvaikutusta?
 - EVG/cobi vs EFV: kreaan nousu +13 vs +1, eGF:n lasku -14 vs -3, hoidon keskeytyksen munuaissyistä 1.4% vs 0%


Elvitegraviiri EVG: yhteisvaikutukset

- Kobisistaatti inhiboi: 3A4 (2D6 heikko inhibitio, inhiboi P-gp)
 - Rtv: Inhiboi: 3A4 (2D6, 2C8, 2C9); indusoi: 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19 (mm. varfariini); Inhiboi: P-gp
- MATE-1 inhibitio: metformiinipitoisuus voi nousta
- Elvitegraviirin imeytyminen
 - Polyvalentit kationit (Ca, Fe, Mg, Al) voivat kelatoida EVG:n ja vähentää imeytymistä
 - Varo mm. useat antasidat, kalkki-, rauta-, monivitamiinivalmisteet (PPI-lääkkeitä voi käyttää)
 - Otettava eri aikaan EVG:n kanssa

Elvitegraviiri EVG

- Ennen aloitusta: eGFR > 70 ml/min
 - eGFR <90, vain jos tälle potilaalle paras vaihtoehto
 - (WebLab ilmoittaa vain >60?)
 - Lopetettava, jos eGFR <50 (tabletti jaettava osiin)
- Pharmaca: Krea, Pi, U-gluk, U-prot
 - 4 vko välein 1. vuoden ajan, sen jälkeen 3 kk välein
- Murskaaminen
 - Ei saa pureskella tai murskata.
- Raskaus
 - Ei kokemusta
 - FDA kategoria B

Kobisistaatti / co bi

- Ei HIV-tehoa
- Cobi inhiboi: 3A4 (2D6 heikko inhibitio, inhiboi P-gp)
- Tybost 150mg tabl, 30 tabl 69€ 
 - ritonavir (Norvir) 100mg 30 tabl 66€
- Hoitoa aloitettaessa eGFR > 70 ml/min
- Indikaatiot yhteiskäytössä
 - Darunavirin (Prezista) 800mg 1x1
 - Atatsanaviiri (Reyataz) 300mg 1x1
- Tablettia ei saa pureskella tai murskata

Dolutegraviiri DTG

- Integraasin estäjä
- Tivicay 
 - DTG 50 mg tabl
 - Annos 1x1 ruoan kanssa tai ilman
 - Koko Ø 9 mm
- Triumeq 
 - DTG 50 mg + abacaviiri + lamivudiini
 - Annos 1x1 ruoan kanssa tai ilman
 - Koko 22 x 11 mm

Dolutegraviiri DTG

- 1. hoitona verrattu
 - Raltegraviiri: DTG non-inferiorinen
 - DTG+ABC+3TC vs EFV+TDF+FTC: DTG parempi
 - Darunaviiri/rtv: DTG parempi
- Aikaisempia virologisia hoidon pettämisiä, mutta INI naiveja
 - DTG parempi kuin raltegraviiri
 - VF (virologic failure) 1% (4/354) vs 5% (17/361) pt
- Resistenssikynnys korkea
 - Aloitushoidoissa ei vielä yhtään resistenttiä virusta
 - Resistenssiriski, jos muut yhdistelmän lääkkeet eivät toimi?
- Menee hyvin keskushermostoon

Dolutegraviiri DTG: siedettävyys

- Hyvin siedetty
- Lipidit paremmat kuin DRV/r ja EFV
- Kreaan benigni nousu
 - DTG inhiboi OCT2 (ja MATE -1)
 - Keskimäärin nousu ~10-15 umol/l (range -53 to +53)
 - Metforminin (ja dofetiliidin) pitoisuudet voivat nousta

Dolutegraviiri DTG: yhteisvaikutukset

- Metabolia pääsin UGT1A1:n kautta (hieman 3A4)
- Jos mukana EFV (Stocrin): DTG 50mg x2
- ETV:n (Intelence) kanssa vain, jos mukana myös ritonavir
- Jos mukana rifampisiini: DTG 50mg x2
- Karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, fenobarbitaali
UGT1A1 & CYP 3A4 induktio: DTG pitoisuuden lasku?
- DTG voi nostaa metformiinipitoisuuksia (OCT2 inhibitio)
- Polyvalentit kationit:
 - Sukralfaatti (?!), Mg, Al, Ca, Fe
 - (voi ottaa jos ottaa lääkkeen ruoan kanssa)
 - PPI lääkkeet OK

Dolutegraviiri DTG

- Ei yli 100 000 viruskopion varoitusta ABC:n kanssa
- Annos 1x1, ruoalla ei väliä (mutta imeytyminen tehostuu)
- Annos 1x2 ruoan kanssa, jos integraasi-resistenssiä
- Murskaus?
- Raskaus
 - Ei kokemusta
 - FDA:n kategoria B

RPV – EVG – DTG: käytössä Auroorassa

- Rilpiviriini (Edurant + Eviplera): 129 -> 113
- Elvitegraviiri (Stribild): 78 -> 76
- Dolutegraviiri (Tivicay + Triumeq): 88 -> 83

Seuraavat uudet lääkenimet

- Rezolsta 1x1 (hyväksytty EU:ssa)
Darunavir (800mg) + kobisitaatti (150mg)
- Dutrebis 1x2 (CHMP suosittelee hyväksyntää)
Raltegraviiri (300mg) + lamivudiini (300mg)
- Atazanavir (300mg) + kobisistaatti (150mg)
– (FDA hyväksynyt)

RPV – EVG – DTG

- RPV
 - Aloituksessa VL <100 000 (CD4 > 200)
 - Otettava ruoan kanssa
 - PPI-lääkkeet kiellettyjä
- EVG
 - eGFR > 70
 - Kobisistaatin yhteisvaikutukset
 - Kreaan benigini nousu
- DTG
 - Ei 100 000 aloitusvaroitusta ABC:lla
 - 2-kertainen annos, jos INI resistenssiä
 - Muutamat yhteisvaikutukset (EFV, epilepsia, RMP)
 - Kreaan benigini nousu