

HIV-lääkkeiden yhteisvaikutukset, osa 1: steroidit, erektiolääkkeet, ehkäisyvalmisteet

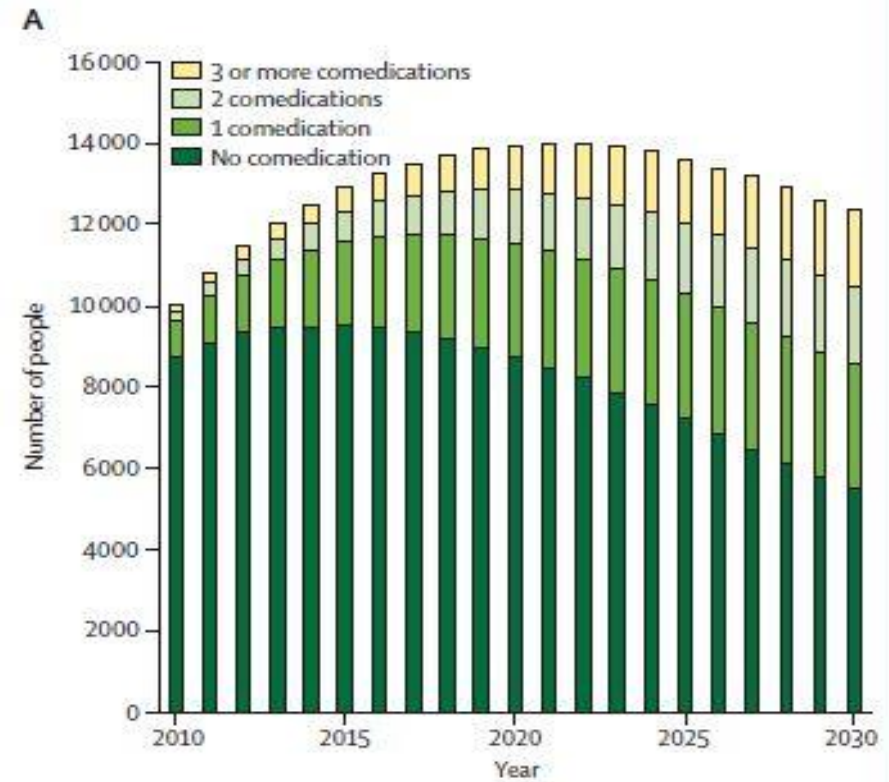
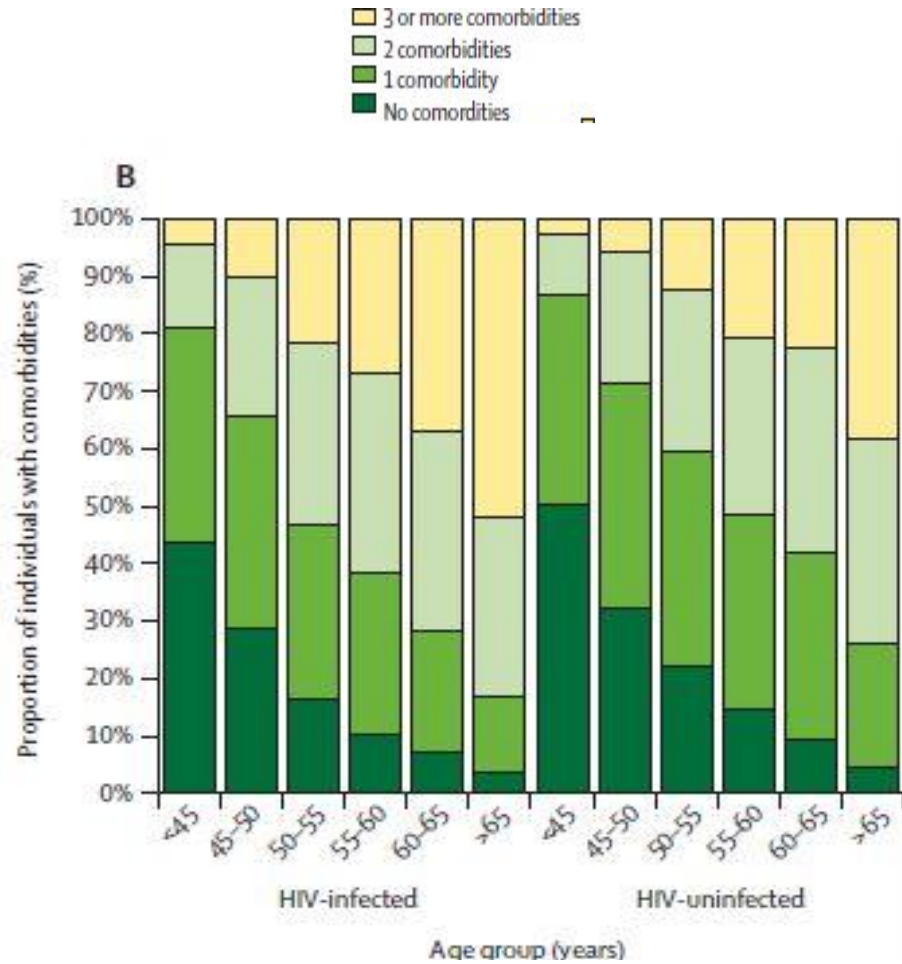


Inka Aho,
Infektiolääkäri
11.2.2016

Sidonnaisuudet

- Luentoja lääkeyritysten tilaisuuksissa, kongressimatkoja, asiantuntijapalkkioita:
- Abbvie, BMS, Gilead, GSK, Janssen, MSD

Ko-morbiditeetti ja muu lääkitys lisääntyy



Future challenges for clinical care of an ageing population infected with HIV: a modelling study

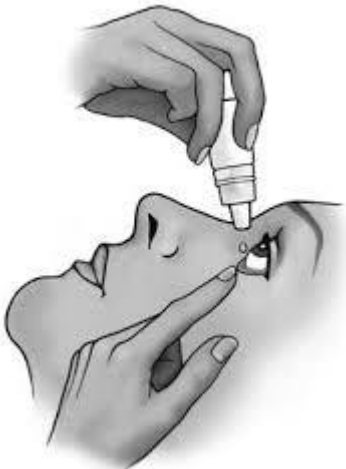
Mikaela Smit, Kees Brinkman, Suzanne Geerlings, Colette Smit, Kalyani Thyagarajan, Ard van Sighem, Frank de Wolf, Timothy B Hallett, on behalf of the ATHENA observational cohort

THE LANCET Infectious Diseases

Volume 15, Issue 7, July 2015, Pages 810–818

Steroidit

- Peroraaliset
- Keuhko/nenä
- Nivelet, epiduraali, silmä
- Testosteroni ja ”urheilun oheistuotteet”



Steroidit po

- Deksametasoni pienentää kaikkien proteaasineestäjien pitoisuutta ja rilpiviriinin lähes kokonaan **VÄLTÄ**
- PI:t nostavat prednisonin pitoisuutta noin 30% **Suosittelavin**
- Budesonidipitoisuus nousee ja toisaalta se laskee PI:n pitoisuutta **VÄLTÄ**

Steroids	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Ritonavir	Efavirenz	Etravirine	Nevirapine	Rilpivirine	Abacavir	Emtricitabine (FTC)	Lamivudine (3TC)	Tenofovir-DF	Dolutegravir	Elvitegravir/Cobi/FTC/TDF	Maraviroc	Raltegravir
Budesonide	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	◇	◇	◇	◇	◇	◇	☐	◇	◇
Dexamethasone	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	⚡	◇	◇	◇	◇	◇	☐	☐	◇
Prednisolone	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	◇	◇	◇	◇	◇	◇	☐	◇	◇
Prednisone	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	◇	◇	◇	◇	◇	◇	☐	◇	◇

Keuhko ja nenä

- Beklometasoni turvallinen kaikkien HIV-lääkkeiden kanssa
- RTV nostaa flutikasonin AUC:n 350-kertaiseksi ja Cmax:n 25-kertaiseksi
- Mometasonia, budesonidia ja siklesonidia tutkittu vähemmän, todennäköisesti sama vaikutus kuin flutikasonilla

Steroids	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Ritonavir	Efavirenz	Etravirine	Nevirapine	Rilpivirine	Dolutegravir	Elvitegravir/Cobi/FTC/TDF	Maraviroc	Raltegravir
Beclometasone	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇	◇
Budesonide	□	□	□	□	□	□	□	◇	◇	□	◇	◇
Fluticasone	□	□	□	□	□	□	□	◇	◇	□	◇	◇
Mometasone	□	□	□	□	□	□	□	◇	◇	□	◇	◇

Nivelet, epiduraali, silmä

- Useita tapausselostuksia iatrogeenisesta Cushingista mm nivelensisäisten triamsinoloni-injektioiden ja kortisonisilmätippojen yhteydessä
- Niveleen metyyliprednisoloni turvallisin pienellä annoksella

Methyl- prednisolone, Prednisolone, Triamcinolone (local injections, including intra- articular, epidural, intra-orbital)	All RTV- or COBI- boosted PIs	↑ glucocorticoids expected	Do not coadminister. Coadministration can result in adrenal insufficiency and Cushing's syndrome.
--	-------------------------------------	----------------------------	--

Erektioliäkkeet

- PI:n/Cobin kanssa: sildenafiliili 25 mg, tadalafiliili 10 mg ja vardenafiili 2,5mg 48-72 tunnin välein
- Osa potilaista tarvitsee ja sietää suurempaa annostelua
- NNRTI:n kanssa vähintään normaalit annokset

Erectile Dysfunctional Agents	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Ritonavir	Efavirenz	Etravirine	Nevirapine	Rilpivirine	Dolutegravir	Elvitegravir/Cobi/FTC/TDF	Maraviroc	Raltegravir
Sildenafil (Erectile Dysfunction)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	◇	◇	☐	◇	◇
Tadalafil (Erectile Dysfunction)	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	◇	◇	☐	◇	◇
Vardenafil	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	◇	◇	☐	◇	◇

Ehkäisyvalmisteet

sanakirja

- Annostelureitit:
- po/laastari/emätinrengas/ IUD/ kapseli/im injektio

Valtaosa tutkimuksista tehty valmisteilla, jotka eivät käytössä Suomessa
Uusilla annostelureiteillä vain vähän tutkimuksia

Ehkäisyvalmisteet

sanakirja

- Estrogeenit: yleensä 15-35 ug/tabl etinyyliestradiolia=EE2
- Muutamia luontaista estradiolia sisältäviä valmisteita
- Progestiinit: n 10 eri progestiinia yksin tai yhdessä EE2:n kanssa

- Yleensä tutkimuksissa käytetty noretisteronia tai levonorgestreelia
- Noretisteroni=norethindroni
- Levonorgestreeli, norgestimaatti ja norelgestromiini ovat sen aktiivisia metaboliitteja



- Ehkäisyvalmisteiden tärkein vaikutusmekanismi on ovulaation esto
- Ehkäisyhormonien terapeutista tasoa ei tunneta
- Ei ole varmasti tiedossa, minkä suuruusluokan muutos ehkäisyvalmisteen pitoisuudessa vaikuttaa heikentävästi ehkäisytehoon tai sivuvaikutuksiin
- Syklikontrollia voi pitää viitteenä ehkäisytehosta

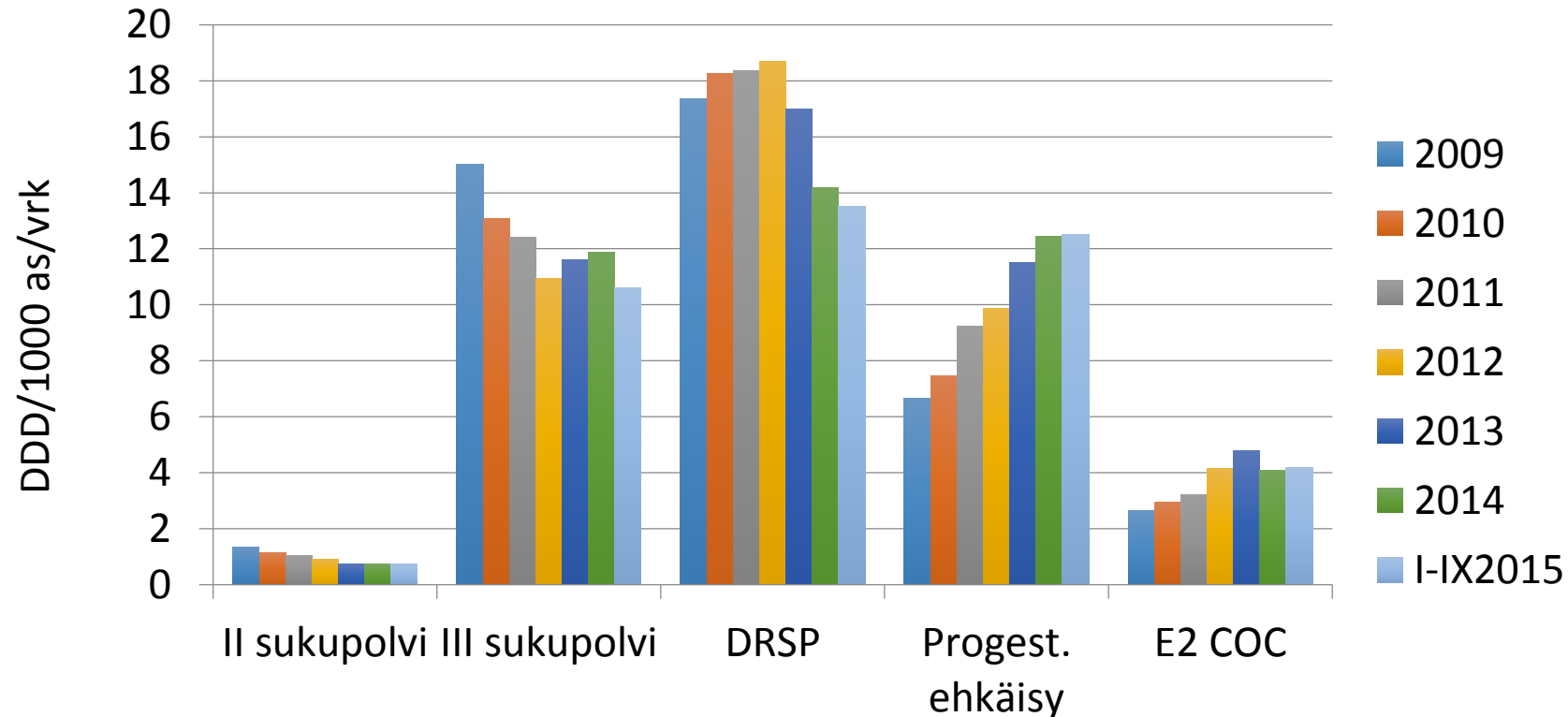




- Käytännössä kaikkien ehkäisyvalmisteiden SPC:ssä:
- ”Tämän vuoksi samanaikainen HIV/HCV-lääkityksen valmisteyhteenvedo pitää tarkastaa potentiaalisten yhteisvaikutusten varalta ja niiden suhteen annettujen lisäohjeiden osalta. Naisen, joka käyttää proteaasin estäjää tai ei-nukleosidista käänteiskopioijaentsyymien estäjää, tulee lisäksi käyttää lisäehkäisynä jotain estemenetelmää, jos yhteisvaikutuksen mahdollisuutta epäillään.”
- HIV-lääkkeiden SPC:ssä suositellaan käyttämään valmistetta, jota ei ole saatavissa tai muuta ehkäisymenetelmää tai lisäehkäisynä kondomia.

Millaisia systemisesti vaikuttavia hormonaalisia ehkäisyvalmisteita Suomessa myydään?

www.fimea.fi

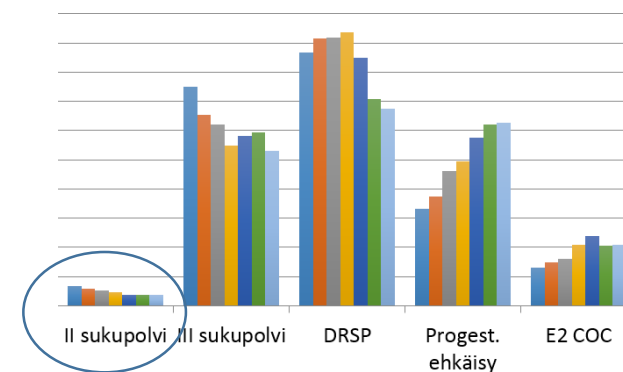


II sukupolvi = LNG ja norgestimaatti yhdistelmävalmisteet; III sukupolvi = desogestreeli ja gestodeeni; DRSP = drospirenoni; progestiiniehkäisy = kaikki systemisesti vaikuttava progestin-only ehkäisy; E2 COC estradiolia sisältävät yhdistemätabletit.

II-sukupolvi eli ainoat, mitä juuri tutkittu

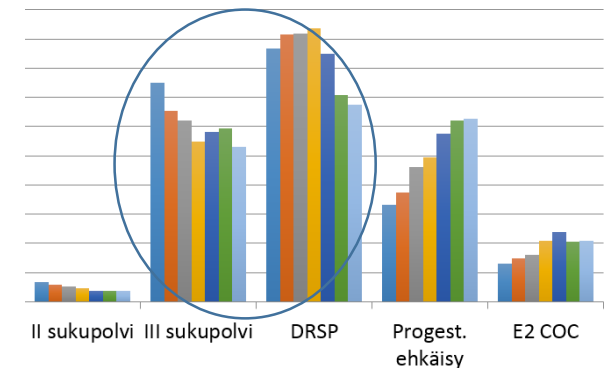
	EE	LNG auc	NOR auc	E-pillerit	implantti
ATV/r	19% ↓		85% ↑	?	?
DRV/r	44% ↓		14% ↓	🚫	?
LOP/r	42% ↓		17% ↓	🚫	?
ELV/Cobi	75% ↓		226% ↑	🚫	?
EFV	↔	83% ↓	64% ↓	🚫	🚫
NVP	20% ↓	19% ↓	19%	?	?
ETV	22% ↑		↔	😊	😊
RPV	14% ↑		↔	😊	😊
RAL	↔	↔	↔	😊	😊
DOL	↔	↔	↔	😊	😊
MVC	↔	↔	↔	😊	😊

- LNG=levonorgestreeli
- NOR= noretisteroni/norgesti- maatti
- 😊 =Ei interaktioita
- 🚫 =Ei suositella yhteiskäyttöä



Desogestreeli, gestodeeni ja drospirenoni

- Ei yhtään julkaistua yhteisvaikutustutkimusta HIV-lääkkeiden kanssa
- Yhdistelmissä todennäköisesti EE laskee ja progestiini joko nousee tai laskee
- esim ketokonatsoli nostaa drospirenonin AUC:n 2.7-kertaiseksi. Vastaavan tasoinen nousu lisää merkittävästi sivuvaikutuksia



Contraceptives/HRT	Atazanavir	Darunavir	Lopinavir	Ritonavir	Efavirenz	Etravirine	Nevirapine	Rilpivirine	Dolutegravir	Elvitegravir/Cobi/FTC/TDF	Maraviroc	Raltegravir
Desogestrel	■	■	■	■	■	■	■	◆	◆	■	◆	◆
Drospirenone	■	■	■	■	■	■	■	◆	◆	■	◆	◆
Gestodene	■	■	■	■	■	■	■	◆	◆	■	◆	◆

Emätinrengas

- Nuvaring: EE (15ug) ja etonogestreeli (120ug)
- EE laskee (kuinka paljon riippuu ARV:sta)
- Kapseliehkäisyn yhteydessä Pl:t lisää etonogestreelin pitoisuutta, EFV laskee AUC ad 65%
- Yhtään tutkimusta Nuvaringista ei ole julkaistu



Laastari

- EE (20ug) ja norelgestromiini (150ug)
- Yksi pieni (n=8) PK study lopinaviirilla: EE laskee 45%, norelgestromiini nousee 83%
- EFV laskee norelgestromiinin AUC 64%
- Muutokset vastaavia kuin po-annostelulla.
- Ei tutkimuksia muilla HIV-lääkkeillä
- DHHS-> Voi käyttää LPV:n kanssa. Pharmaca -> ei suositella.



Kapseliehkäisy

- Levonorgestreelikapselit (Jadelle)
- 570 potilasta: 208 Viramune, 13 Kaletra, 121 EFV
- Raskauksia EFV-ryhmässä 15 (12,4%), muissa ryhmissä 0

Perry SH et al AIDS 2014

- Etonogestreelikapselit (Nexplanon)
- Kaletra nostaa AUC:ta 52%, EFV laskee 65%
- Lukuisia tapausselostuksia raskauksista EFV:n yhteydessä

DMPA eli medroksiprogesteroni-injektiot

- WHO suosittelee kehitysmaihin
- Injektio kolmen kuukauden välein
- Ei haittaavia interaktioita (korkea annos)
- Erittäin runsaasti sivuvaikutuksia (vuotohäiriöt, luun mineraalitiheyden lasku jne)
- Ei käytössä Suomessa

Kierukkaehkäisy

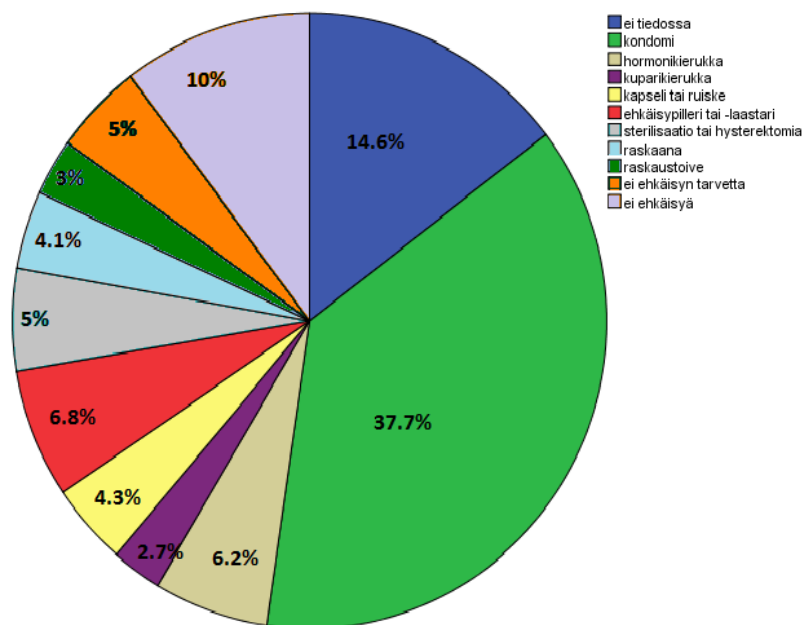
- Kuparikierukalla ei interaktioita

Levonorgestreeli-IUD

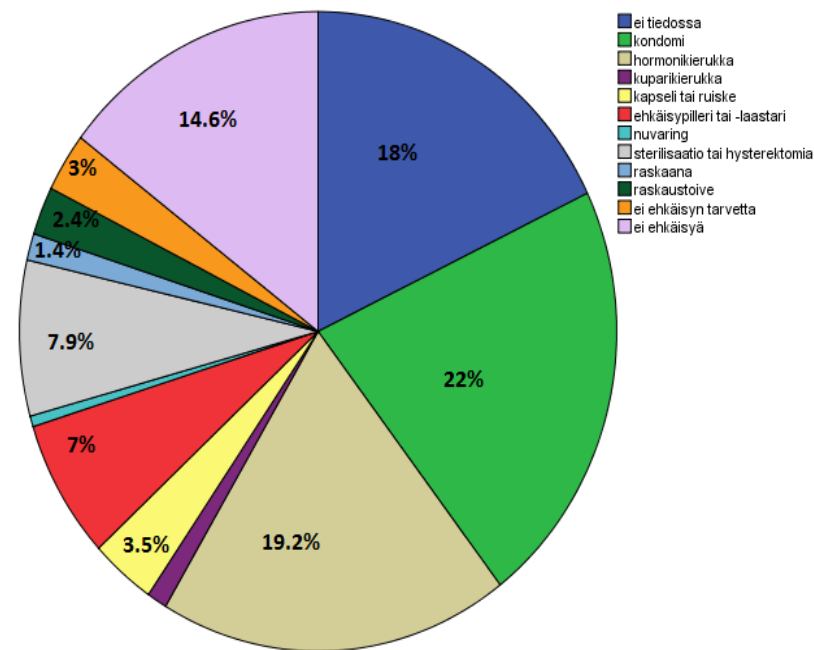
- Pääasiallinen vaikutusmekanismi paikallinen
- SPC: entsyymi-induktorit voivat vaikuttaa seerumin LNG-pitoisuuteen, mutta vaikutus ehkäisytehoon vähäinen
- 10 naista on ART: ei eroa seerumin LNG-pitoisuuksissa verrattuna ei ART

Muutokset ehkäisyssä HYKS 2002-2013

Ehkäisy seurannan alkaessa



Ehkäisy tutkimuksen lopussa



Mitä ehkäisyä suosittelisin potilaalle?????

- Mitäköhän se potilas nyt käyttää? Miksi?
- Sopiiko IUD?
- Tietäisköhän gynekologi paremmin?
- Valitsisinko kuitenkin HIV-lääkkeen potilaan käyttämään ehkäisyyn sopivaksi?
- Vai pitäisikö kuitenkin käyttää kondomia lisäehkäisyinä?

Lopuksi

- Yleisimmin käytetyillä paikallissteroideilla vakavia interaktioita
- Luotettavan raskaudenehkäisyksen merkitys kasvaa kondomin käytön vähentyessä
- Ehkäisyvalmisteista hyvin vähän dataa
- **Ellei kaikkea käytössä olevaa lääkitystä kysy ja kirjaa potilaskertomukseen, ei voi olla käsitystä interaktioista**

KIITOS

- Oskari Heikinheimo
- www.hivdrug-interactions.org
- www.aidsinfo.nih.gov
- Pharmaca Fennica

