

HIV-lääkkeitä vaihdettaessa huomioitavia asioita



Inka Aho

2.2.2017

Kaikkiin vaihtoihin liittyvää 1

- Tarkista kaikki vanhat resistenssivastaukset ja lääkehistoria ennen suunniteltua vaihtoa
- Failure on voinut tapahtua jo edellisessä hoitopaikassa!
- Jos vanhoja resistenssivastauksia olemassa, pyydä uusi tulkinta
- Mutaatiot arkistoituvat, voivat olla piilossa vuosia, ellei lääkettä painetta
- ”PI-monoterapia” varsin toimiva, riski vaihdettaessa NNRTI / INI

KTL Lääkeresistenssimutaatio-profiili v. 8.0
Tulkinta-algoritmi päivitetty: 13.7.2008

NÄYTETIEDOT		Tekijä		Teko Pvm		Tulo Pvm	
Näytekoodi 2008-262		Johanna		8.4.2009		22.12.2008	
NRTI POSITIO 41 44 65 67 69 70 74 75 115 118 151 210 219 VILLITYYPPI NÄYTE M E K D - T - K L V Y V Q M L T K						TULKINTA AZT HERKKÄ 3TC RESISTENTTI FTC RESISTENTTI ddi HERKKÄ d4T HERKKÄ ABC HERKKÄ TDF HERKKÄ	
NNRTI POSITIO 98 101 106 179 188 225 VILLITYYPPI NÄYTE V A L K K V V Y Y G P M						TULKINTA EFV HERKKÄ NVP HERKKÄ ETV* HERKKÄ	
PI POSITIO 10 11 16 20 24 32 33 34 36 38 41 43 46 47 48 50 53 54 58 60 71 73 74 76 82 83 84 85 88 89 90 VILLITYYPPI NÄYTE L V G K L V L E M L R K M I G I F I Q D A G T I V N I N L L						TULKINTA fAPV HERKKÄ IDV HERKKÄ RTV HERKKÄ SQV HERKKÄ LPV HERKKÄ ATV HERKKÄ TPV* HERKKÄ DRV* HERKKÄ	

1/2

Kaikkiin vaihtoihin liittyvää 2

- Lääkevaihto on aina potentiaalisesti riskitilanne!
- Tiuhennettu seuranta vaihdon jälkeen
- Mielellään kirjalliset ohjeet

- Ellei synä failure tai akuutti sivuvaikutus -> kotona olevat lääkkeet syödään loppuun
- Potilas voi ilmoittaa kotona olevien lääkkeiden määrän, jonka jälkeen ohjelmoidaan seuranta

Yksinkertaistaminen

- Kerran vrk:ssa?
- Vähemmän pillereitä?
- Ruokarajoitus?
- Pilleri(e)n koko?
- Joskus aloitettu kiireessä monimutkainen lääkitys ennen reskuvastausta, modifioi



Yksinkertaistaminen

- Miksi potilas vastustelee ?????

Potilailla paljon harhakuvitelmia

- First line vs second line
- Kerran poisvaihdettuun ei voi palata..
- Never change a winning game...
- Sovi ehdollinen vaihto: voi palata takaisin vanhaan kuukauden tai parin kuluttua, jos haluaa



Akuutit sivuvaikutukset



- Ihottuma (joskus voidaan hoitaa läpi)
Huom: yleis- ja limakalvo-oireet
Vaihto vai lopetus?
Voi sietää myöhemmin ongelmitta (IRIS-like)
- Maksa-arvot (HBV flare tai akuutti HCV tai kuppa)
- Ripuli, ilmavaivat
- Ikterus
- Depressio, väsymys ja unihäiriöt
- Anemia, pankreatiitti, laktaattiasidoosi nykyään hyvin harvinaisia

Kaikkeen tottuu....

- LÄÄKÄRI: Onko sivuvaikutuksia?
- POTILAS: Ei
- LÄÄKÄRI: Onko ripulia?
- POTILAS: On joskus
- LÄÄKÄRI: Onko ulostuspakkoa?
- POTILAS: No on joskus
- LÄÄKÄRI: Karkaako housuihin?
- POTILAS: No joskus
- LÄÄKÄRI: No jos kuitenkin kokeiltaisiin sitä vaihtoa? Palataan takaisin, jos et ole tyytyväinen

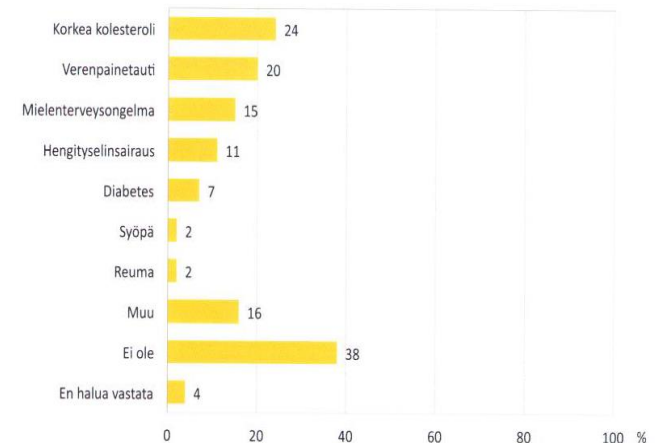
Pitkän aikavälin toksisuus

- Todettu/ epäilty/ ennaltaehkäisy
- Dyslipidemia
- Vaihda mieluummin ART, kuin hoida sivuvaikutusta muulla lääkkeellä
- Kardiovaskulaaririski
- Heikentynyt glukoosimetabolia
- Munuaisongelmat
- Luusto-ongelmat
- Lipodystrofia (lukee edelleen monessa SPC:ssä, potilaat pelkäävät turhaan)

Lääkkeiden yhteisvaikutukset

- Potilaat ikääntyvät, muita sairauksia
- Eri lääkärit määräävät lääkkeitä samalle potilaalle (lääkäri ei muista interaktioita)
- Potilas ei uskalla kertoa HIV-tartunnastaan (TK, TTH)
- Vaihtoehtolääkkeet, reseptivapaat lääkkeet
- ”Valitkaa te potilaalle sopivin psykieläike / raskauden ehkäisy, me muutamme HIV-lääkityksen siihen sopivaksi!”

Onko sinulla muita kroonisia sairauksia, joihin saat tällä hetkellä lääkettä tai muuta hoitoa? (Kaikki vastaajat)



Noin 60 %:lla vastaajista oli muita kroonisia sairauksia.

HIV-lääkkeiden interaktiot muiden lääkkeiden kanssa

- **CYP450 3A4**
 - **Proteaasinestäjät: inhibitio**
 - erityisesti ritonaviiri, kobisistaatti
 - **NNRTI-lääkkeet: induktio**
- **CYP450 3A4** kautta metaboloituvia lääkkeitä
 - Statiinit (kolesterolilääkkeet)
 - Epilepsialääkkeet
 - Astmasteroidit, nenästeroidit
 - Psykykenlääkkeet
 - Tubilääkkeet (rifampisiini) jne jne
 - Raskauden ehkäisy/ HRT
- **Protonipumpun estäjät:** atazanaviiri & rilpiviriini
- **Antasidat (Mg, Ca, Al), Fe, vitamiinit:** INI-lääkkeet
- **Gp:** TAF

Induktorista inhibiittoriin

- Lääkkeitä vaihtaessa muista tarkistaa kaikki potilaan käytössä olevat lääkkeet, myös käsikauppalääkkeet
- Jos vaihdetaan esimerkiksi efavirentsista ritonaviiria tai kobisistaattia sisältävään lääkitykseen, voivat tiettyjen lääkkeiden pitoisuudet moninkertaistua
- Potilaan valittamat sivuvaikutukset lääkevaihdon jälkeen voivatkin johtua vanhojen lääkkeiden muuttuneista pitoisuuksista
- Esimerkkinä amlodipiini



Induktorista neutriin

- Myös interaktion poistuminen on huomioitava
- Helposti unohtuu vaihdettaessa ei-interaktioita omaavaan lääkitykseen
- Esimerkiksi efavirensi nostaa tarvittavan ketiapiiniannoksen moninkertaiseksi
- Ketiapiinin annos muistettava pienentää, jos vaihdetaan esimerkiksi raltegraviiriin tai dolutegraviiriin
- Proteaasineestäjien ja kobisistaatin kanssa ketiapiinin käyttö ei lainkaan suositeltavaa voimakkaan interaktion takia.

Varovaisuutta Marevanin kanssa

- Marevanin kanssa efavirentsi ja proteaasineistäjät toimivat ”väärinpäin”
- Proteaasineistäjien kanssa tarvittava Marevan-annos on suuri ja efavirentsin kanssa pieni.
- Lääkkeitä vaihdettaessa erittäin tiuha INR-seuranta on suositeltava

TAF ei ole sama kuin TDF

- Lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat P-gp:n toimintaan voimakkaasti, voivat saada aikaan muutoksia tenofoviirialafenamidin imeytymisessä. P-gp:n toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden (kuten rifampisiinin, rifabutiinin, karbamatsepiinin ja fenobarbitaalin) odotetaan vähentävän tenofoviirialafenamidin imeytymistä, jolloin tenofoviirialafenamidin pitoisuus plasmassa pienenee. Tämä saattaa johtaa Descovy/Odefsey/Genvoya-valmisteen terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen ja resistenssin kehittymiseen.
- Yhteiskäyttö kontraindisoitu
- Ensimmäinen interaktiotutkimus TAF:n ja rifampisiinin välillä vasta alkamassa
- Descovyn vahvuudet 200/25mg ja 200/10mg; otettava huomioon myös muiden kuin HIV-lääkkeiden muutokset

HCV:n hoito

- HCV:n hoidossa käytettyihin lääkkeisiin liittyy lukuisia toisistaan kovasti eroavia interaktioita.
- www.hep-druginteractions.org

HCV-lääkkeet

	Daclatasvir	Elbasvir/Grazoprevir	Ledipasvir/Sofosbuvir	OBV/PTV/r + DSV	Velpatasvir/Sofosbuvir
Atazanavir	■	●	◆	■	◆
Cobicistat (with ATV or DRV)	■	●	■	●	◆
Darunavir	◆	●	◆	■	◆
Dolutegravir	◆	◆	◆	◆	◆
Efavirenz	■	●	■	●	●
Elvitegravir/cobi/FTC/TAF	■	●	◆	●	◆
Emtricitabine/TAF	◆	◆	◆	◆	◆
Etravirine	■	●	◆	●	●
Lopinavir	◆	●	■	●	◆
Raltegravir	◆	◆	◆	◆	◆
Rilpivirine	◆	◆	◆	■	◆
Ritonavir	■	●	◆	●	◆

B-hepatiitin kantajalla oltava 1-2 HBV-lääkettä

- Lääkkeitä vaihtaessa tarkista aina potilaan HBV-status
- HBV-status on myös voinut muuttua seurannan aikana
- HBV:n kantajalla tulee olla käytössä tenofoviiri
- TAF:lla HBV-tehoa kuten TDF:lläkin (voi olla hieman heikompi suurien virusmäärien yhteydessä, kuten HIV:kin kohdalla)
- HBV-lääkkeen poisvaihto voi johtaa merkittävään HBV flareen (transaminaasit ja oireet)

TAF:n tultua markkinoille syytä etsiä mahdolliset HBV:n kantajat, jotka eivät sietäneet TDF:ää ja ovat ehkä yhdellä lääkkeellä (lamivudiinille/emtricitabiinille kehittyä HBV-resistenssi varsin nopeasti

Raskaus

- Lääkevaihto raskauden aikana lisää väärinkäsitysten, failuren ja lapsen tartunnan riskiä
- Jos **aktue**lli raskaustoive, suunnittele lääkitys jo ennen raskautta
- Guidelinet eivät enää kiellä efavirentsiä alkuraskaudessa
- Dolutegraviirista erittäin vähän dataa raskauden ajalta.
- Pitoisuus vaikuttaa riittävältä normaaliannostelulla (IMPAACT P1026s CROI 2016)
- Huolestuttava määrä malformaatioita 4/15, keskenään erilaisia (IMPAACT P1026s CROI 2016)
- Ei TAFia raskauden aikana (istukkapenetraatio)



Mikä on raskaustoive?

- Naista ei tule pitää hankalalla/ vanhanaikaisella lääkityksellä vuosia ainoastaan potentiaalisen tulevaisuuden raskaustoiveen takia
 - Jos raskaustoive aktueelli, vaihda mielellään lääkitys sopivaksi jo ennen raskautta
 - Lääkevaihto raskauden aikana lisää failuren ja lapsen tartunnan riskiä.
 - Muista foolihappo!
-
- Yritä havaita suunnittelemattoman raskauden riskissä olevat
 - Jos aktueellia raskaustoivetta ei ole, auta naista huolehtimaan luotettavasta ehkäisystä

Blippi vs viremia vs failure

- Blippi= **yksittäinen** mitattava (20-200, jopa ad 1000) virusmäärä, jonka jälkeen virus jälleen mittaamattomissa
- 20-40%:lla blippejä; kun riittävän tiuhaan tutkitaan jopa 90%:lla
- Blippejä näyttää olevan sitä vähemmän, mitä korkeammilla CD4 tasoilla lääkitys aloitettu
- <200, ei yleensä syytä huoleen, 200-500 seuraa hyvin tarkoin
- Blippi on erotettava **pitkittyvästä matala-asteisesta viremiasta** 50-400, mikä näyttää liittyvän resistenssiriskiin
- Jopa 20-50 kopion pitkittyvä viremia näyttää lisäävän failuren riski
- Failuren riski suurempi matalan resistenssikynnyksen lääkkeillä (EFV, NVP, RPV, RAL, ELV)

Mikä potilaan tilanteessa on muuttunut?

- Imeytyminen
 - Ruokailu?
- Interaktiot
 - Muu lääke?
 - Muu ravintolisä tms?
- Muutos adherenssissa
 - Alko?
 - Uusi työ?
 - Uusi ihmissuhde?
- Onko lopettanut / tauottanut lääkkeet?

VL-rajat THL:n resistenssitutkimuksiin

- Integraasiresistenssiin riittää VL>200 kopiota/ml
- ”Tavalliseen” resistenssiin mielellään >1000 kopiota/ml
- 500-600 kopiota/ml kannattanee kokeilla, mutta riski suurempi, että maksetaan ”tyhjästä”
- THL:ssä kehitteillä metodi matalan kopioluvun (200-300) näytteille. Valmis ehkä jo keväällä.

- Resku on kallis tapa osoittaa, ettei potilas syö lääkkeitä lainkaan.

Milloin on kontrolloitava / vaihdettava?

- 20-49 kopiota/ml todennäköisesti turvallista
- 50-200 kopiota/ml, onko jokin selvä syy?
- Kontrollin ajoitus resistenssikynnyksestä riippuen
- VL >200 kopiota/ml -> kontrolli pikaisesti ja resistenssinäyte (talteen)

- Potilaan aiempi lääkehistoria, käytössä olevan lääkityksen resistenssikynnys, mahdollinen raskaus jne vaikuttavat ”vilkuttavien virusten” kontrollin kiireellisyyteen enemmän kuin itse virusmäärä

KIITOS!

