

Elvitegraviiri/kobisistaatti/ emtrisitabiini/tenofoviiri

Stribild 150 mg / 150 mg / 200 mg / 245 mg kalvopäällysteiset tabletit, Gilead Sciences International Limited

Stribild on integraasinestäjä elvitegraviiria, CYP3A:n estäjä kobisistaattia sekä NRTI-lääke emtrisitabiinia ja tenofoviiria sisältävä HIV-lääke. Valmistetta otetaan yksi tabletti kerran päivässä ruoan kanssa. Hoitoon ei saa liittää muita HIV-lääkkeitä. Valmisteella on lukuisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

HIV-infektio johtaa hoitamattomana immuunivasteen heikentymiseen. Tämä johtuu siitä, että HIV tuhoaa CD4-positiivisia T-lymfosyyttejä (CD4-solut) eli auttajasoluja (Syrjänen ja Ristola 2005). AIDS-vaiheessa esiintyy opportunisti-infektioita (esim. Pneumocystis jiroveci - keuhkokuume) ja eri viruksiin liittyviä pahanlaatuisia sairauksia (esim. papilloomaviruksen [HPV] aiheuttama kohdunkaulan syöpä).

Suomessa HIV-tartuntoja oli vuoden 2012 loppuun mennessä diagnosoitu 3 125 (Mikkola ja Laine 2013). HIV-infektion ennuste on tehokkaan yhdistelmä-lääkityksen (highly active antiretroviral therapy, HAART) myötä parantunut ratkaisevasti (Sutinen ja Ristola 2012). Parhaimmillaan HIV-infektio ei asianmukaisesti hoidettuna juuri lyhennä elinikää.

Lääkitys aloitetaan, jos potilaalla on oireinen tauti tai jos oireettoman henkilön CD4-solujen määrä on laskenut tasolle 0,35 x10⁹/l (Arvosta tietoa). Myös raskaana oleva HIV-positiivinen tarvitsee lääkettä, jotta ehkäistäisiin sikiön tartunta. HIV-lääkehoidon tehoa mitataan veren HIV-pitoisuudella, joka pyritään saamaan mittauskynnyksen alapuolelle (40 viruskopiota/ml).

HAART toteutetaan tavallisesti kolmen HIV-lääkkeen yhdistelmällä. Useimmiten kahteen nukleosidirakenteeseen käänteiskopioijaentsyymien estäjään (NRTI) liitetään joko yksi muu käänteiskopioijaentsyymien estäjä (NNRTI) tai proteaasinestäjä (taulukko 1).

Käänteiskopioijaentsyymien estäjä nimensä mukaisesti estää HI-viruksen RNA:n kääntämistä DNA:ksi. Proteaasinestäjän vaikutuksesta kypsiä viruspartikkeleita ei synny. Fuusionestäjä salpaa HIV:n kulun solukalvon läpi kohdesolun sisään. Integraasin estäjän vaikutuksesta viraalinen DNA ei integroidu isäntäsolun DNA:han, jolloin ei muodostu uusia viruspartikkeleita. Kemokiinireseptori CCR5 toimii HIV:n koreseptorina sen kiinnittyessä kohdesolun pintaan, ja reseptorin eston seurauksena virus ei pääse tunkeutumaan solun sisään.

Stribild-lääkettä käytetään HIV-infektion hoitoon aikuisille, jotka eivät ole aikaisemmin saaneet antiretroviraalista hoitoa. Lääkkeen annos on yksi tabletti kerran päivässä ruoan kanssa. Stribild on tarkoitettu käytettäväksi täydellisenä hoito-ohjelmana HIV-infektioon, eikä sitä saa antaa muiden HIV-lääkkeiden kanssa.

Taulukko 1. Suomessa käytössä olevat HIV-lääkkeet (12.7.2013 kaupan olleet myyntiluvalliset valmisteet).

Käänteiskopioijaentsyymien estäjät: NRTI (nukleosidi- ja nukleotidianalogit)

- abakaviiri (Ziagen)
- didanosiiini (Videx)
- emtrisitabiini (Emtriva)
- lamivudiini (Epivir)
- stavudiini (Zerit)
- tenofoviiri (Viread)
- tsidovudiini (Retrovir)

NRTI-yhdistelmävalmisteet

- abakaviiri + lamivudiini (Kivexa)
- abakaviiri + lamivudiini + tsidovudiini (Trizivir)
- emtrisitabiini + tenofoviiri (Truvada)
- emtrisitabiini + tenofoviiri + efavirentsi (Atripla)
- **emtrisitabiini + tenofoviiri + elvitegraviiri + kobisistaatti¹ (Stribild)**
- emtrisitabiini + tenofoviiri + rilpiviiriini (Eviplera)
- lamivudiini + tsidovudiini (Combivir)

Käänteiskopioijaentsyymien estäjät: NNRTI (non-nukleotidianalogit)

- efavirentsi (Stocrin)
- entraviriini (Intelence)
- nevirapiini (Viramune)

Proteaasinestäjät (PI)

- atatsanaviiri (Reyataz)

- darunaviiri (Prezista)
- fosamprenaviiri (Telzir)
- indinaviiri (Crixivan)
- lopinaviiri + ritonaviiri² (Kaletra)
- ritonaviiri² (Norvir)
- sakinaviiri (Fortovase, Invirase)

Fuusionestäjä

- enfuvirtidi (Fuzeon)

Integraasin estäjät

- **elvitegraviiri + kobisistaatti¹ + emtrisitabiini + tenofoviiri (Stribild)**
- raltegraviiri (Isentress)

Kemokiinireseptorin (CCR5) estäjä

- maraviroki (Celsentri)

¹ Kobisistaatti on CYP3A4-entsyymien estäjä, jolla ei itsellään ole vaikutusta HIV:hen.

² Ritonaviiri on voimakas CYP3A4-entsyymien estäjä. Sitä käytetään pienellä, HIV:n suhteen subterapeuttisella annoksella (100–200 mg) suurentamaan proteaasimestäjäiden lääkepitoisuuksia elimistössä.

Farmakologia

Stribild sisältää HIV-integraasin estäjää elvitegraviiria ja sen CYP3A-välitteistä metaboliaa estävää kobisistaattia. Lisäksi Stribild sisältää emtrisitabiinia ja tenofoviiria, jotka ovat NRTI-lääkkeitä.

Kobisistaatti on CYP3A:n substraatti, ja se estää CYP3A-entsyymiä voimakkaasti. Sillä on myös vähäistä CYP2D6-välitteistä metaboliaa, ja se estää heikosti CYP2D6-entsyymiä. Lisäksi kobisistaatti estää kuljetusproteiineja (esim. P-glykoproteiini, BCRP, OATP1B1 ja OATP1B3). Elvitegraviiri voi indusoida CYP2C9- ja UGT-entsyymejä. Se metaboloituu CYP3A:n (pääreitti) ja UGT1A1/3:n (sivureitti) kautta. Stribild-valmisteella on lukuisia farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa.

Emtrisitabiini ja tenofoviiri erittyvät pääasiassa munuaisten kautta. Tenofoviiriin voi liittyä munuaisiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Kaikkien potilaiden kreatiniinipuhdistuma tulee määrittää ennen hoidon alkua, eikä Stribild-valmistetta tule antaa niille, joilla kreatiniinipuhdistuma on alle 70 ml/min. Munuaisten toimintaa on seurattava hoidon aikana säännöllisesti. Yhtäaikaista käyttöä nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tulee välttää.

Annosmuutokset eivät ole tarpeen potilailla, joiden maksan toiminta on lievästi tai kohtalaisesti heikentynyt. Valmistetta ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta. NRTI-lääkkeiden käytön aikana on esiintynyt yleensä maksan rasvoittumiseen liittyvää maitohappoasidoosia.

Teho

Stribild-valmisteen tehoa tutkittiin kahdessa satunnaistetussa, aktiivisella vertailuvalmisteella kontrolloidussa vaiheen 3 kaksoissokkotutkimuksessa (n = 1 408). Potilaat eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä. Vertailuvalmisteina olivat ensimmäisessä tutkimuksessa efavirensin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmä ja toisessa tutkimuksessa ritonaviirilla tehostetun atatsanaviirin, emtrisitabiinin ja tenofoviirin yhdistelmä.

Virologinen vasteprosentti (< 50 HIV RNA -kopiota/ml) 48 viikon hoidon jälkeen oli Stribild-valmistetta saaneilla 88–90 % ja vertailuvalmisteita saaneilla 84–87 %. Stribild täytti yhdenvertaisuuden kriteerit vertailuvalmisteisiin nähden.

Haittavaikutukset

Tavallisimmat vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa esiintyneet, Stribild-valmisteeseen liitetyt haittavaikutukset olivat pahoinvointi (16 %:lla potilaista) ja ripuli (12 %). Muita hyvin yleisiä (≥ 10 %) haittavaikutuksia ovat hypofosfatemia, päänsärky, huimaus, ihottuma, kohonnut kreatiniinikinaasi ja astenia.

Pohdinta

HIV-infektion hoito mullistui 1990-luvun puolivälissä, kun käyttöön saatiin uusia lääkkeitä ja siirryttiin HAART-hoitoon. Kun HIV-lääkehoito aloitetaan, on hoidon jatkaminen keskeytyksettä äärimmäisen tärkeää. Epäsäännöllinen lääkitys voi johtaa lääkeresistenssin kehittymiseen, jolloin lääkehoidon teho menetetään. Mahdollisimman laaja HIV-lääkkeiden valikoima mahdollistaa potilaalle sopivan lääkeyhdistelmän räätälöinnin.

Stribild-valmisteessa on kahteen NRTI-lääkkeeseen yhdistetty uusi integraasin estäjä elvitegraviiri sekä tämän CYP3A-välitteisen metabolian estäjä kobisistaatti. Kobisistaatin ansiosta Stribild-valmistetta voidaan annostella vain kerran päivässä. Kobisistaattia tutkitaan myös yhteiskäytössä proteaasimestäjäiden kanssa (Shah ym. 2013). Vielä ei ole selvillä, mitkä ovat kobisistaatin edut farmakokinetiikan tehostajana ritonaviiriin verrattuna käytännössä.

HIV-lääkkeillä on lukuisia yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa. Tämä täytyy muistaa aloitettaessa mitä tahansa lääkitystä HAART-hoitoa käyttävälle.

Annikka Kalliokoski
LKT, klinisen farmakologian ja lääkehoidon erikoislääkäri
Yliääkäri, Fimea

Artikkeli on julkaistu *Sicl*-verkkolehdessä 1.10.2013.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

Arvosta tietoa. Antiretroviraalisen hoidon ohjeistus.

Laine J, Mikkola J. HIV-infektio. Lääkärin käsikirja 27.6.2013.

Shah BM, ym. Cobicistat: a new boost for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Pharmacotherapy* 2013 [Epub ahead of print].

Sutinen J, Ristola M. HIV – tappavasta taudista krooniseksi sairaudeksi. *Duodecim* 2012; 128: 37–46.

Syrjänen J, Ristola M. HIV-infektion nykyhoito. *Suom Lääkäril* 2005; 60(48): 2981–8.

HYVÄ TIETÄÄ

Stribild-lääkevalmiste on saanut myyntiluvan 24.5.2013. Lääkevalmistetta koskeva Euroopan julkinen arviointilautsunto (EPAR) löytyy osoitteesta www.ema.europa.eu käyttämällä Search for medicines -toimintoa. Tieteellinen arviointi löytyy välilehdeltä Assessment history ja suomenkielinen valmisteyhteenveto välilehdeltä Product information.