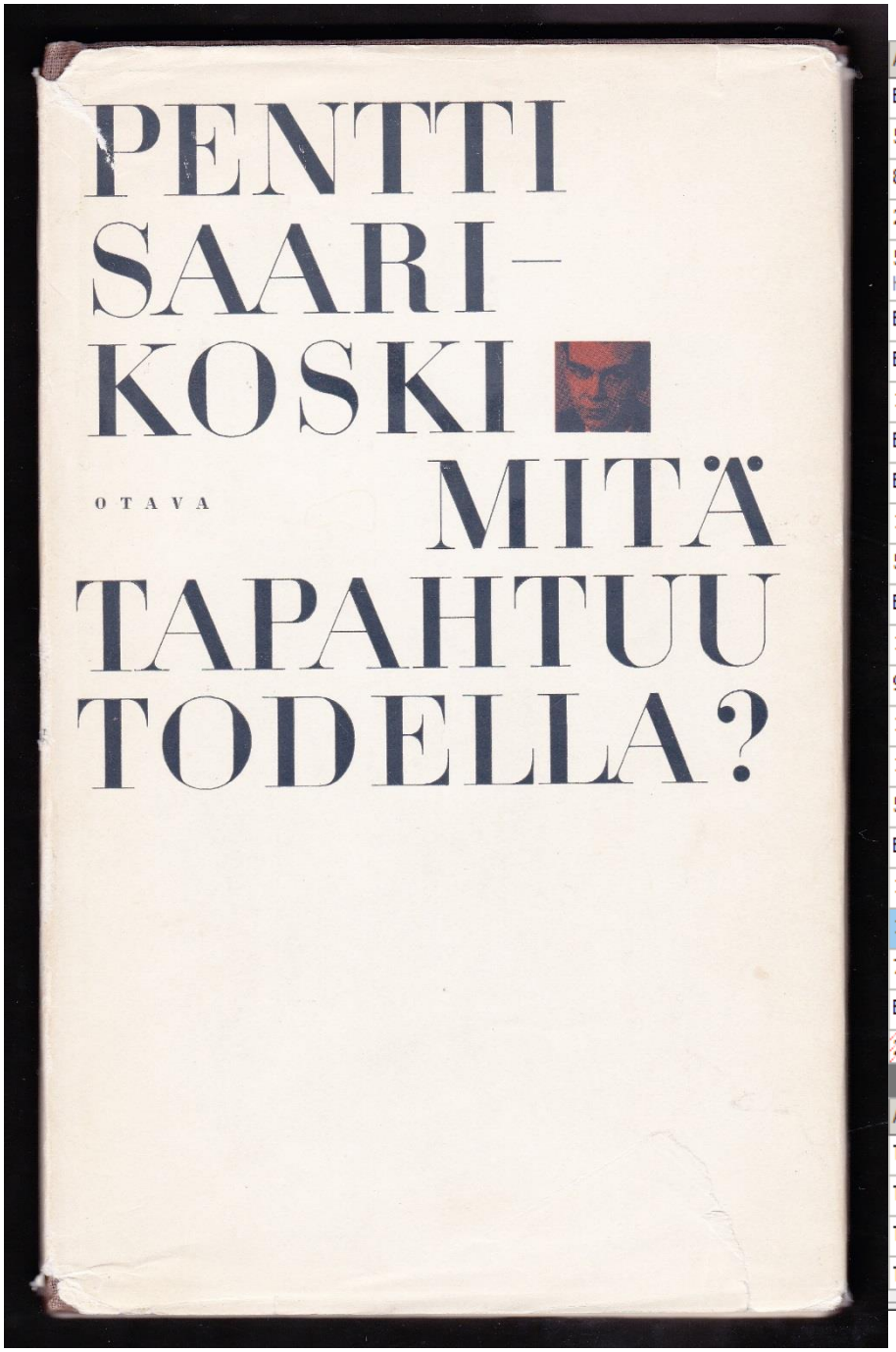
Monilääkitys ja lääkkeiden yhteisvaikutukset
(potilastapauksina)

Suomen Nefrologiyhdistyksen vuosikokous
Finlandia-talo 14.3.2019
Hannu Ylönen

i	Kauppanimi, vahvuus ja muoto	Annostelu	A.t.
	ACTILYSE 2 mg inj/inf.ka	Erill. ohje: HD-katetrin lukkoaineeksi tarvittaessa	OTH
	AMLODIPIN ORION 5 mg tabl	5 mg x 2	PO
	ARANESP automaattinen turvamekanismi 80 mikrog inj.neste	80 mikrog joka 2. viikko	PF
	ATORVASTATIN ORION 20 mg tabl	20 mg x 1	PO
	BISOPROLOL ACTAVIS 5 mg tabl	5 mg x 1, Jos RR toistuvasti < 110/75 HD-hoidon aikana, tauotetaan HD-päivinä	PO
	INNOHEP 3500 anti-Xa IU inj.neste	Erill. ohje: 3500 yks HD-hoitojen alussa	PF
	PRATSIOL 2 mg tabl	Erill. ohje: 3+3+3 mg/vrk, mutta HD-hoitopäivinä ei aamuannosta	PO
	PRIMASPAN 100 mg enterotabl	100 mg x 1	PO
	TAUROLOCK HEP500 - inj.neste	Erill. ohje: HD-katetrin lukkoaineeksi x 2/viikko	OTH
	TAUROLOCK U25.000 - inj.neste	Erill. ohje: HD-katetrin lukkoaineeksi x 1/viikko (viikonlopuiksi)	OTH
	VENOTRIX 20 mg/ml inf.ko/inj	100 mg joka 4. viikko	PF
	LEVOZIN 50 mg tabl	50 mg x 1, illalla	PO
	PERATSIN DEKANOAATTI 108 mg/ml inj.neste	Erill. ohje: 1 injektio kerran kuukaudessa	IM
	CALCICHEW D3 FORTE 500 mg/10 mikrog purutabl	1 tabletti x 1, pääaterialla	PO
	LANTUS SoloStar 100 IU/ml inj.neste	9 IU x 1, aamulla	SC
	MINISUN 20 mikrog tabl	1 tabletti x 1	PO
	RENAVIT RENACARE - tabl	1 tabletti x 1	PO
	TRAJENTA 5 mg tabl	5 mg x 1	PO
	BACTROBAN 2 % voide	Erill. ohje: HD-katetrin juureen x 3/viikko (HD-hoitojen yhteydessä)	OTH
	COSOPT 20 mg/ml+5 mg/ml silmätippa	1 tippa x 2, vas. silmä	OP
	LATANOPROST PFIZER 50 mikrog/ml silmätippa	1 tippa x 1, vas. silmä	OP
	FOSRENOL 750 mg purutabl	750 mg x 1, Aterioilla	PO
	RESONIUM 1 g annosjauhe	Erill. ohje: 30g x 2/vko (la, su)	PO
	EMGESAN 250 mg tabl	250 mg x 1	PO

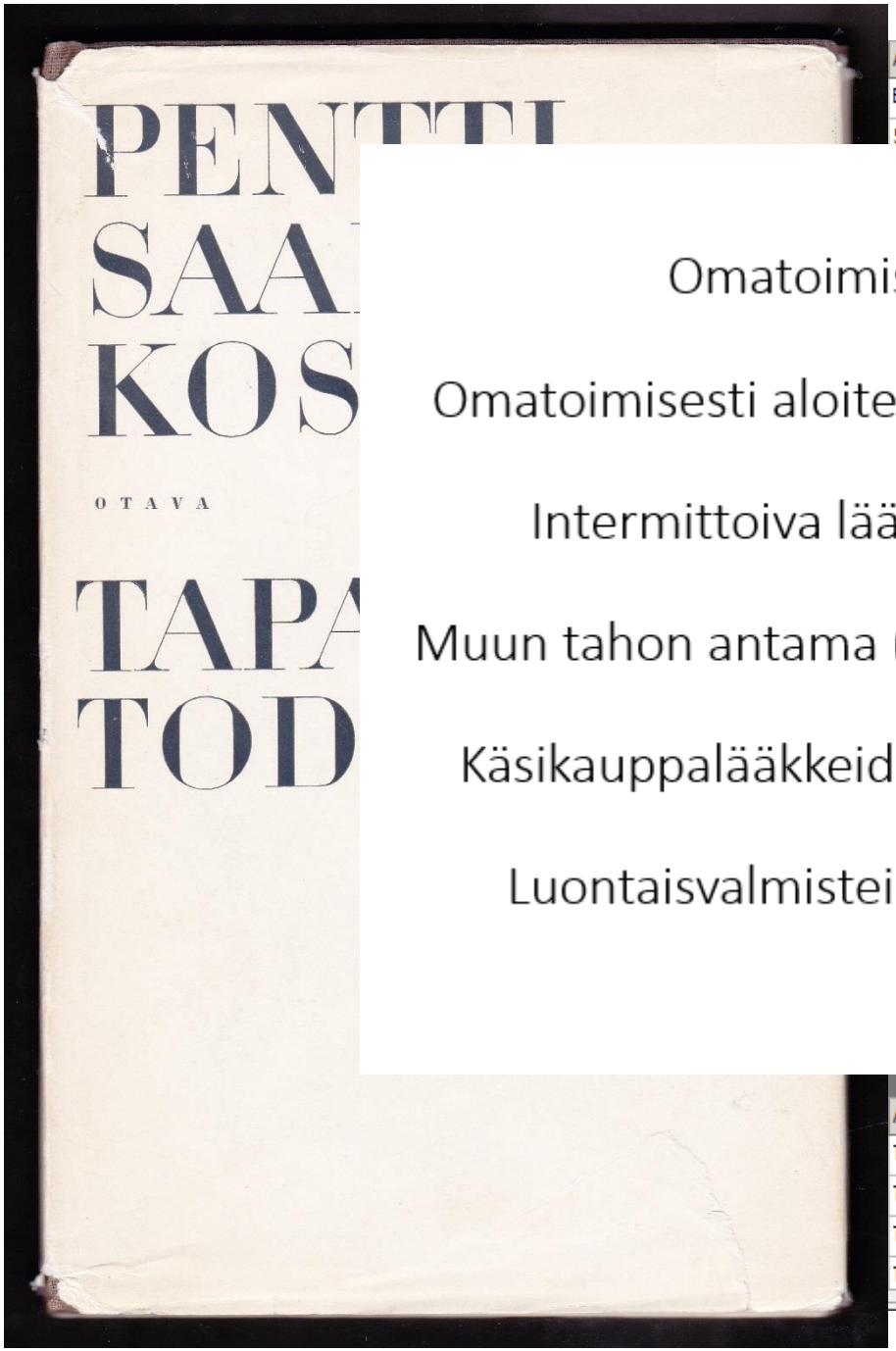
Tarvittaessa- ja kertalääkitys (tänään to 3.1.2019)

i	Kauppanimi, vahvuus ja muoto	Annostelu	A.t.
	DIAPAM 5 mg tabl	Tarv. 5 mg (max. 10 mg/vrk), MRI:tä varten	PO
	KETIPINOR 25 mg tabl	Tarv. 25 mg	PO
	PANADOL NOVUM 500 mg tabl	Tarv. 500 mg (max. 1 500 mg/vrk)	PO
	NOVORAPID 100 U/ml inj.neste	Tarv. 1-9 IU, AVH-potilaalle	SC



Annostelu	A.t.
Erill. ohje: HD-katetrin lukkoaineeksi tarvittaessa	OTH
5 mg x 2	PO
80 mikrog joka 2. viikko	PF
20 mg x 1	PO
5 mg x 1, Jos RR toistuvasti < 110/75 HD-hoidon aikana, tauotetaan HD-päivinä	PO
Erill. ohje: 3500 yks HD-hoitojen alussa	PF
Erill. ohje: 3+3+3 mg/vrk, mutta HD-hoitopäivinä ei aamuannosta	PO
100 mg x 1	PO
Erill. ohje: HD-katetrin lukkoaineeksi x 2/viikko	OTH
Erill. ohje: HD-katetrin lukkoaineeksi x 1/viikko (viikonlopuiksi)	OTH
100 mg joka 4. viikko	PF
50 mg x 1, illalla	PO
Erill. ohje: 1 injektio kerran kuukaudessa	IM
1 tabletti x 1, pääaterialla	PO
9 IU x 1, aamulla	SC
1 tabletti x 1	PO
1 tabletti x 1	PO
5 mg x 1	PO
Erill. ohje: HD-katetrin juureen x 3/viikko (HD-hoitojen yhteydessä)	OTH
1 tippa x 2, vas. silmä	OP
1 tippa x 1, vas. silmä	OP
750 mg x 1, Aterioilla	PO
Erill. ohje: 30g x 2/vko (la, su)	PO
250 mg x 1	PO

Annostelu	A.t.
Tarv. 5 mg (max. 10 mg/vrk), MRI:tä varten	PO
Tarv. 25 mg	PO
Tarv. 500 mg (max. 1 500 mg/vrk)	PO
Tarv. 1-9 IU, AVH-potilaalle	SC



Annostelu	A.t.
Erill. ohje: HD-katetrin lukkoaineeksi tarvittaessa	OTH
5 mg x 2	PO

Omatoimisesti lopetettu lääke

Omatoimisesti aloitettu (aiemmin käytetty) lääkitys

Intermittoiva lääkkeen käyttö silloin tällöin

Muun tahon antama (lääkeosiossa näkymätön) lääke

Käsikauppalääkkeiden runsas/poukkoileva käyttö

Luontaisvalmisteiden sekoittavat vaikutukset

Annostelu	A.t.
Tarv. 5 mg (max. 10 mg/vrk), MRI:tä varten	PO
Tarv. 25 mg	PO
Tarv. 500 mg (max. 1 500 mg/vrk)	PO
Tarv. 1-9 IU, AVH-potilaalle	SC

Lääkeaineiden yhteisvaikutukset

- Interaktio: samanaikaisesti tai ajallisesti lähekkäin annetut lääkeaineet vaikuttavat suoraan toistensa vaikutuksiin.
  - Lääkeaine voi joko vahvistaa tai heikentää toisen lääkeaineen vaikutusta.
- Mitä useampi lääke käytössä, sitä todennäköisempää on yhteisvaikutusten syntyminen.
  - Potentiaalisia interaktioita on lähes lukematon määrä.
  - Kuitenkin kliinisesti merkityksellisten interaktioiden määrä on vähäisempi.
- Potilaskohtaiset yksilölliset tekijät
  - sairaudet, ikä, geneettiset ominaisuudet (polymorfismi) ym.
  - vaikuttavat siihen, että lääkeinteraktioista tulee joillakin potilailla herkemmin ongelmia kuin toisilla.
- Interaktioiden kliininen merkitys korostuu niissä lääkeryhmissä, joissa terapeuttinen leveys on pieni.
  - Antitromboottiset lääkkeet, hyljinnänestolääkkeet, litium, metotreksaatti, digoksiini, ym.
- Osa yhteisvaikutuksista on farmakodynaamisia, teho muuttuu ilman havaittavia pitoisuuden muutoksia.
- Monet yhteisvaikutuksista ovat farmakokineettisiä, jolloin lääkeaineen pitoisuus elimistössä muuttuu toisen lääkkeen vaikutuksesta.

Neuvonen P: Lääkeaineiden haitalliset yhteisvaikutukset. Pharmaca Fennica 2019

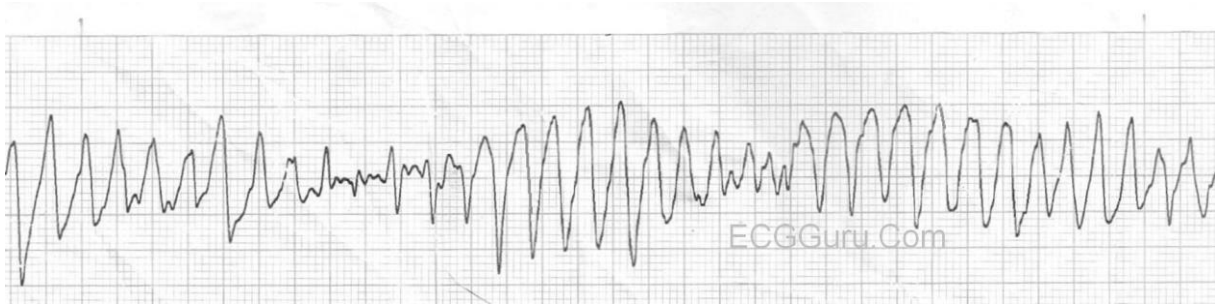
Hakkola ja Turpeinen: Lääkeaineiden yhteisvaikutukset, kirjassa Lääketieteellinen farmakologia ja toksikologia. Duodecim 2018

Esimerkkejä farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista

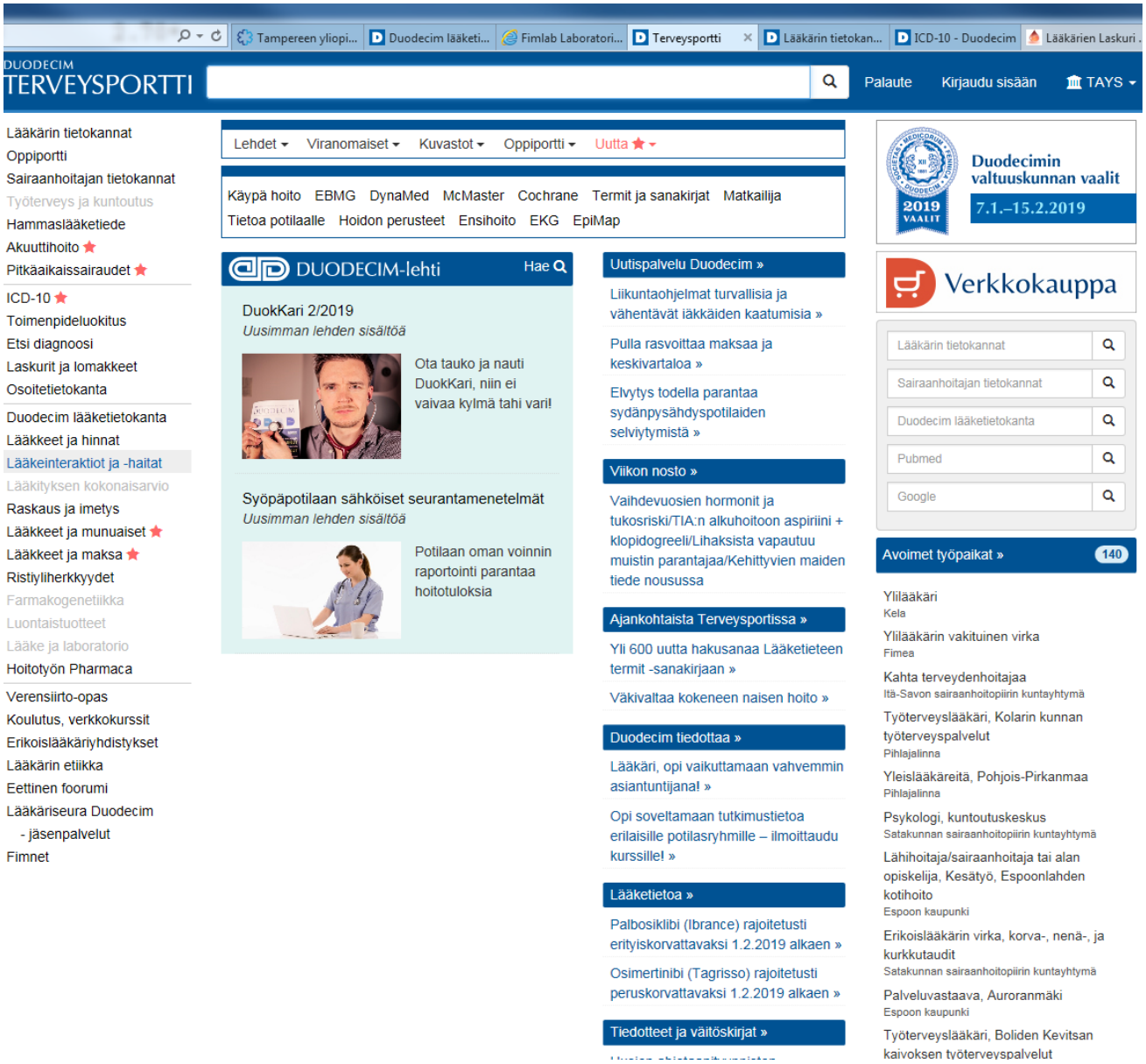
- ACE-estäjän ja K-säästävän diureetin samanaikaisen käytön aiheuttama hyperkalemia.
- Tramadolin ja SSRI-lääkityksen aiheuttama serotoniinioireyhtymä.
- Bentsodiatsepiinien ja alkoholin toisiaan tehostava CNS-lamausvaikutus.
- Trisyklisten antidepressanttien ja Parkinson-lääkkeiden aiheuttama antikolinergisten vaikutuksien lisääntyminen.
- Beetasalpaajan, pulssia hidastavan kalsiumsalpaajan ja digitaliksen yhteiskäytöstä aiheutuva bradykardia.
- Usean samanaikaisen sydämen QT-aikaa pidentävän lääkkeen lisäämä arytmogeenisyys.

Esimerkki

- 52v mies. HA, FA parox., lievä munuaisten vajaatoiminta, depressio, urtikaria.
- Verpamil, Marevan, Triptyl, tarv. Atarax.
- Raju molemminpuolinen pneumonia, happeutumishäiriö, tehovalvonta.
- Puutteellinen hoitovaste primaarihoidolle (iv-kefuroksiimi) → kombinoitu iv-erytromysiini rinnalle.



Interaktioiden tarkastaminen tietokannoista



Hae tietokannoista (erota hakusanat pilkulla)

verpamil, triptyl, atarax, abboticin

Lääkeaineiden haittakuorma

riskbase

Lääkeaineiden haittakuorma on lääkkeiden haittoihin johtavista ominaisuuksista kertova tietokanta, jossa yli 1 500 lääkeainetta on kuvattu haittojen kannalta 11 keskeisen vaikutuksen osalta.

Sovelluksen avulla voidaan tarkastella yksittäisen lääkkeen haittavaikutusprofiilia esim. lisättäessä uutta lääkettä potilaan aikaisempaan lääkitykseen, tai analysoida koko lääkitykseen liittyvät haittavaikutusriskit (lääkehoidon kokonaisarviointi). Hakupalaute osoittaa haittavaikutusten riskitasot ja edelleen yksittäisten lääkkeiden riskitasot kunkin haittavaikutuksen osalta.

Etsi korvaava lääke -toiminnolla on mahdollisuus etsiä haitallisten lääkeaineiden tilalle vähemmän haitallisia.

Uutuutena on mahdollisuus analysoida potilaiden lääkehoitoa myös **natrium- ja kaliumtasapainon** osalta. Tieto vaikutuksesta kummankin elektrolyytin pitoisuuteen on arvioitu skaalalla -3:sta (laskeva vaikutus) +3:een (nostava vaikutus). Lääkkeiden vaikutukset natrium- ja kaliumtasapainoon on vastakkaisen (hypo vs. hyper) vaikutuksen osalta toisiaan kumoavia tai samansuuntaisen vaikutuksen osalta additiivisia.

Lääkeinteraktiot

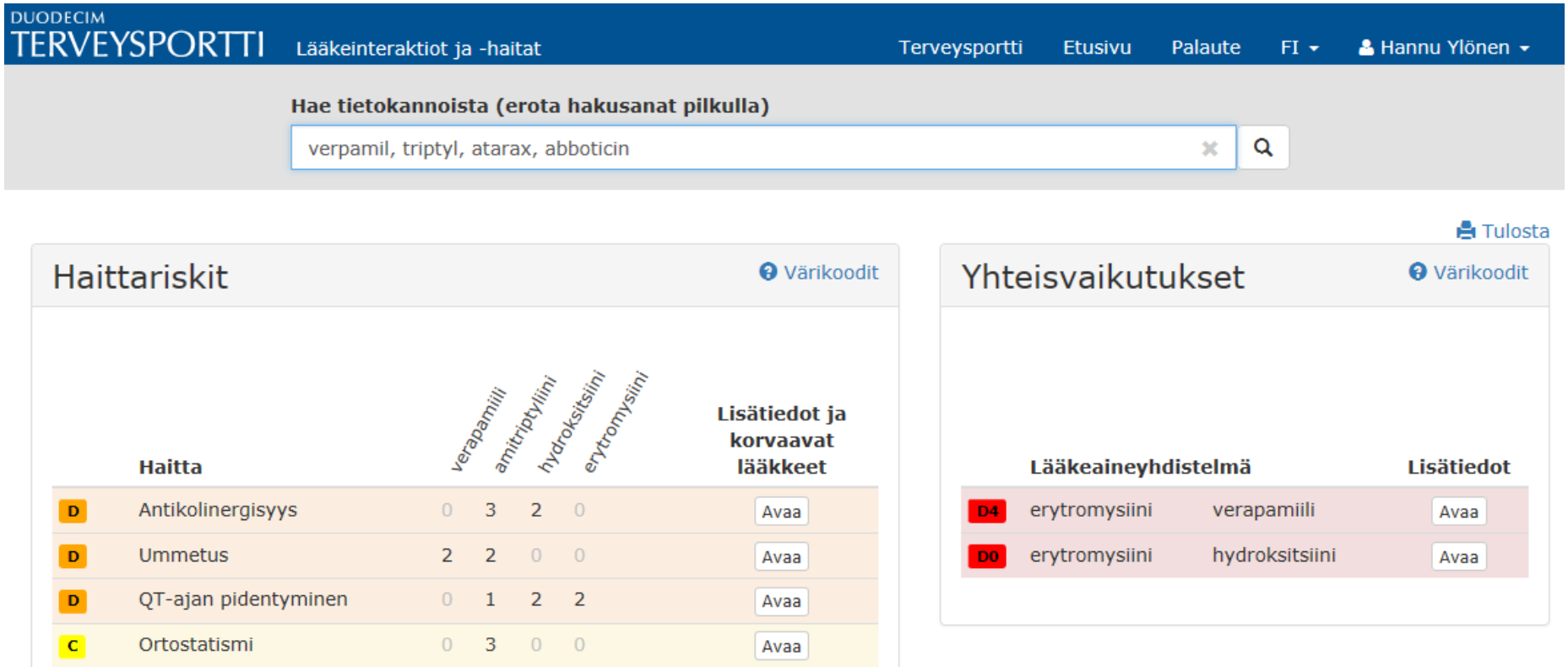
inxbase

Lääkeinteraktiot sisältää lyhyen ja perustellun tiedon yli 25 000 lääkeyhteisvaikutuksesta. Mukana on myös lääkkeiden ja joidenkin yleisten ravintovalmisteiden (esim. maito, greippi- ja karpalomehu) sekä tärkeimpien luontaistuotteiden välisiä interaktiotietoja.

Yhteisvaikutukset ovat lääkeainekohtaisia ja lääkemuodon vaikutus on huomioitu. Luokituskoodi kertoo yhteisvaikutuksen merkityksestä, mutta tarkempi ohjeistus on kuvattu yhteisvaikutus- ja suositusteksteissä.

Huom: ei sisällä injektio- ja infuusionesteiden yhteensopimattomuustietoja (kuten lääkeaineiden saostuminen) esim. sekoitettaessa lääkeaineita samaan infuusionestepussiin tai annettaessa samaa suonensisäistä Y-katetria käyttäen.

© 2019 Kustannus Oy Duodecim


DUODECIM
TERVEYSPORTTI
Lääkeinteraktiot ja -haitat
Terveysportti
Etusivu
Palaute
FI
Hannu Ylönen
Hae tietokannoista (erota hakusanat pilkulla)
verpamil, triptyl, atarax, abboticin
Tulosta
Haittariskit
Värikoodit
Haitta
verapamiili
amitriptyliini
hydroksitsiini
erytromysiini
Lisätiedot ja korvaavat lääkkeet
D
Antikolinergisyys
0 3 2 0
Avaa
D
Ummetus
2 2 0 0
Avaa
D
QT-ajan pidentyminen
0 1 2 2
Avaa
C
Ortostatismi
0 3 0 0
Avaa
Yhteisvaikutukset
Värikoodit
Lääkeaineyhdistelmä
Lisätiedot
D4
erytromysiini
verapamiili
Avaa
D0
erytromysiini
hydroksitsiini
Avaa

erytromysiini - verapamiili

Vakavuus

D4 Kliinisesti merkittävä interaktio, jota on parasta välttää.

Interaktio on kuvattu kontrolloiduissa, relevanteilla potilasaineistoilla tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutus

Yhteiskäyttö voi aiheuttaa bradykardiaa ja pidentää QTc-aikaa. Sydänperäisen äkkikuoleman riski kasvaa.

Suositus

Yhteiskäyttöä ei suositella. Harkitse atsitromysiinin, roksitromysiinin tai beetalaktaamiantibiootin käyttöä muiden makrolidien sijaan.

Antotapa ja valmisteet

verapamiili	**erytromysiini**
Antotapa	
Enteraalinen tai Parenteraalinen	Enteraalinen tai Parenteraalinen
Valmisteet	
Valmisteet	Valmisteet

Mekanismi

Not established in details. Possibly the additive effect of cardiac function along with the pharmacokinetic interaction involving the inhibition of CYP3A4 and P-glycoprotein.

Esimerkkejä farmakodynaamisista yhteisvaikutuksista

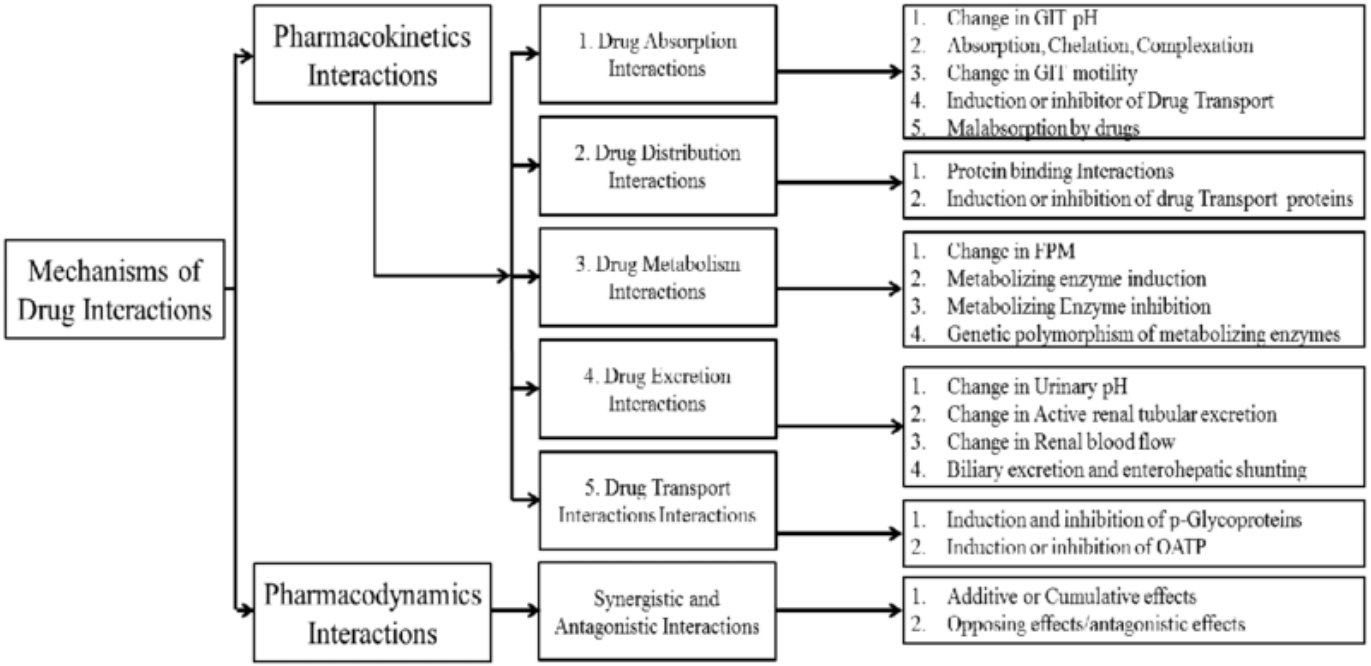
- ACE-estäjän ja K-säästävän diureetin samanaikaisen käytön aiheuttama hyperkalemia.
- Tramadolin ja SSRI-lääkityksen aiheuttama serotoniinioireyhtymä.
- Bentsodiatsepiinien ja alkoholin toisiaan tehostava CNS-lamausvaikutus.
- Trisyklisten antidepressanttien ja Parkinson-lääkkeiden aiheuttama antikolinergisten vaikutuksien lisääntyminen.
- Beetasalpaajan, pulssia hidastavan kalsiumsalpaajan ja digitaliksen yhteiskäytöstä aiheutuva bradykardia.
- Usean samanaikaisen sydämen QT-aikaa pidentävän lääkkeen lisäämä arytmogeenisyys.
- Antitromboottisessa polyfarmasiassa lisääntynyt verenvuotovaara.

Joko kohta vuotaa…
—antitromboottinen neloishoito?

- 62v HD-potilas, T1DM 1966. Pitkäkestoinen MCC: RCA-CTO, monta x PCI.
- 11/18 LCX-ahtauma PCI: Rotablatio, DES.
- Plavix-kestoksi mielellään yksi vuosi.
  - Jos vuoto-ongelmaa, silti mielellään vähintään 6kk.
- Rinnalla pysyvä Primaspan 100mg, sekä HD-Innohep 3500 yks. 3x/vko.
- Marevan-lääkitystäkin kardiologi suositti telemetriassa nähdyn FA-paroksysmin vuoksi.
  - HD-potilaalla nefrologi kuitenkin pidättäytyi siitä.
- Plus SSRI (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor).
  - Siitäkin voi verenvuotoriski kohota.

Suurin osa potentiaalisista interaktioista on luonteeltaan farmakokineettisiä.

- Luonteva interaktiomekanismien luokittelu perustuu farmakokinetiikan vaiheisiin:
  - Imeytyminen, jakautuminen, metabolia, erittyminen.



- Olennaisimmat farmakokineettiset yhteisvaikutukset syntyvät lääkkeen metaboliavaiheessa, mutta niitä voi tulla myös imeytymisvaiheessa.

Mallhi ym. Trop J Pharm Res 2015

Farmakokinetiikka

Imeytymisen estyminen

Kalsium (esim. maitotuotteissa), alumiini ja magnesium (antasideissa) sekä rautavalmisteet voivat muodostaa tiettyjen lääkkeiden (esim. tyroksiini, tetrasykliinit, fluorokinolonit ja bisfosfonaatit) kanssa vaikealiukoisia yhdisteitä eli kelaatteja. Kelaation seurauksena lääkeaineiden kokonaisimeytyminen saattaa vähentyä merkittävästi ja terapeuttinen vaste voi jäädä saavuttamatta. Myös lääkehiili estää useimpien lääkkeiden imeytymisen, mutta ei metallien (esim. raudan tai litiumin) eikä alkoholien.

Tämän typpinen yhteisvaikutus vältetään, kun imeytymistä estävä valmiste otetaan pari tuntia lääkkeen oton jälkeen.

Absorboivan ominaisuutensa vuoksi lääkehiiltä käytetään myrkytysten hoidossa ensisijaisena imeytymisen estäjänä.

Duodecim Verkkokurssi, Lääkkeiden yhteisvaikutukset

-Sevelameeri ei imeydy ruoansulatuskanavasta, joten se saattaa vaikuttaa muiden lääkevalmisteiden hyötyosuuteen.

-Jos mitä tahansa lääkettä annosteltaessa hyötyosuuden pienenemisellä voi olla kliinisesti merkittävä vaikutus sen turvallisuuteen tai tehokkuuteen, se tulee antaa vähintään 1h ennen sevelameerikarbonaatin ottamista tai 3h sen ottamisen jälkeen.

-Duodecim lääketietokanta

Imeytymiseen liittyvä interaktio

- 39v mies, ADPKD, Tx renis 8/18. Krea 190. CyA-MMF-Medrol.

- Ylävatsakivut 10/18.
  - Kolangiokarsinooma, metastasointi maksassa ja keuhkoissa.
  - Palliatiivinen hoito.

- Viime päivien aikana kivut pahentuneet, pahoinvointia, 1-2x päivässä oksentanutkin.
  - Tehty resepti Primperan: tarv. 1 x 1-3.
    - Krea 238, eGFR 29.

- CyA 210 selvästi tavoitealueen (120-160) yläpuolella. Krea-taso aiemmasta noussut 324.

- Pharmaca Fennica 2019: ”Siklosporiinin pitoisuutta seurattava huolellisesti, koska sen imeytyminen saattaa lisääntyä metoklopramidin vaikutuksesta”.

Lääkkeiden metabolia

- Lääkeaineet (elimistölle vieraat molekyylit) muuttuvat monivaiheisen prosessin tuloksena vesiliukoiseen muotoon,
  - voidakseen erittyä munuaisten tai sapen kautta elimistöstä.
- Katalysaattoreina toimivat metaboloivat entsyymit.
  - Keskeinen rooli lääkeaineiden eliminaatiossa.
- Sytokromi P450 -entsyymit (CYP) ovat tärkein lääkeaineita metaboloiva järjestelmä elimistössä.
- Sytokromi P450 -entsyymisuurperheessä on laaja joukko entsyymejä, joilla on kyky siirtää molekulaarisesta hapesta (O2) toinen happiatomi substraattiin.
- Systeemisessä verenkierrossa olevat lääkkeet metaboloituvat pääosin maksassa.
- Kliinisesti tärkeimmät farmakokineettiset yhteisvaikutukset johtuvat yleensä maksametabolian muuttumisesta.

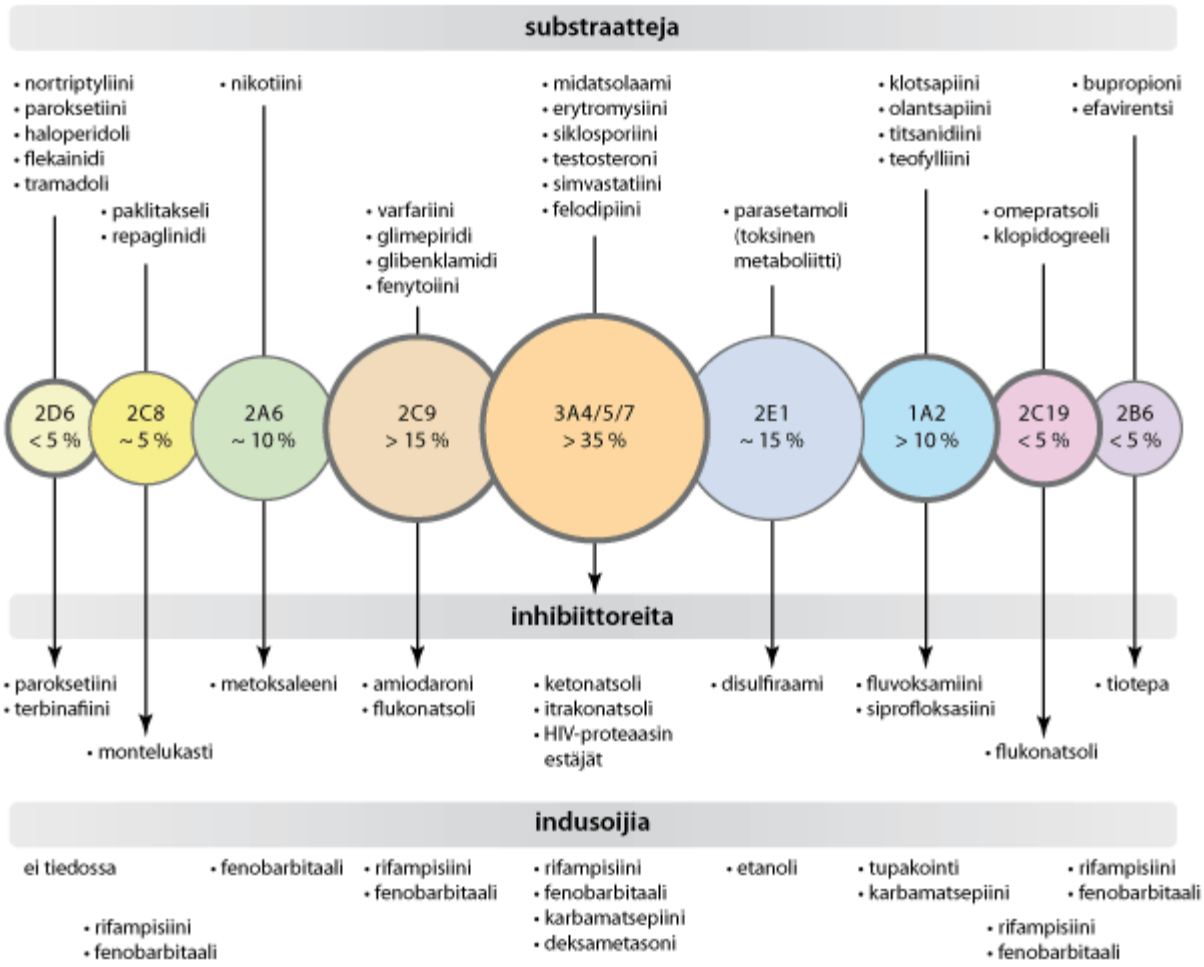
Pelkonen ja Raunio, Duodecim 1998

Tärkeimmät sytokromi P450-entsyymit, niiden kohteet ja niiden toimintaan vaikuttavat lääkkeet

Lääke, joka metaboloituu kyseisen entsyymin toimesta.

Lääke, joka estää ko. entsyymin toimintaa, ja siten nostaa substraattilääkkeen pitoisuutta elimistössä (vähentämällä sen eliminoitumista).

Lääke aiheuttaa entsyymi-induktion (lisää ko. entsyymin aktiivisuutta), minkä seurauksena se
–nopeuttaa muun samanaikaisesti käytettävän substraattilääkkeen metaboliaa,
–pienentää sen pitoisuutta plasmassa ja
–heikentää sen farmakologisia vaikutuksia.



Kun mikään ei riitä

– miksi siklosporiinipitoisuus ei nouse?

- 20v mies.
  - Harvinainen perinnöllinen aineenvaihduntasairaus.
  - Pd-kanyylin exit site -infektioon pitkä Rimapen-kuuri juuri edeltävästi.

- Kutsu munuaissiirtoon, joka sujui teknisesti ongelmitta, mutta ongelmaksi muodostui, että siklosporiinipitoisuutta ei saatu millään nousemaan.

- Siksi Hyks-hoitojakson aikana 2 rejektiotakin.

- Mikä selittää?

Mighty CYP3A4

- 20v mies. LPI. Pd-kanyylin exit site infektioon pitkä Rimapen-kuuri juuri edeltävästi.
- Kutsu munuaissiirtoon, joka sujui ongelmitta, mutta ongelmaksi muodostui, että siklosporiinipitoisuutta ei saatu nousemaan.
- Siksi Hyks-hoitojakson aikana 2 rejektiotakin.
- Mikä selittää?

- Rifampisiini indusoi voimakkaasti CYP3A4-entsyymiä
  - (ja sen lisäksi muitakin: CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19).
- Rifampisiini pienentää voimakkaasti siklosporiinin pitoisuuksia plasmassa.
- Samanaikainen rifampisiinin käyttö voi pienentää myös monien muiden tärkeiden lääkeaineiden pitoisuuksia:
  - takrolimuusi, metyyliprednisoloni, atsatiopriini, nifedipiini, lerkanidipiini, varfariini, oksikodoni, simvastatiini ym.
- Hyvä yleisperiaate: Jos Rimapen lääkelistalle kilahtaa, niin lääkäri interaktiotietokannalle vilahtaa.
- Jatkohoidossa Tanpereellanääs yritettiin kaikenlaista, greippimehuakin, ja kyllä grafti ja mies lopulta selvisivät.

Mikä nosti Krean, CyA:n ja paineet?

- 55v mies.
  - GN nas, Tx jo 1985, krea 100, CyA lk 80.
  - HA, johon amlodipin 5mg ja bisoprolol 5mg.
  - Nuoruudessa jkl kouristusanamneesi, epilepsian työdiagnoosilla käytössä Neurotol slow.
- Nyt parin viikon ajan päänsärkyä ja RR noussut tasolle 180/100, eikä helpotusta, vaikka on tuplannut verenpainelääkkeensä.
- Nousseina Krea 150 ja CyA 250.
- Whaat?

Omatoimista lääkitysmodifikaatiota…

- 55v mies.
  - GN nas, Tx jo 1985, krea 100, CyA lk 80.
  - HA, johon amlodipin 5mg ja bisoprolol 5mg.
  - Nuoruudessa jkl kouristusanamneesi, epilepsian työdiagnoosilla käytössä Neurotol slow.
- Nyt parin viikon ajan päänsärkyä ja RR noussut tasolle 180/100, eikä helpotusta, vaikka on tuplannut verenpainelääkkensä.
- Nousseina Krea 150 ja CyA 250.
- Whaat?

- Kouristuksia ei vuosikausiin.
- Kertoi jättäneensä karbamatsepiinin pois lääkityksestä muutamia viikkoja aiemmin.
- Karbamatsepiini on voimakas CYP3A4-induktori, ja siklosporiini on saman entsyymin substraatti.
  - Neurotol-lopetuksen myötä entsyymi-induktio poistui ja CyA-eliminaatio hidastui.
- (Karbamatsepiini voi viedä tehoa monilta verenpainelääkkeiltä,
  - mutta tässä tapauksessa ei kuitenkaan RR laskenut Neurotol-lopetuksesta,
  - vaan päinvastoin nousi, siklosporiini- ja munuaisvaikutuksen kautta.)

Mikäs heilutti B-Tacroa?

- 59v rouva.
- ECGN, Tx 10v aiemmin, stabiili graftifunktio, Prograf-Medrol.
- Post-AMI, ef 25%, ICD, Cordarone + Bisoproact.
- THPT; Sinafex 30mg jtp.
- Aiemmin stabiili B-tacro, nyt vaihteli 12-15 ug/l välillä (tavoite 4-7).

Vaihtelevat annokset

- 59v rouva.
- ECGN, Tx 10v aiemmin, stabiili graftifunktio, Prograf-Medrol.
- Post-AMI, ef 25%, ICD, Cordarone + Bisoproact.
- SHPT; Sinafex 30mg jtp.
- Aiemmin stabiili B-tacro, nyt vaihteli 12-15 ug/l välillä (tavoite 4-7).

- Kävikin ilmi, että…
- Sinakalseetin käyttö ei ollut aivan säännöllistä.
  - Tai välillä oli.
- Amiodaroni on voimakas CYP3A4-inhibiittori, ja siten nostaa 3A4-substraatti takrolimuusin pitoisuutta.
- Sinakalseetti voi laskea Tacro-pitoisuutta.
  - Mekanismi epäselvä.
- Eli jos potilas käyttää (osaa) lääkkei(s)tään fiilis- tai kustannuspohjalta, voi aiheutua potentiaalisesti vaarallista vaihtelua hoitoon.

Mitä opimme näistä(kin)?

Lääkeanamneesi:

- Tärkeä/olennainen.
- Vaikea!
- Sekava
- Putoilee pätkittäin.
- Tulee osissa (”Ai nii, syönhän mä vielä sitäkin…”).
- Tärkeä!

Tavallisimpia CNI-yhteisvaikutuksia

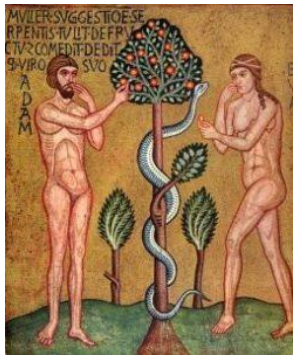
–food, herbal products and drugs that inhibit or increase the expression of glycoprotein P and/or CYP3A4

- Syklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuuksia nostavat mm.
  - greippi kaikissa muodoissaan
  - punaviini (!) (CYP3A4 inhibiittori)
  - makrolidit erytro- ja klaritromysiini
  - keto- ym. konatsolit, metronidatsoli
  - metoklopramidi
  - amiodaroni, Ca-salpaajat diltiatseemi ja verapamiili, sekä nifedipiini - tacro
  - ehkäisyvalmiste etinyyliestradioli – CyA

- Syklosporiinin ja takrolimuusin pitoisuuksia pienentävät mm
  - metyyliprednisoloni - tacro
  - fenytoiini, karbamatsepiini
  - rifampisiini, isoniatsidi
  - mäkikuisma

- CNI nostaa lääkeaineen pitoisuutta
  - statiinit - CyA
  - lerkanidipiini - CyA
  - DOAK: dabigatraani, rivaroksabaani – CyA, edoksabaani - CyA

Piotti ym. J Nephrol 2017



Kielletty hedelmä

- >85 lääkkeellä mahdollinen interaktio greipin kanssa.
  - 43:lla mahdollinen SAE.
- Greippi kaikissa muodoissaan!
  - Freshly squeezed juice, frozen concentrate, whole fruit.
  - Long drink??
  - Estää irreversiibelisti GE-CYP3A4:ä.
- The furanocoumarins.
  - Greipin sisältämä kemikaali, joka vastaa interaktiosta.
- Riittävä annos: 1 greippi tai lasillinen (2dl) greippimehua.
  - Cause clinically relevant increased systemic drug concentration.
- Felodipiini-esimerkki: 200 mL grapefruit-mehkaa 4 h ennen lääkeannosta → maksimaalinen pharmakokineettinen interaktio.
  - 10 h kuluttua vielä 50% vaikutus.
  - 24 h: effect that was 25% of the maximum.

Theile ym. Eur J Pharm Sci 2017

Bailey ym, CMAJ 2013

Muut hetelmät?

- 69v mies, DKD, Tx 10/17. Prograf 1 + 0.5mg, Tacro-pitoisuus 5-7.
- Sitten loka-marraskuussa 2018 hyvin korkeat pitoisuudet ad 28.3, ilman selitystä.
- ”Kovennettu vielä kerran anamneesia takrolimuusiongelman suhteen.
  - Greippiä ei missään muodossa käytä.
  - Ruokavaliossa syksyllä muuttunut lähinnä mandariinien/klementiinien saanti, näitä mennyt ilmeisesti päivittäin.”
- Pubmed-haulla löytyy yksi julkaisu suurien klementiiniannosten (>1kg/pvä!) aiheuttamasta takrolimuusin pitoisuusnoususta.
  - ”Inhibition of CYP3A4 is presumably the underlying reason.”
- Annospienennyksestä huolimatta B-Tacro pysyi korkeana, joten vaihdettiin Advagraf 0.5mg 1x1:
  - ”Edeltävästihän oli hämmästyttävän korkeat Tacro-tasot pienellä Prograf-annoksella, ilman selitystä. Nyt yhtä hämmästyttävästi taso on merkittävästi laskenut ad 7.0.”

Beware: konatsoli-sieniläääkkeet kaikissa muodoissaan

- 50v mies, Tx renis, CyA-MMF, krea 130, stabiili tilanne. FA + Marevan.

- Kefexin-antibioottikuurin jälkeen:
  - Oikeaan nivuseen tullut tarkkarajainen, kirvelevä punoittava ihottumamuutos.
  - Sopii nivussilsaksi. Aloitetaan siihen Daktarin-paikallishoito.

- Viikkoa myöhemmin:
  - Tänään INR 5.7.
  - Todennäköisesti kyse on siitä, että ottanut Daktarin-pulverin käyttöön viikko sitten.
  - Marevanissa nyt taukoa 3 päivää ja sen jälkeen jatkaa Marevania kotiannostuksella. INR-kontrolli ensi viikolla.
  - Lopettaa Daktarinin. Nivusihottumaan Pimafucort 1-2 viikkoa.

- Ketokonatsoli voimakas CYP3A4-inhibiittori ja varfariini (sekä myös siklosporiini!) erittäin altis substraatti.

Ennaltaehkäise ongelmia, jos voit:

- 52v nainen, DKD, Tx renis 4kk sitten, tacro-pohjainen IS.
- Rintalastan takainen, rasitukseen korreloimaton polte → GSK, löydöksenä sieniesofagiitti.
- Sieniesofagiitin hoidoksi aloitetaan Diflucan, neljän viikon kuuri.
- Flukonatsoli nostaa takrolimuusin pitoisuutta, joten takrolimuusin annosta on pienennettävä jo nyt heti hoidon alkaessa, ja jatkossa mahdollisesti vielä lisää, pitoisuusmäärityksien mukaan.
  - CYP 3A4 (ja P-glykoroteiinin) substraatti: takrolimuusi.
  - Ko. entsyymin ja kuljetusproteiinin estäjä: flukonatsoli.

Ja vaikka ei varmuudella olisikaan tulossa interaktiohässäkkää, voi silti olla varuillaan, että voisi tulla

- 40v mies, ADPKD, munuaissiirto 5 v. aiemmin.
- Nyt oikean jalan kynsissä on sieneen sopiva kynsimuutos. Sieniviljely: kasvaa runsaasti Trichophyton rubrum.
- Hoitoaika on 3-4 kk, lääkehoitona käytetään yleensä terbinafiinia.
- Terbinafiini voi suurentaa siklosporiinin puhdistumaa 15 %, mutta tietokanta ei löydä yhteisvaikutuksia terbinafiinin ja Prografin välillä. Nämä lienevät kuitenkin mahdollisia.
  - Terbinafiini on CYP2D6-inhibiittori, mutta takrolimuusin metabolia ei mene sitä reittiä.
- Potilaan kanssa käydyn keskustelun jälkeen päädytään siihen, että aloitetaan Fungorin normaalia puolet pienemmällä annoksella, alentuneen GFR:n vuoksi, eli 125 mg x1.
- Otetaan tiheästi laboratoriokokeita, joista kirjevastauksia:
  - 1 ja 2 vkon kuluttua, ja sitä seuraava varattu 6 vkon päähän. Tacro, krea, tvk, alat, afos, gt.
  - Tarvittaessa otetaan vielä lisää kokeita, mikäli poikkeavia Tacro-pitoisuuksia tai krea-nousua havaitaan.

Kun toinen lääke syö toisen tehon:

- 55v mies. Vaikeahoitoinen HA, vaihe 3 CKD.
- Lähes maksimaalinen siedetty/soveltuva antihypertensiivinen lääkitys käytössä, ja silti epätyydyttävä RR 160-180/90.
  - Emconcor 5mg, Amloratio 5mg x2, Cardace 2.5mg x2, Hydrex Semi 25 mg x1.
- Aloitan kokeeksi Catapresanin (klonidiini) 75 ug x2.
- Ei vastetta, ja seuraavalla käynnillä se lopetettiin.
- Todennäköinen syy puuttuvalle vasteelle: samanaikainen CNS-lääkkeiden (Ketipinor, Triptyl) käyttö.
- ”Trisyklisten antidepressiivien tai alfareseptoreja salpaavien neuroleptien samanaikaisen käytön yhteydessä… klonidiinin verenpainetta alentava vaikutus voi vähentyä tai hävitä kokonaan.”

Antikoagulaation haasteita

- 65v mies, stabiili Tx-jälkitila, usean aivoinfarktin jälkitila, silti toiminnallinen tila ok.
- Flimmerialttius lisää riskiä uusiin aivoinfarkteihin, riskin pienentämiseksi täytyisi aloittaa verenohennuslääkitys.
- Potilas on suostuvainen hoitoon,
  - Marevan-hoitoa pitää hankalana INR-verikoeseurantojen vuoksi,
  - mieluummin haluaisi uuden polven antikoagulantin.
- Xarelto ja Pradaxa ovat vasta-aiheisia Sandimmun-lääkitys huomioiden.
- Eliquis-lääkkeellä ei nykytiedon mukaan ole interaktioita potilaan käyttämien Sandimmunin tai Cellceptin kanssa tämänhetkisissä tietokannoissa.

Minimal change, kortisoni ja Marevan

- ”Aloitetaan Minimal change -relapsin hoito redusoidulla Prednisolon-annoksella 40 mg/vrk.
- Kortisonin ja Marevanin interaktion vuoksi vähennetään hiukan Marevan-annosta.”

prednisoloni - varfariini

Vakavuus

C1 Kliinisesti merkittävä interaktio, joka voidaan selvittää esimerkiksi annosmuutoksilla.

Interaktio on kuvattu tulkinnanvaraisissa tapausselostuksissa ja/tai in vitro -kokeissa.

Yhteisvaikutus

Yhteiskäyttö lisää GI-vuotojen riskiä erityisesti niillä potilailla, joilla on aiemmin ollut ylä-GI-kanavan verenvuotoa. INR-arvojen nousuja on raportoitu yhteiskäyttöön liittyen.

Suositus

Tavanomaista trakempaa INR-arvojen seurantaa suositellaan, mutta INR-arvojen seuranta ei ole yksin riittävä tapa arvioida vuotoriskiä. Seuraa veren hemoglobiinipitoisuutta GI-vuodon varhaisen havaitsemisen takia. Harkitse mahansuojalääkityksen, esim. lansopratsoli tai pantopratsolin käyttöä.

- Mekanismi: The mechanism underlying increased INR levels is unknown.

Nefrologin täytyy joskus vähän valvoa muidenkin suunnitelmia

- 72v monisairas satelliitti-HD-potilas.
- Vaikea verisuoniproteesi-infektio.
  - Viimeisin leikkaus 2010: osittainen proteesin poisto.
  - Jatkohoito: pysyvä/elämänmittainen antibioottisuojahoito, nykyään roksitromysiinillä.
- Alzheimer-dementiaan suunniteltiin aloitettavaksi Donepezil 5 mg 0.5 x1.
- Ongelma on, että interaktiotietokannan mukaan donepetsiili yhdistettynä roksitromysiiniin voi aiheuttaa merkittävää QTc-ajan pitenemistä ja siten olla arytmogeeninen. Siksi tätä yhdistelmää on suositettu välttämään.

Varo/vältä!

atsatiopriini - allopurinoli

Vakavuus

C4 Kliinisesti merkittävä interaktio, joka voidaan selvittää esimerkiksi annosmuutoksilla.

Interaktio on kuvattu kontrolloiduissa, relevanteilla potilasaineistoilla tehdyissä tutkimuksissa.

Yhteisvaikutus

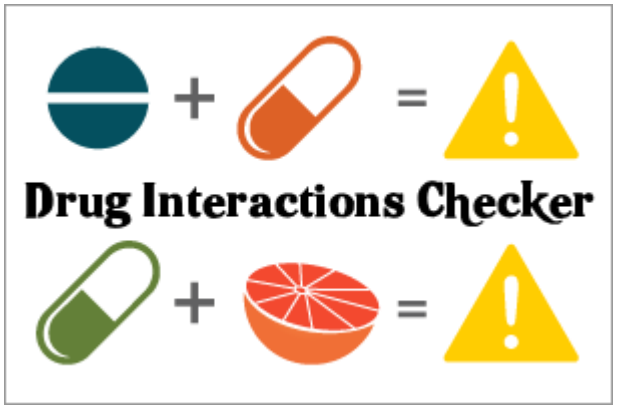
Allopurinoli voi nostaa merkaptopuriinin (atsatiopriinin aktiivisen metaboliitin) plasmapitoisuutta merkittävästi, mikä voi aiheuttaa hengenvaarallisia myelotoksisia haittavaikutuksia. Pienten allopurinoli- ja merkaptopuriinin/atsatiopriininannosten yhteiskäyttö voi kuitenkin olla hyödyllistä tietyillä kroonista suolistotulehdusta sairastavilla potilasryhmillä, joille on kehittynyt hepatotoksisuutta monoterapiassa suuria merkaptopuriini/atsatiopriiniannoksia käytettynä .

Suositus

Atsatiopriinin ja merkaptopuriinin annosta on suositeltavaa pienentää noin 75 %. Tarkka hematologinen seuranta on tärkeää yhteiskäytön aikana.

Nefrologin ”musta lista”
–mieti/tarkista aina, onko interaktioita

- Sienilääkkeet.
- Marevan.
- Rifampisiini, karbamatsepiini.



- Mikä tahansa uusi/uudehko/vieras lääke.
- CNI:
  - Toisen lääkkeen aloitus tai lopetus.
  - Pitoisuusseuranta tihennetysti.