

HIV et Soins Intensifs

Colloque SMIA

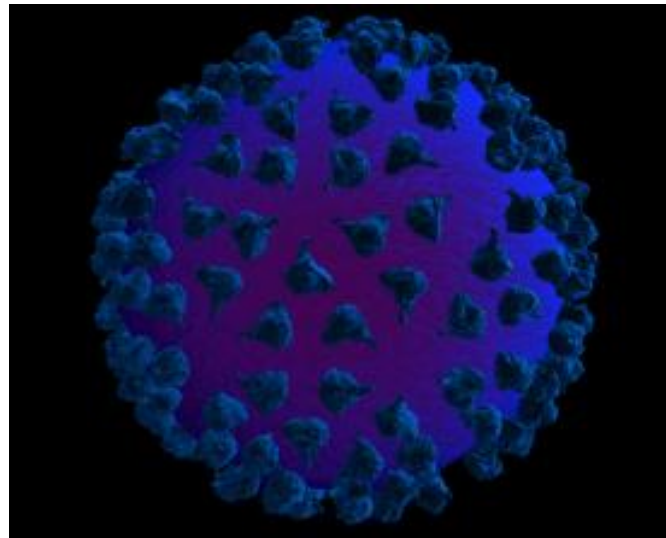
06.09.2007

Dr Pierre Voirol - PHA

HIV et Soins Intensifs: pourquoi ?

Interactions

Effets secondaires



Risques

Suivi du traitement

Patients HIV en soins intensifs: causes

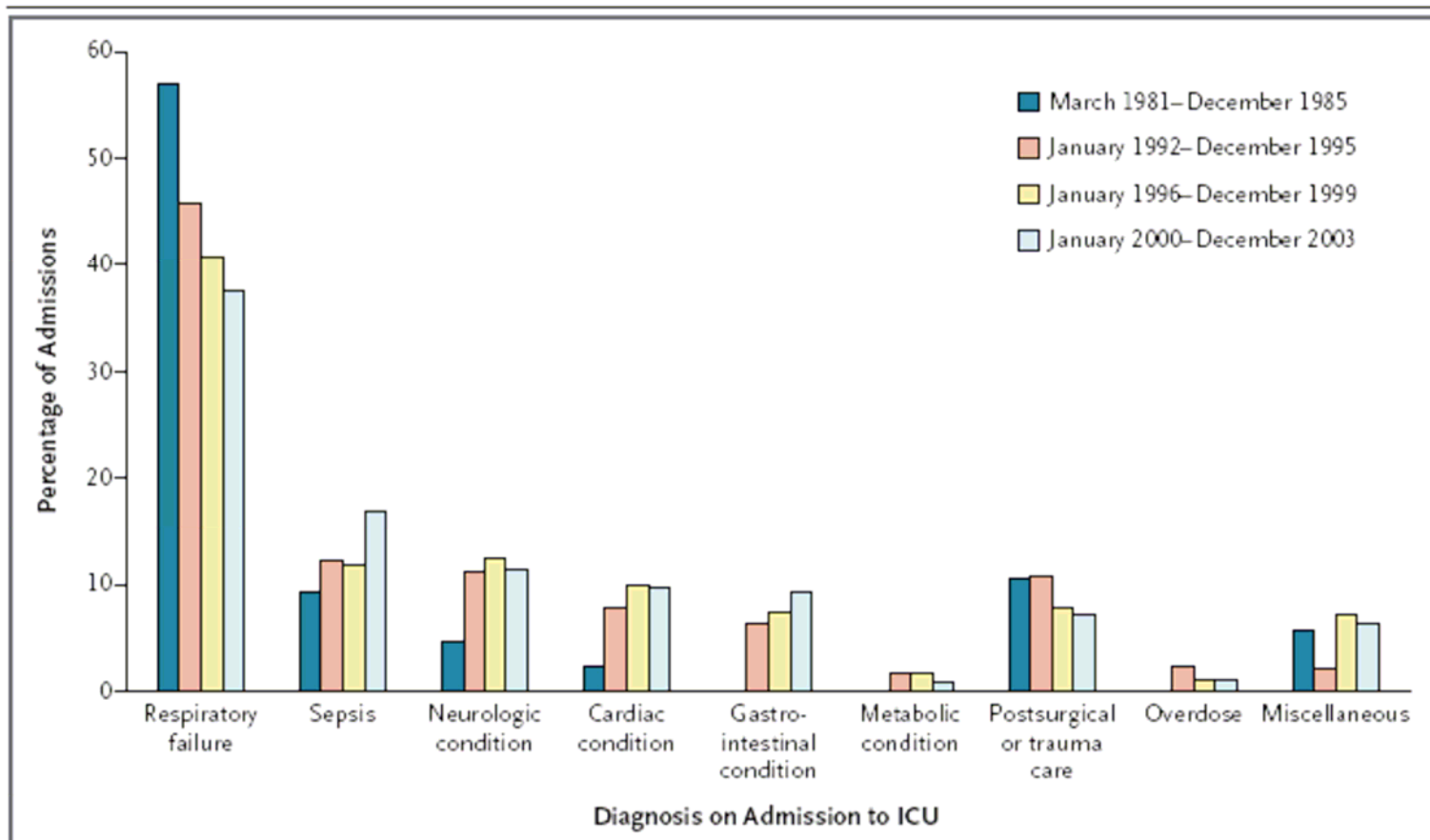


Figure 1. Principal Diagnosis Received by Patients with HIV on Admission to the Medical or Surgical ICU at San Francisco General Hospital between 1981 and 2003.

The principal diagnosis on admission to the ICU is reported for 86 patients from March 1981 to December 1985,⁵ followed by a gap of six years; then for 443 patients (an average of 111 patients per year) from January 1992 to December 1995,⁶ for 354 patients (an average of 88 patients per year) from January 1996 to December 1999,¹ and for 328 patients (an average of 82 patients per year) from January 2000 to December 2003.

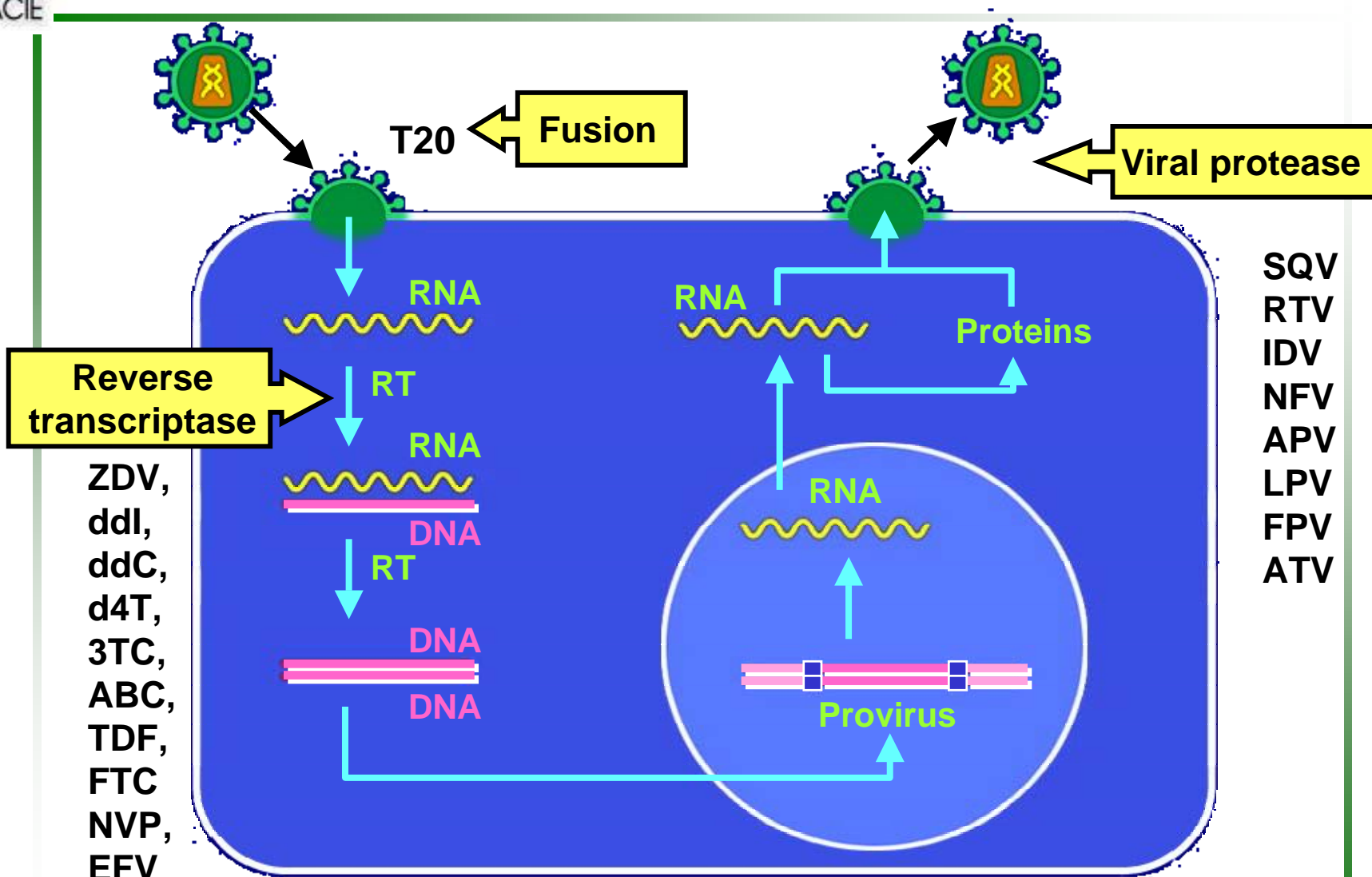
Mme V, 1966

- Hospitalisée le 7.10.2003 au Centre des brûlés en raison d'une nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) touchant 100% BSA
- Névirapine (Viramune) introduit le 23/9/03. Après 3 jours la patiente développe un rush cutané qui s'aggrave rapidement, motivant son hospitalisation au SIC-CB.
- Nombreuses complications, notamment infectiologiques et respiratoires.
- Transférée le 06.01.2004 dans le service de Dermatologie.

Effets secondaires graves

Life-Threatening or Adverse Effect	Principal Antiretroviral Agent
•Systemic hypersensitivity reaction	•Abacavir Test : HLA B5701
•Stevens–Johnson syndrome or toxic epidermal necrosis	•Nevirapine
•Hepatotoxicity	•All antiretroviral agents, especially nevirapine
•Pancreatitis	•Didanosine and stavudine
•Lactic acidosis syndrome, hepatotoxicity, and hepatic steatosis	•NRTIs, especially stavudine, didanosine, and zidovudine
•Nephrotoxicity and acute renal failure	•Indinavir and tenofovir

Cibles antirétrovirales actuelles



P. Voirol
 HIV et Soins Intensifs – 06.09.2007

A venir: inhibiteurs de l'intégrase et de la CCR5

Médicaments antirétroviraux actuels

NRTI

- Abacavir ABC Ziagen
- Didanosine DDI Videx, Videx EC
- Emtricitabine FTC Emtriva
- Lamivudine 3TC 3TC
- Stavudine D4T Zerit
- Zidovudine ZDV Retrovir AZT
- Tenofovir TDF Viread

NNRTI

- Efavirenz EFV Stocrin
- Nevirapine NVP Viramune

Médicaments antirétroviraux actuels

PI

- | | | |
|-----------------------|---------|----------|
| • Atazanavir | ATV | Reyataz |
| • Darunavir | DRV | Prezista |
| • Fosamprenavir | FPV | Telzir |
| • Indinavir | IDV | Crixivan |
| • Lopinavir/Ritonavir | LPV/RTV | Kaletra |
| • Nelfinavir | NFV | Viracept |
| • Ritonavir | RTV | Norvir |
| • Saquinavir | SQV | Invirase |
| • Tipranavir | TPV | Aptivus |

Inhibiteurs de la fusion

- | | | |
|---------------|------|---------------|
| • Enfuvirtide | T-20 | Fuzeon (inj.) |
|---------------|------|---------------|

Associations disponibles

- Combivir® (lamivudine et zidovudine)
- Trizivir® (lamivudine, zidovudine et abacavir)
- Kaletra® (lopinavir et ritonavir)
- Kivexa® (abacavir et lamivudine)
- Truvada® (emtricitabine et tenofovir)

Première ligne de traitement au CHUV

2004



AZT/3TC + EFV

Combivir BID
+ Stocrin QD

2005



TDF + 3TC + EFV

Viread + 3TC + Stocrin QD

2006-07

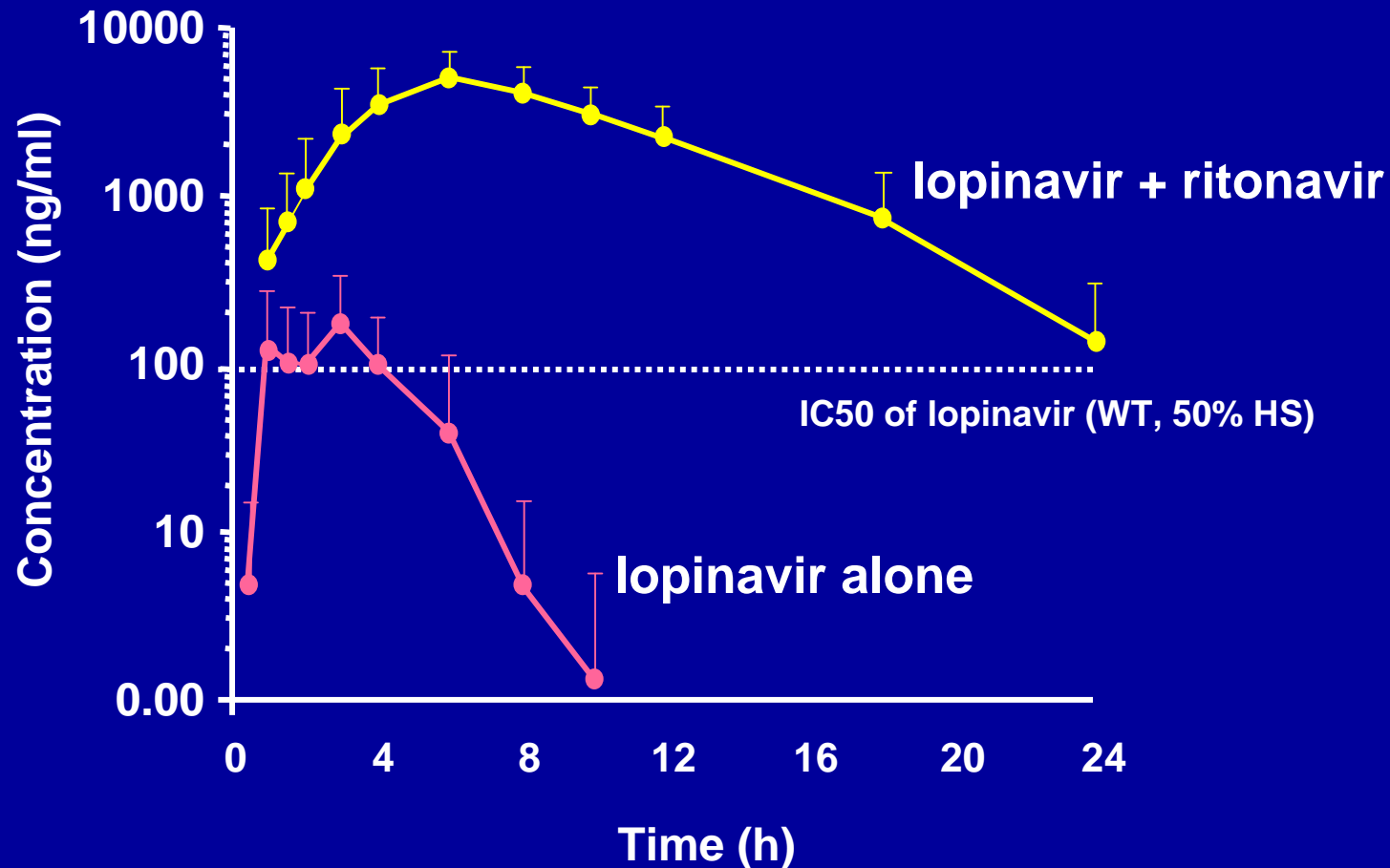


TDF/FTC + EFV

Truvada + Stocrin QD

Alternative: Combivir + Kaletra

Lopinavir levels in healthy human volunteers



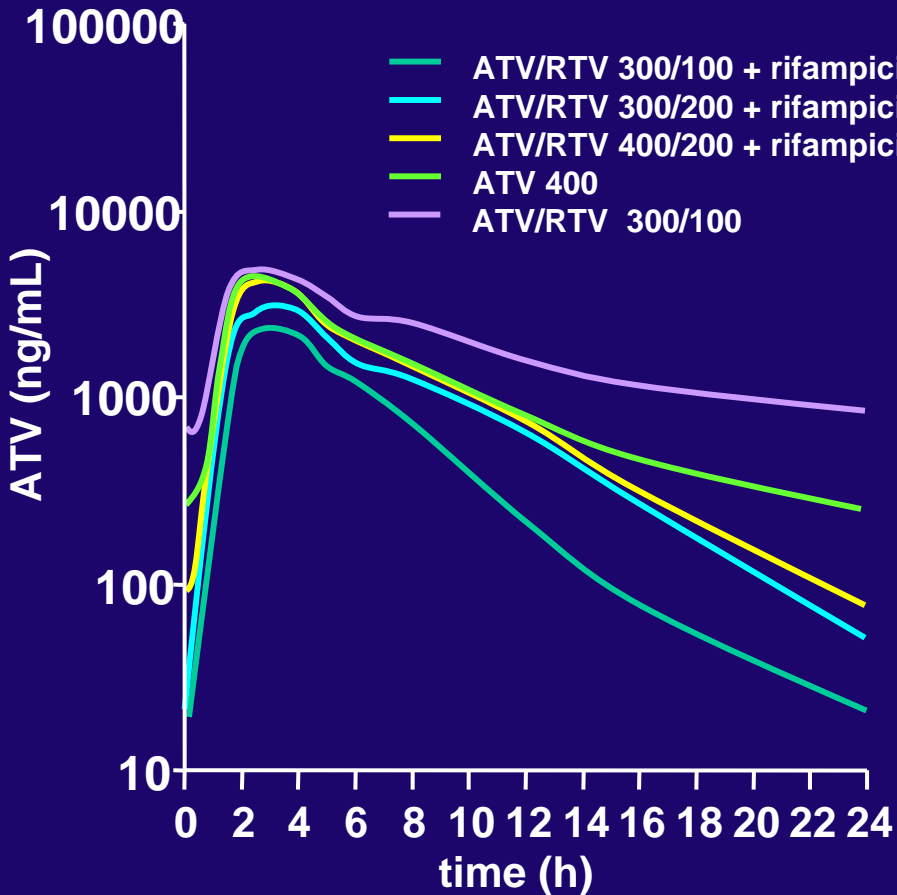
Mean \pm SD plasma lopinavir levels in healthy human volunteers following administration of a single 400-mg dose. **Pink line**, lopinavir dosed singly; **yellow line**, lopinavir dosed with 50 mg of ritonavir; dotted line, IC50 of lopinavir against wild type (WT) HIV *in vitro*.

Anti-Retroviral Therapy (ART) : L'ABC DES INTERACTIONS

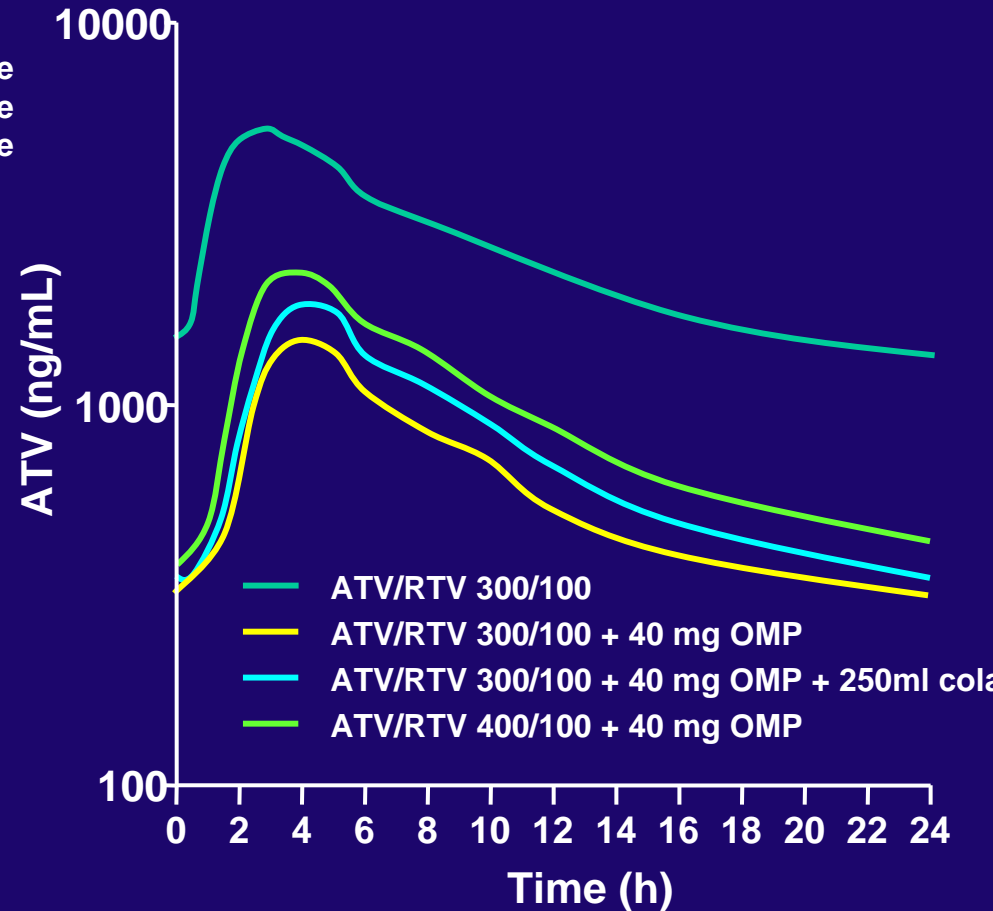
- **Métabolisation par le CYP2B6-3A4 avec effet inducteur +/- inhibiteur !**
 - Efavirenz, Nevirapine (= classe des NNRTI)
- **Métabolisation par le CYP3A4 avec effet inhibiteur !**
 - Saquinavir, Nelfinavir, Atazanavir, Amprenavir, Indinavir, Lopinavir, Tipranavir, Darunavir, Ritonavir (= classe des PI)
- **Classe des NRTI:** non-métabolisés par le CYP
- **Influence importante du pH ou de la nourriture**
 - Didanosine, Nelfinavir, Atazanavir

Interactions avec l'Atazanavir (Reyataz)

Rifampicine



Omeprazole



Quelques interactions relevantes en Soins Intensifs

Médicament SI	Anti-rétroviral	Mécanisme	Alternative
Midazolam / triazolam	PI, NNRTI (Stocrin)	Inhibition CYP3A4 : risque de surdosage de MDZ	Lorazepam (Temesta) ou utilisation avec prudence
Methadone	PI, NNRTI, NRTI	Induction: augmentation de la dose de MTD parfois nécessaire	
IPP ou anti-H2	Atazanavir	Baisse des concentration d'ATV	
Imunosuppresseurs	PI, NNRTI, NRTI	Variations des taux d'immunosuppr.	

Poursuite de la HAART en Soins Intensifs ?

Table 1. Potential problems and benefits associated with administration of antiretroviral therapy in the intensive care unit

Potential Problems

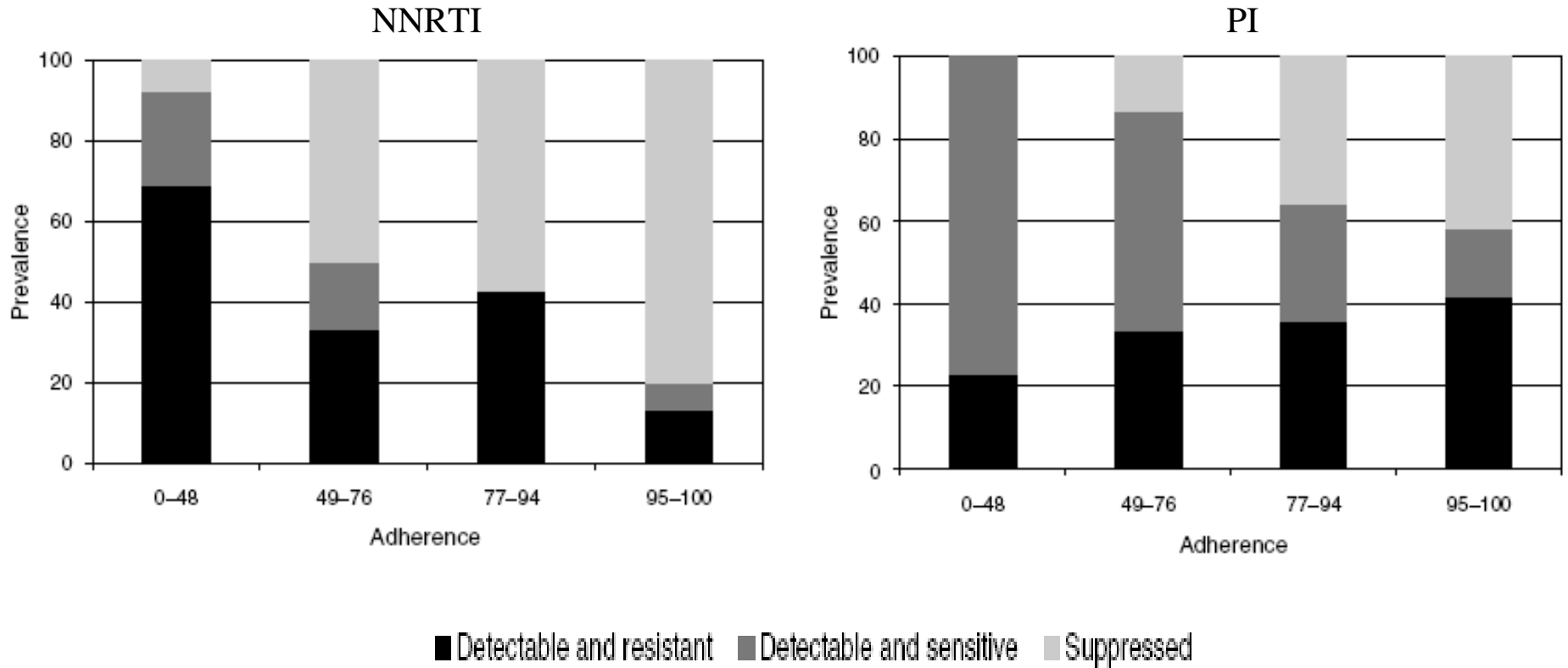
- Limited availability of intravenous or liquid medications
- Erratic gastrointestinal absorption leading to subtherapeutic drug levels
- Potential human immunodeficiency virus resistance
- Possibility of immune reconstitution inflammatory syndrome
- Possible noncompliance after discharge
- Multiple drug interactions, side effects, and overlapping toxicities

Potential Benefits

- Immune reconstitution may improve prognosis
- Beneficial effects of viral suppression during acute illness
- Decreased risk for subsequent opportunistic infections

HIV

Prevalence of viral suppression and drug resistance by adherence and drug regimen



Adaptation posologique

- **Insuffisance rénale:**

NRTI sauf abacavir (Ziagen)

- **Insuffisance hépatique:**

Atazanavir, fosamprenavir, indinavir, ...
et quelques inconnues

Suivi du traitement

TDM :

- Disponible pour les PI et les NNRTI
mais pas pour les NRTI
- Délai de réponse long

 N'a pas sa place en Soins Intensifs

Administration des médicaments

Problèmes en Soins Intensifs

- **Voie orale** pour tous les anti-HIV sauf T-20 et AZT
- Différence de **biodisponibilité** entre la forme solide et la forme liquide pour certains médicaments (ex. Stocrin, Emtriva)

Formes liquides:

- Attention aux compatibilités
 - Videx ssp contient de l'Alucol
 - Norvir sir ne doit pas être mélangé à l'eau
- Attention à la composition:
 - Agenerase ssp. contient du propylène-glycol
 - Kaletra sir. et Norvir sir. contiennent de l'alcool

Sources d'information

Infectiologues (médecine 2)

Pharmacien (de garde)

Sites Internet:

www.hiv-druginteractions.org/

www.guidetherapeutiquevih.com

Tableau sur les médicaments HIV

Effets Indésirables principaux




Conservation et remarques

Spécialité DCI

Posologie adultes habituelle et prise

Interactions principales

INHIBITEURS NUCLEOSIDIQUES ET NUCLEOTIDIQUE DE LA TRANSCRIPTASE INVERSE (nRTI + ntRTI)

Spécialités & DCI	Posologie habituelle et prise	Effets indésirables majeurs	Interactions principales	Conservation et remarques
3TC (LAMIVUDINE) (3TC) cpr 150 mg cpr 300 mg  sol buvable 10 mg/ml (240 ml)	P Adultes et enfants dès 12 ans : 150 mg (1 cpr ou 15 ml) 2x/j ou 300 mg (= 1 cpr) 1x/j ; Enfants < 12 ans : (pour < 1 mois : non Swissmedic, mais OFSP) 4 mg/kg (0.4 ml/kg) 2x/j (max 300 mg/j). R IR : <u>Cl = 30-49 ml/min</u> : 150 mg 1x/j, <u>Cl = 15-29 ml/min</u> : 100 mg 1x/j, <u>Cl = 5-14 ml/min</u> : 50 mg 1x/j, <u>Cl < 5 ml/min</u> : 25 mg 1x/j ; Pas d'influence des repas.	Céphalées, nausées, fatigue, rares acidoses lactiques, rares pancréatites.	<ul style="list-style-type: none"> Rassurer le patient sur l'interaction non lénée dans la notice d'emballage avec le <u>Bactrim</u>. 	Cpr : conservation à T° amb. Sol : conservation 1 mois à T° amb. après ouverture. Diabétiques : 15 ml sol = 3 g sucre. En cas de difficulté de déglutition ou pour l'administration par sonde ? forme liquide.
EMTRIVA (EMTRICITABINE) (FTC)  caps 200 mg sol buv 10 mg/ml (170 ml) (dès automne 06)	P Adultes et enfants ≥ 33 kg : caps : 200 mg (1 caps) 1x/j ou sol. buv. : 240 mg (24 ml) 1x/j ; Enfants dès 2 ans et < 33 kg : sol. buv. : 6 mg/kg (0.6 ml/kg) 1x/j jusqu'à max. 240 mg (24 ml) 1x/j ; Enfants < 2 ans : absence de données. R IR : <u>Cl = 30-49 ml/min</u> : 1 caps à 200 mg q48h ou sol. buv. 120 mg (12 ml) q24h ; <u>Cl = 15-29 ml/min</u> : 1 caps à 200 mg q72h ou sol. buv. 80 mg (8 ml) q24h ; <u>Cl < 15 ml/min</u> : 1 caps à 200 mg q96h ou sol. buv. 60 mg (6 ml) q24h ; IH : prudence ; pas d'influence des repas.	<u>Myélosuppression</u> (anémie, neutropénie), <u>redistribution des graisses</u> , <u>↑ cholestérol et TG</u> , nausées, vomissements, diarrhées, céphalées, ↑ CK ⇒ faiblesse, douleur musculaire, ↑ glucose, rares pancréatites , rares acidoses lactiques , exanthème, prurit, urticaire, coloration de la peau (mains + pieds), fatigue, vertiges, troubles du sommeil.	<ul style="list-style-type: none"> Prudence avec d'autres médicaments excrétés par sécrétion tubulaire active. 	Caps : conservation à T° amb. Sol : conservation au frigo ; après ouverture, max. 28 jours à T° amb (maximum 25°C). Les caps. peuvent être évt. ouvertes. (Colorant + agent conservateur de sol. buv. peuvent être allergisants)
RETROVIR AZT (ZIDOVUDINE) (ZDV) (AZT)  caps 250 mg cpr 300 mg sirop 10 mg/ml (200 ml) ampoule 200 mg/20 ml	P Adultes et enfants dès 12 ans : oral : 250 mg (1 caps ou 25 ml) ou 300 mg (1 cpr ou 30 ml) 2x/j ou i.v. : 1-2 mg/kg q4h (corresp. 1.5-3 mg/kg q4h per os) ; Enfants dès 3 mois et < 12 ans : oral : 360 mg/m ² (480 mg/m ² si troubles neurologiques) en 3-4 doses (max 200 mg q6h) ou i.v. : 80-160 mg/m ² q6h (120 mg/m ² i.v. = 180 mg/m ² per os) ; Enfants < 3 mois : > 28 sem. : 2 mg/kg q6h ou i.v. : 1.5 mg/kg iv q6h ; Prématurés < 34 semaines : > 28 sem. : 2 mg/kg per os (ou 1.5 mg/kg iv) q12h ptd 14 jours, puis q8h, < 28 sem. : 2 mg/kg per os (ou 1.5 mg/kg iv) q12h ptd 28 jours, puis q8h. R IR sévère : 300-400 mg/j en 2-3 prises (iv : 1 mg/kg 3-4 x/j), dialyse : 100 mg q6-8h, IH : prudence ; Pas d'influence des repas.	<u>Myélosuppression</u> (anémie, neutropénie, leucopénie), nausées, vomissements, anorexie, céphalées, fatigue, vertiges, myalgies, troubles du sommeil, rares acidoses lactiques.	<ul style="list-style-type: none"> Extrême prudence avec tous les médicaments myélotoxiques. Prudence avec les médicaments modifiant le métabolisme de la zidovudine par inhibition compétitive de la glucuro-conjugaison ou par inhibition de la clairance rénale (acide acétylsalicylique, codéine, morphine, méthadone, indométacine, probénécide, ...). Stavudine, ribavirine = antagonisent l'activité de la zidovudine ⇒ éviter de les associer à la zidovudine. 	Conservation à T° amb., abri de la lumière Forme iv : diluer dans G5%, concentration finale de 2-4 mg/ml. A perfuser en 1h (30 min. chez nouveau-nés). Ne pas mélanger le sirop avec de la nourriture ou d'autres médicaments en cas de difficulté de déglutition ou pour l'administration par sonde, utiliser la forme liquide.

Take home (ward) message

Poursuite du traitement

Attention aux interactions et incompatibilités

Attention aux effets secondaires