

Inibitori dell'Integrasi

Dott.ssa Serena Marinello

Prof. Enzo Rause

Direttore Malattie Infettive e del Dip.

Medicina Clinica 1°, Venezia

Univ. Padova

Inibitori dell'Integrasi

- Farmaci disponibili
- Attività
- Spettro
- Efficacia
- Resistenze
- Farmacocinetica, Distribuzione, Eliminazione
- Interazioni farmacologiche

Farmaci disponibili

Le caratteristiche di una terapia efficace richiede farmaci che siano

- potenti,
- con il minor numero di effetti collaterali e
- sostenibile economicamente.

Farmaci disponibili

- raltegravir (Isentress),
- seguito da elvitegravir (Stribild) e
- ultimo di questa classe dolutegravir (Tivicacy).

Farmaci disponibili

- Raltegravir è stato approvato nel 2009 per il trattamento di pazienti con infezione da HIV-
"experienced".
- Successivamente è stato approvato elvitegravir per il trattamento dei pazienti naive. Questo è avvenuto nel 2012 come parte di un trattamento combinato con tenofovir, emtricitabina e elvitegravir e combicistat in un'unica compressa.
- Combicistat è un inibitore del citocromo P450 che è la prima via di eliminazione metabolica di numerosi farmaci, compreso elvitegravir e

Dalle Linee Guida

- Regime NNRT based: EFV/TDF/FTC (3TC)

- PI based: ATV/r plus TDF/FTC

DRV/r plus TDF/FTC

- INSTI-Based: DTG plus ABC/3TC

DTG plus TDF/FTC

EVG/cobi/TDF/FTC for patients with pre-ART CrCl
>70 mL/min

RAL plus TDF/FTC

Attività

L'integrasi di HIV è uno dei 3 enzimi che sono codificati dal virus (trascrittasi inversa, proteasi e integrasi) che sono essenziali per la replicazione virale.

Attività

Ciclo replicativo di HIV

LINOCITI T
HELPER, Mø, DC
(cellule CD4+)

1. Legame

2. Fusione

3. Uncoating

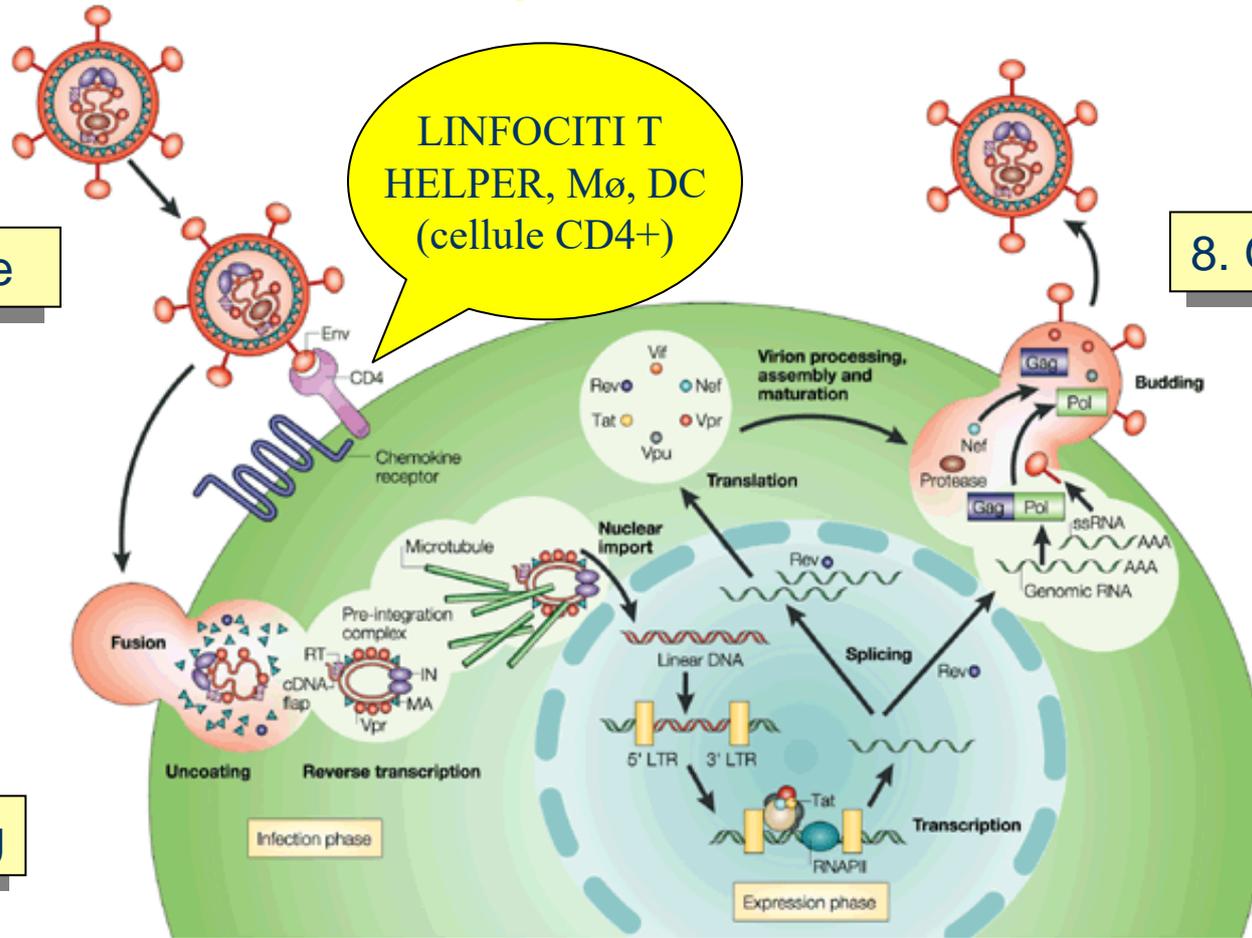
4. RT

5. Trasporto nucleare e
integrazione

6. Trascrizione

7. Sintesi

8. Gemmazione



Attività

ADESIONE : per poter penetrare nella cellula l'HIV deve prima di tutto legarsi ad essa; il virus si può legare a cellule che abbiano sulla loro superficie uno specifico recettore, denominato CD4, al quale aderisce tramite una specifica porzione dell'envelope, costituita da due glicoproteine: la *gp120*, più esterna e la *gp41*, situata più internamente. Il primo legame avviene quindi tra la *gp120* e il recettore CD4; è necessario però anche un secondo legame, che avviene tra la *gp120* ed un corecettore presente sulla superficie della cellula (il principale CCR5).

FUSIONE : una volta avvenuto anche questo secondo legame col corecettore, la *gp120* subisce una variazione della propria struttura e una modifica della posizione, permettendo così l'esposizione della *gp41* la quale, interagendo con la membrana cellulare, induce la fusione dell'involucro virale con il doppio strato fosfolipidico della membrana citoplasmatica.

Attività

UNCOATING: una volta penetrato nella cellula il core perde il proprio rivestimento proteico in un processo chiamato uncoating (svestimento); in questo modo si libera la parte centrale del virus che contiene il genoma ad RNA e gli enzimi virali.

TRASCRIZIONE INVERSA: la fase di retrotrascrizione avviene ad opera dell'enzima trascrittasi inversa (RT) e consiste nella sintesi di una prima catena di DNA complementare ad una delle due catene di RNA virale. La seconda elica di DNA viene trascritta sullo stampo di DNA neoprodotto soltanto dopo l'azione della porzione RNAsica dell'RT: la RNasiH, che scinde parzialmente lo stampo originale di RNA. Al termine della retrotrascrizione, il genoma virale è costituito da una duplice catena di DNA lineare, replica dell'originale genoma ad RNA, associata probabilmente alla proteina di matrice, alla proteina Vpr e all'integrasi: questo complesso ribonucleoproteico prende il nome di complesso di preintegrazione.

Attività

TRASPORTO E INTEGRAZIONE: il complesso migra dal citoplasma al nucleo dove il DNA virale viene integrato nel genoma della cellula ospite ad opera dell'enzima integrasi. In seguito il provirus può rimanere confinato per un periodo molto lungo : infezione latente.

TRASCRIZIONE: il DNA integrato, una volta attivato, utilizza le strutture ed i sistemi enzimatici di derivazione cellulare per la trascrizione dell'RNA messaggero e la produzione di proteine strutturali e nuove catene di RNA che andranno a costituire il genoma delle nuove particelle virali.

SINTESI: i componenti virali neosintetizzati vengono trasportati verso la superficie della cellula ospite dove vengono assemblati. Subito dopo la loro “costruzione”, le proteine virali non sono ancora in grado di funzionare adeguatamente; è necessario l'intervento di un altro enzima, la Proteasi, il quale agisce modificando la struttura delle proteine in modo da renderli completamente funzionanti.

GEMMAZIONE: le proteine virali rivestite della membrana cellulare (“coating”) possono essere rilasciate attraverso una lenta gemmazione che non comporta il danneggiamento della cellula ospite.

Attività

L'Integrazione:

l'enzima integrasi si combina con il DNA virale e altri cofattori cellulari per formare il complesso di prointegrazione (PIC).

L'enzima integrasi rimuove quindi un nucleotide da ogni coda 3' del DNA esponendo i gruppi idrossilici reattivi.

A questo punto PIC entra nel nucleo della cellula ospite dove si lega al DNA cellulare.

L'integrasi taglia ogni strand del DNA della cellula ospite esponendo il termine 5' (gruppo fosfato) rendendo quindi possibile il legame covalente della cellula ospite e di quello virale. Sono quindi gli enzimi della cellula ospite che riparano i gaps tra il DNA virale e quello proprio.

Raltegravir, elvitegravir e dolutegravir hanno come target lo step di transfer del filamento nella fase di integrazione di DNA virale.

Questi farmaci quindi terminano la fase di integrazione della replicazione di HIV.

Spettro

Raltegravir, elvitegravir e dolutegravir sono attivi nei confronti di un ampio gruppo di ceppi di HIV sia wild type che drug resistant.

Sia HIV-1 clades A, B, C, D, E, F, G ,
dolutegravir anche sul gruppo O
che HIV2.

Sia nei confronti dei gruppi che utilizzano il recettore CCR5 che quelli che utilizzano CXCR4 (il tropismo di HIV non ha effetto sull'attività degli inibitori dell'integrasi).

In vitro, inoltre non vi è evidenza di antagonismo tra gli inibitori di integrasi e le altre classi di antivirali.

Efficacia

Raltegravir

- STARTMRK: Studio su pazienti naive ha dimostrato che ART contenenti raltegravir non è inferiore (ed in alcuni casi è superiore) alle ART contenenti Efavirenz, nell'obiettivo di ottenere una soppressione virale.
- BENCKMRK I e II: validità della molecola versus placebo in presenza di OBT.
- STUDI DI SWITCH: da Enfuvirtide (Fuzeon) a Raltegravir (Isentress)EASIER – ANRS 138 [da enfuvirtide a raltegravir] (De Castro N abs 572): studio francese su 170 pazienti fortemente pretrattati con viremia < 400 cp/mL ‘formalmente conclude’:”dopo 6 mesi di switch da enfuvirtide a raltegravir, nessun vantaggio virologico e nella conta dei CD4”.

Efficacia

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabina/Tenofovir

- L'associazione non è inferiore alla combinazione di regimi contenenti tenofovir-emtricitabine + boosted atazanavir o efavirenz. SUDY 102-103
- Questo è stato dimostrato anche in pazienti con cariche virali al base line elevate
- Studi di switch: STRATEGY PI 0115- STRATEGY NNRTI 0121, Study 123 RAL-
- Study 118 in pazienti con IRC.

Efficacia

L'efficacia di dolutegravir su pazienti naive è basata su due studi randomizzati, internazionali, in doppio cieco, SPRING-2 e SINGLE (96 settimane) e su uno studio a 48 settimane FLAMINGO.

- SPRING-2 822 pazienti adulti hanno ricevuto almeno una dose di dolutegravir 50 mg 1v/die o di raltegravir 400 mg 2v/die con ABC/3TC o TDF/FTC (11% coinfezioni 2% CDC C). non inferiore.
- SINGLE: 833 soggetti dolutegravir 50 mg 1v/die + ABC/3TC o EFV/TDF/FTC. (7% coinfezioni 4% CDC C). → superiore alla 48 settimana.
- FLAMINGO: 484 adulti naive dolutegravir 1v/die o darunavir/ritonavir + ABC/3TC o TDF/FTC (10% coinfezioni, 3% CDC C) → soppressione virologica superiore a 48 settimane.

Resistenze

E' relativamente frequente la comparsa di resistenze nei pazienti che falliscono con un regime contenente un inibitore dell'integrasi e sono associate a mutazioni nel gene che codifica l'enzima dell'integrasi

(Integrase inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. Powderly WG, J Antimicrob Chemother. 2010;65(12):2485.).

La barriera genetica dei farmaci sin'ora disponibili, appartenenti a questa categoria, è relativamente bassa e c'è una discreta cross-resistenza tra raltegravir e elvitegravir che ne preclude pertanto l'utilizzo sequenziale

(HIV-1 integrase inhibitor resistance and its clinical implications. Blanco JL, Varghese V, Rhee SY, Gatell JM, Shafer RW. J Infect Dis. 2011 May;203(9):1204-14.). (Broad phenotypic cross-resistance to elvitegravir in HIV-infected patients failing on raltegravir-containing regimens. Garrido C, Villacian J, Zahonero N, Pattery T, Garcia F, Gutierrez F, Caballero E, Van Houtte M, Soriano V, de Mendoza C, SINRES Group. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(6):2873.)

Resistenze

Le principali mutazioni per raltegravir sono (Y143H/R, Q148H/K/R, e N155H) e conferiscono tutte una significativa riduzione della sensibilità tranne (Y143H).

Le principali mutazioni che conferiscono resistenza a elvitegravir sono T66I, E92Q, Q148R, e N155H, tra queste Q148R, e N155H conferiscono resistenza anche a raltegravir confermando la cross-resistenza.

Resistenze

Dolutegravir, invece possiede una barriera genetica più elevata e mantiene attività nei confronti dei virus che hanno queste mutazioni.

Negli studi SPRING-2, SINGLE e FLAMINGO non è stato osservato alcun caso di resistenza emergente con il trattamento né agli inibitori dell'integrasi né alla classe degli NRTI (nello studio FLAMINGO nemmeno nel braccio di confronto).

Resistenze

Pazienti con precedente fallimento terapeutico ma non esposti alla classe degli inibitori dell'intergasi

Studio SAILING: 719 adulti dolutegravir 1v/die o raltegravir 2v/die (background scelto dallo sperimentatore con almeno un farmaco completamente attivo) (16% coinfezioni 46% CDC C) tutti avevano resistenza ad almeno 2 classi e 49% a 3 classi.

Alla 48 settimana soppressione virologica nel braccio dolutegravir statisticamente superiore ($p < 0,003$). un numero minore rispetto a raltegravir e statisticamente significativo ha fallito la terapia in presenza di resistenza emergente all'intergasi .

Resistenze

Pazienti con precedente fallimento terapeutico comprendente un inibitore dell'integrasi:

Studio VIKING-3: Dolutegravir 2v/die per 7 giorni con ottimizzazione della terapia di base dall'8 giorno. 183 pazienti (20% coinfezioni mediana CD4+ 140/cells 56% CDC C).

la risposta era associata al tipo di mutazione (Q148/K/R + o – mutazioni secondarie).

Resistenze

VIKING-4 dolutegravir /placebo ad 8 giorni superiore

Farmacocinetica

Raltegravir: ISENTRESS

- C max viene raggiunta in circa 1 ora.
- Le concentrazioni di steady state vengono raggiunte in 2 giorni.
- La biodisponibilità è di circa 32% e circa 83 % di raltegravir è legato alle proteine plasmatiche
- L'emivita del farmaco è bifasica, la prima parte del farmaco declina in circa 1 ora, la fase terminale in 7-12 ore.
- Il dosaggio ottimale è di 400 mg 2v/die.
- La somministrazione con cibi grassi riduce l'assorbimento, ma aumenta la AUC del 20%, tuttavia queste osservazioni non sembrano avere rilevanza clinica.

Farmacocinetica

Elvitegravir: STRIBILD 150 mg di elvitegravir, 150 mg di cobicistat, 200 mg di emtricitabina e 245 mg di tenofovir disoproxil

- Elvitegravir non raggiunge concentrazioni terapeutiche se non viene somministrato con un booster.
- Con cobicistat elvitegravir raggiunge concentrazioni terapeutiche in circa 4 ore, l'emivita è di circa 12,9 ore e consente la somministrazione 1v/die.
- Se assunto con il cibo l'esposizione aumenta dell'87% e pertanto il farmaco va assunto a stomaco pieno.
- Da sottolineare che cobicistat inibisce la secrezione tubulare di creatinina e quindi determina un piccolo aumento della concentrazione di creatinina sierica. Tuttavia questo non riflette un contemporanea riduzione del filtrato glomerulare.
- Da notare però che la combinazione contiene tenofovir che può determinare un danno renale. Quindi una variazione nei livelli di creatinina dopo l'assunzione del regime ART deve essere monitorato con prudenza.

Farmacocinetica

Dolutegravir TIVICAY

- rapidamente assorbito con T_{max} 2-3 ore dopo la dose.
- I cibi grassi aumentano la AUC di dolutegravir e la C_{max} con un prolungamento del T_{max} sino a 5 ore .
- Questo può essere clinicamente rilevante in particolare se i pazienti presentano resistenze agli inibitori dell'integrasi ed è quindi raccomandato che assumano il farmaco con il cibo.
- Emivita di 14 ore.

Distribuzione

Raltegravir ottiene buone concentrazioni nel liquor e a livello genitale.

(Raltegravir cerebrospinal fluid concentrations in HIV-1 infection. Yilmaz A, Gisslén M, Spudich S, Lee E, Jayewardene A, Aweeka F, Price RW PLoS One. 2009;4(9):e6877.) (High concentration of raltegravir in semen of HIV-infected men: results from a substudy of the EASIER-ANRS 138 trial. Barau C, Delaugerre C, Braun J, de Castro N, Furlan V, Charreau I, Gérard L, Lascoux-Combe C, Molina JM, Taburet AM Antimicrob Agents Chemother. 2010;54(2):937.)

Non sono noti dati sulla distribuzione di elvitegravir.

Dolutegravir è altamente legato alle proteine plasmatiche (>99%).

Raggiunge il liquor sopra al valore di IC50. Raggiunge il liquido seminale nel 7%.

Eliminazione del farmaco

Raltegravir: eliminato prevalentemente per via epatica-

Elvitegravir viene eliminato per via epatica CYP3A e glucuronidazione

Dolutegravir è metabolizzato per glucuronidazione mediante UGT1A1 e CYP3A in maniera minoritaria. Eliminazione renale <1%

Interazioni

Raltegravir:

Eliminato per via epatica tramite l'isoenzima uridine difosfato glucuroniltransferasi (UGT 1A1). Questa molecola è tuttavia abbastanza scevra da interazioni farmacologiche.

Le molecole che sono induttrici di UGT 1A1 riducono la concentrazione sierica di raltegravir.

In particolare Rifampicina riduce la concentrazione sino al 68% e in questo caso raltegravir deve essere potenziato sino ad 800 mg 2v/die.

Altri induttori sono fenitoina e fenobarbital ma non al punto da dover apportare modifiche posologiche.

Induttori più blandi non sembrano avere un impatto significativo (erba di S. Giovanni, Rifabutina Efavirenz, Nevirapina)

Raltegravir non ha particolare effetto sul citocromo P450. Midazolam non ha particolari interazioni

Il trasporto mediato dalla glicoproteina P non subisce particolari variazioni e pertanto non vi sono effetti sulla farmacocinetica di metadone, farmaci oppioidi, statine, azolici, PPI contraccettivi orali, terapia per la disfunzione erettile.

Omeprazolo aumenta la concentrazione di raltegravir ma non al punto da doverne richiedere modifiche. ANTIACIDI

Interazioni

Elvitegravir:

questa molecola invece viene principalmente eliminata dal citocromo p450, pertanto tutte le molecole che inducono o inibiscono questo citocromo (CYP3A4 in particolare) hanno interazioni con elvitegravir.

E' quindi fondamentale valutare la storia farmacologica del paziente prima di prescrivere elvitegravir.

Dolutegravir non inibisce gli enzimi citocromo P450.

Insufficienza renale/epatica

Né raltegravir né elvitegravir e daolutgravir richiedono una modifica posologica nei pazienti con insufficienza epatica moderata (Child-Pugh Class A and B).

Raltegravir non deve essere modificato nei pazienti con insufficienza renale nemmeno se severa.

Dolutegravir non deve essere modificato nell'insuff. Renale, nei soggetti con grave insuff renale, per un meccanismo non noto la concentrazione del farmaco è ridotta del 40%.

Elvitegravir (in particolar modo per la combinazione con tenofovir) non va somministrato ai pazienti con clearance della creatinina <70 mL/minuto. Elvitegravir/combicistat non richiede modifiche in presenza di insufficienza renale.

Conclusioni

- Raltegravir, elvitegravir e darunavir sono attivi sia nei confronti di HIV1 che HIV2. Dolutegravir anche nel clades O di HIV1
- Elvitegravir è disponibile come una compressa disponibile in co formulazione. Approvato per i pazienti naive, l'utilizzo nei pazienti experineced è in corso di revisione. Dolutegravir è stato approvato negli USA come coformulazione (Triumeq), con ABC/3TC.
- Raltegravir è rapidamente assorbito con una biodisponibilità di circa il 32%; le concentrazioni efficaci vengono raggiunte in 2 giorni.
- Elvitegravir non raggiunge concentrazioni efficaci se non viene co-somministrato con un booster farmacologico come cobicistat.
- Dolutegravir raggiunge la Tmax in 2-3 ore. La sua biodisponibilità dipende dall'assunzione del cibo e va pertanto assunto a stomaco pieno.
- Gli studi di farmacocinetica di raltegravir hanno dimostrato che circa la metà del farmaco è eliminata nelle feci e un terzo nelle urine. Il 95% di elvitegravir è eliminato nelle feci e il 5% nelle urine. Dolutegravir è escreto per il 53% nelle feci e il 32% enlle urine.
- Raltegravir e Dolutegravir sono eliminati principalmente dalla glucuronidazione epatica attraverso UGT1A1. Elvitegravir invece segue la via di CYP3A.
- Raltegravir non deve essere modificato nei pazienti con insufficienza epatica lieve o moderata o insufficienza renale. Elvitegravir non deve essere utilizzato nei pazienti con clearance < 70 mL/min in gran parte a causa della presenza di tenofovir.nei soggetti con grave compromissione renale Dolutegravir è ridotto del 40% per un meccanismo non chiarito.

Conclusioni

- Raltegravir raggiunge buone concentrazioni nel SNC e nel liquido seminale. Non ci sono dati sufficienti per Elvitegravir. Dolutegravir è presente nel SNC con concentrazioni superiori a IC50, è presente nel tratto genitale intorno al 6%.
- Raltegravir è nel complesso ben tollerato, come effetto collaterale principale è segnalata la nausea. Lo stesso si può dire per Elvitegravir. Dolutegravir ha come effetto collaterale principale, nausea, diarrea, cefale.
- Cobicistat è associato ad un modesto aumento della creatinina che avviene precocemente durante il trattamento a causa dell'inibizione della secrezione nel tubulo prossimale, ma non ha effetti sulla funzione glomerulare. Poiché è disponibile in associazione con tenofovir, vi può essere una potenziale tossicità a livello del tubulo prossimale.

Grazie!