

Tratamiento antirretroviral 2

- Res Dra. Camila Tilve
- Pos Dr. Jorge Narváez
- Prof. Agda Dra Susana Cabrera

Historia clínica

SF, 54 años.

Pareja estable

DM tipo 2; HTA; dislipemia

Diagnóstico de VIH hace 8 años, en contexto de candidiasis esofágica

CD4 inicial 180/mL, CV: 120.000 copias/mL

CD4 actual 480/mL; CV indetectable.

Desde el diagnóstico con igual plan de TARV: AZT/3TC + LPV/r. Excelente adherencia

Recibe atorvastatina 10mg; enalapril 20mg/día; metformina 1000mg/día

Dislipemia mixta con Col Total de 220mg/dL; LDL 140mg/dL y TG 240mg

Clearance creatinina 80ml/min

No coinfecciones

Del examen se destaca obesidad con IMC 32.

A Resolver...

1) Ud. plantea realizar switch de TARV

Explique las indicaciones para considerar el switch en esta paciente

2) Discuta las siguientes opciones para el switch:

- TDF/FTC + RAL
- ABC/3TC/DTG
- TAF/FTC/BIC (bictegravir)
- TAF/FTC/ELV-cobi

3) Realizar una revisión breve de:

- Tenofovir alafenamida
- LPV/r
- Bictegravir
- Elvitegravir-cobicistat

1) Indicaciones para considerar el switch en esta paciente

CANDIDATOS A SWITCH:

- Estar en primer plan de TARV sin fallo previo
- Carga viral suprimida al menos 6 meses previo al cambio
- Cambiar a plan de similar barrera genética
- Estar recibiendo plan causante de toxicidades o reacciones adversas, interacciones, o mala tolerancia.

EL SWITCH SE REALIZA PARA PREVENIR Y/O REVERTIR REACCIONES ADVERSAS Y TOXICIDADES. EVITAR INTERACCIONES Y ASEGURAR POSOLOGIA MAS SENCILLA QUE FACILITE LA ADHERENCIA.

Consideraciones para switch en esta paciente

AZT/3TC

- Impacto negativo sobre lípidos
- Precaución en pte con FR CV
- Desarrollo de resistencia por mutación puntual (3TC)
- Ajuste según función renal
- Interrupciones por anemia por AZT
- En lo posible evitar utilizarlo, lugar alternativo
- Debe usarse cuando se contraindiquen TDF o ABC

+ LPV/r

- Impacto negativo sobre dislipemia (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia)
- Precauciones en pte con FR CV
- Resistencia a la insulina
- Lipohipertrofia
- Riesgo de toxicidad cuando se administran otras drogas que comparten la misma ruta metabólica vía CIP450: estatinas (mas 20 mg)
- Riesgo de progresión a ERC

Consideraciones para switch en esta paciente

TDF/FTC

- Nula acción en lípidos
- Elevada barrera genética
- Co-formulado
- Buena tolerancia
- Menor impacto en lípidos que ABC/3TC y AZT/3TC

+

RAL

- Menor impacto metabólico
- Nulo o escasos efectos sobre lípidos
- Escasas interacciones
- Muy buena tolerancia
- Elevada potencia para supresión rápida de carga viral

Consideraciones para switch en esta paciente

ABC/3TC

- Posología sencilla, 1 comp por día
- Precaución en dislipemia
- Aumenta riesgo cv
- Baja barrera genética
- NO UTILIZAR HLAB 5701 POSITIVO

+ DTG

- Elevada eficacia demostrada
- Posología sencilla
- Escasas interacciones
- Elevada barrera genética
- Buena respuesta en menor incremento de lípidos



Expert Review of Anti-infective Therapy



Taylor & Francis
Taylor & Francis Group

ISSN: 1478-7210 (Print) 1744-8336 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ierz20>

Tenofovir alafenamide, emtricitabine, elvitegravir, and cobicistat combination therapy for the treatment of HIV

Arkaitz Imaz & Daniel Podzamczar

TAF/FTC

+

EVG/cobi

- Posología sencilla, único comprimido
- Muy bien tolerado
- Tasas muy altas de supresión viral
- TAF logra concentraciones más altas en comparación con TDF
- Elevada eficacia y seguridad
- Administración conjunta con otros medicamentos que son sustratos de CYP3A, CYP2D6, CYP2C9, P-gp, BCRP, puede conducir a un aumento de las concentraciones de estos medicamentos, ejemplo metformina, rifampicina

TAF/FTC

+

EVG/cobi

- Eventos adversos informados fueron leves o moderados (diarrea, náuseas y cefalea)
- Mejor perfil de seguridad frente a la toxicidad renal y ósea, en comparación con TDF.
- TAF tiene un perfil lipídico menos favorable en comparación con TDF
- Baja barrera de resistencia
- Comparte mutaciones con RAL
- Indicación de considerar EVG/cobi: Dislipemia



Bictegravir/Emtricitabine/Tenofovir Alafenamide: A Review in HIV-1 Infection

Emma D. Deeks¹

Published online: 20 November 2018
© Springer Nature 2019, corrected publication 2019

Abstract

Bictegravir is a new integrase strand transfer inhibitor (INSTI) with a high genetic barrier to the development of HIV-1 resistance. The drug is co-formulated with the nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitors emtricitabine and tenofovir alafenamide (AF) in a single-tablet regimen (STR) for the once-daily treatment of HIV-1 infection in adults (bictegravir/emtricitabine/tenofovir AF; Biktarvy[®]). In phase 3 trials, bictegravir/emtricitabine/tenofovir AF was noninferior to dolutegravir-based therapy (dolutegravir/abacavir/lamivudine or dolutegravir plus emtricitabine/tenofovir AF) in establishing virological suppression in treatment-naïve adults through 96 weeks' treatment and, similarly, was noninferior to ongoing dolutegravir/abacavir/lamivudine or boosted elvitegravir- or protease inhibitor (PI)-based therapy in preventing virological rebound over 48 weeks in treatment-experienced patients. No resistance emerged to any of the antiretrovirals in the STR. Bictegravir/emtricitabine/tenofovir AF is generally well tolerated, requires no prior *HLA-B*5701* testing (making it more suitable for 'rapid start' treatment), fulfils the antiretroviral regimen requirement for patients with hepatitis B virus (HBV) co-infection (i.e. contains tenofovir AF and emtricitabine, both of which are active against HBV) and can be used in renally impaired patients with creatinine clearance (CR_{Cl}) ≥ 30 mL/min. Thus, although cost-effectiveness analyses would be beneficial, current data indicate that bictegravir/emtricitabine/tenofovir AF is a convenient initial and subsequent treatment option for adults with HIV-1 infection, including those co-infected with HBV, and provides the first non-pharmacologically boosted, INSTI-based, triple-combination STR suitable for patients with CR_{Cl} , 30–50 mL/min.

TAF/FTC

+

BIC

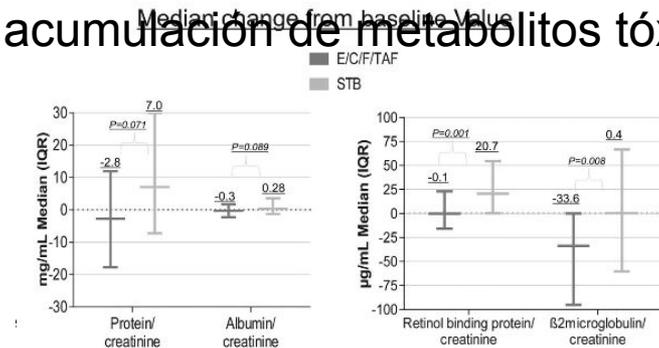
- BIC alta barrera genética para el desarrollo de resistencia al VIH-1
- Posología sencilla, co-formulado única tableta
- En comparación con dolutegravir terapia (dolutegravir / abacavir / lamivudina o dolutegravir más emtricitabina / tenofovir) no fue inferior en cuanto supresión virológica
- Bien tolerado
- Régimen antirretroviral para pacientes con coinfección por el virus de la hepatitis B
- Puede usarse en pacientes con insuficiencia renal con clearance de creatinina ≥ 30 ml / min
- Indicado cuando se quiere reemplazar el TARV actual, siempre y cuando haya supresión virológica estable, sin antecedentes de fracaso al tratamiento

Tenofovir alafenamida - TAF

- Nueva prodroga INTR con menos toxicidad que el TDF (disoproxil fumarato).
- Co- Formulado con TAF/FTC/EVG/COBI (régimen de una tableta día).
- Estudios de no inferioridad fase II TAF/FTC/EVG/COBI vs TDF/FTC/EVG/COBI
- Prodroga de Tenofovir difosfato , más estable en plasma, metabolizada intracelularmente por la Cathepsin A, genera mayor concentración intracelular de TFV-DP con menos niveles plasmáticos de TFV 90%/ concentraciones celulares 4.1 veces mas altas con TAF/FTC/EVG/COB

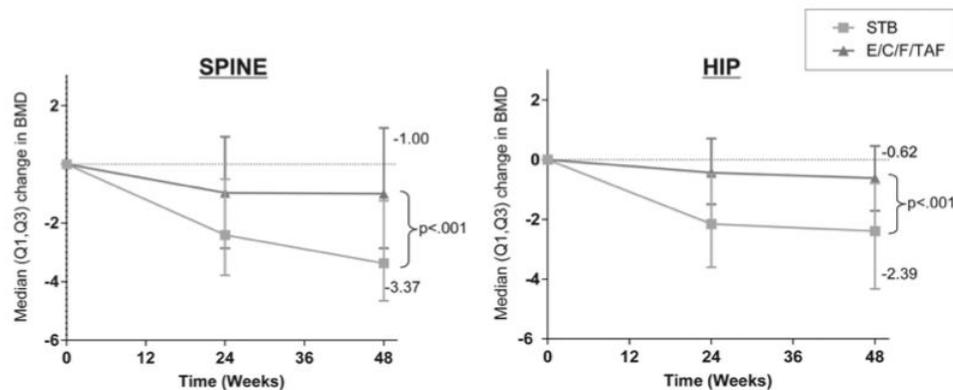
Tenofovir alafenamida - TAF

- Actividad in vitro contra VIH1- VIH 2, in vivo actividad contra VIH 1
- Logra actividad antiviral con dosis 10 veces mas bajas que el TDF
- No interacción con aniones transportadores orgánicos renales OAT 1-3, lo cual genera que no exista acumulación de metabolitos renales disminuyendo la acumulación de metabolitos tóxicos a nivel tubular



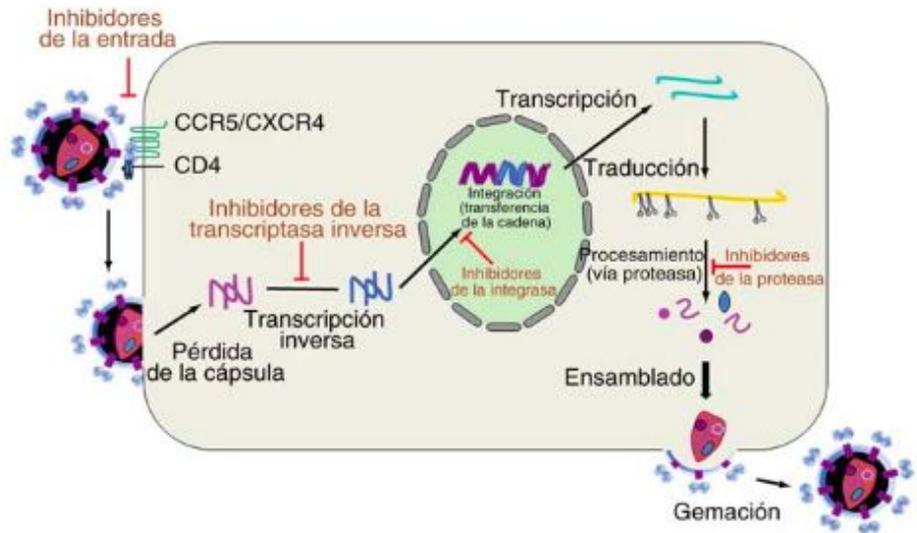
Tenofovir alafenamida - TAF

- Menos toxicidad renal y menos afección sobre el metabolismo óseo
- Excretado principalmente por heces, mínima excreción renal 1%



Lopinavir/ritonavir

- Inhibidores de proteasa
- Ritonavir potente inhibido de CYP3A4 del p450, permite aumentar concentraciones de otros IP- de la mano con interacciones (booster)
- Alta barrera genética/ experiencia en mujeres embarazadas
- Coformulado lopinavir/ ritonavir aumenta concentraciones de lopinavir dado que impide metabolismo de primer paso mejorando concentraciones plasmáticas.

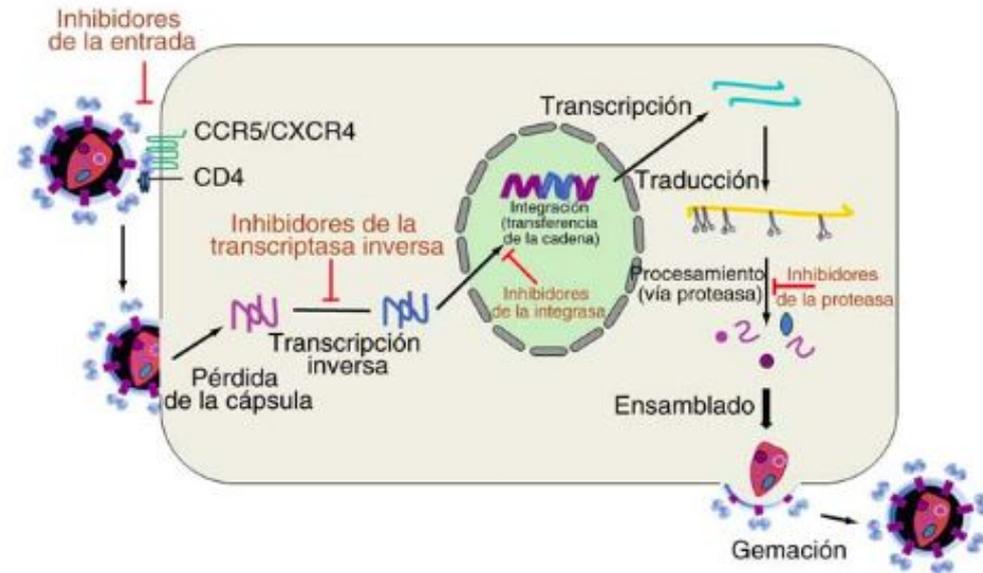


Lopinavir/ritonavir

- Considerar en pacientes Naive de tratamiento coformulado diario
- Considerar en pacientes con resistencia
- Interacciones importantes dado inhibición de CYP3A4; inmunosupresores(ciclosporina, tacrolimus, everolimus), antiarrítmicos(amiodarona), estatinas, anticonvulsivantes, acos, especial consideración con rifampicina- ergotamínicos

Bictegravir- Bic

- Inhibidor de la integrasa
- Raltegravir/ elvitegravir
INI de primera generación
- Dolutegravir/ Bictegravir
INI de segunda generación
- Elevada barrera genética



Bictegravir- Bic

- Co-formulado con buena tolerancia y absorción por vía oral
- Metabolismo predominantemente por CYP3A - UGT1A, eliminación por heces y por orina.
- Dado metabolismo CYP3A - UGT1A, contraindica uso de rifampicina, se debe evitar combinar o tener precaución con ; Inductores (carbamazepina, oxycarbamacepina, fenitoina, fenobarbital)- inhibidores (atazanavir, azitroicia, claritromicina, ciclosporina)

Bictegravir- Bic

- Eficaz en adultos no tratados previamente, no inferior respecto a otros tratamientos

Table 1 Efficacy of the bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide single-tablet regimen over 48 weeks in treatment-naïve adults with HIV-1 infection in phase 3 trials

Study	Regimen ^a (no. of FAS pts)	Viral load		Mean change from BL (median BL)	
		< 50 copies/mL ^b (% of pts) [95% CI]	< 20 copies/mL (% of pts) [95% CI]	Viral load (log ₁₀ copies/mL)	CD4+ cells/μL
Gallant et al. [19] (Study 1489)	BIC/FTC/TAF (314)	92.4 [−4.8 to 3.6] ^c	87.6 [−4.8 to 5.6]	− 3.11 [4.42]	233 [443]
	DTG/ABC/3TC (315)	93.0 ^c	87.3	− 3.08 [4.51]	229 [450]
Sax et al. [18] (Study 1490)	BIC/FTC/TAF (320)	89.4 [−7.9 to 1.0] ^c	82.2 [−9.4 to 1.5]	− 3.08 ^d [4.43]	180 [440]
	DTG + FTC/TAF (325)	92.9 ^c	87.1	− 3.12 ^d [4.45]	201 [441]

3TC lamivudine 300 mg, ABC abacavir 600 mg, BIC bictegravir 50 mg, DTG dolutegravir 50 mg, FAS full analysis set, FTC emtricitabine 200 mg, pts patients, TAF tenofovir alafenamide 25 mg

^aRegimens were administered once daily. Pts also received placebo tablets matching the comparator regimen to maintain blinding

^bPrimary endpoint at 48 weeks; assessed via the US FDA snapshot algorithm

^cBIC/FTC/TAF was noninferior to the comparator, as lower limit of 95% CI for between-group difference exceeded − 12%

^dStatistical analyses for between-group difference are not available

Bictegravir- Bic

- Eficaz /switch en pacientes con carga viral suprimida

Table 2 Efficacy of switching to the bictegravir/emtricitabine/tenofovir alafenamide single-tablet regimen in virologically-suppressed adults with HIV-1 infection in key phase 3 trials; results are at 48 weeks

Study	Regimen ^a (no. of FAS pts)	Pts (%) with viral load			Mean change from BL [median BL] in CD4+ cells/ μ L
		≥ 50 copies/mL ^b [95% CI]	< 50 copies/mL	< 20 copies/mL	
Daar et al. [20] (Study 1878)	bPI + 2 NRTIs ^c \rightarrow BIC/FTC/TAF at BL (290)	1.7 [-2.5 to 2.5] ^d	92	86	+ 25 [617]
	bPI + 2 NRTIs ^c (287)	1.7 ^d	89	85	0 [626]
Molina et al. [21] (Study 1844)	DTG/ABC/3TC ^e \rightarrow BIC/FTC/TAF at BL (282)	1.1 [-1.0 to 2.8] ^d	94	90	- 31* [732]
	DTG/ABC/3TC ^e (281)	0.4 ^d	95	91	+ 4 [661]
Kityo et al. [22]	bINSTI or bPI + 2 NRTIs ^f \rightarrow BIC/FTC/TAF at BL (234)	1.7 [-2.9 to 2.9] ^d	96 ^g		
	bINSTI or bPI + 2 NRTIs ^f (236)	1.7 ^d	95 ^g		

Elvitegravir - cobicistat

- INI- evitan que el ADN proviral se inserte en las células del huésped
- Actividad VIH1
- Metabolizado principalmente por el C P450- CYP3A4/ glucoronidación UGT1A1 y UGT1A3 (baja proporción)
- Permite co-formulación en una sola dosis

Elvitegravir - cobicistat

- Barrera genética baja e importantes interacciones por lo que debe ser co-administrado con inhibidor de CYP3A (Ritonavir/ Cobicistat)/ efecto adicional booster.
- No requiere ajustar dosis en enfermedad renal/ no requiere ajuste en hepatopatías CHILD A-B
- Principales reacciones adversas de tipo gastrointestinal, cefalea y cutáneas

Elvitegravir - cobicistat

- El Cobicistat es un inhibidor selectivo del citocromo P450/ CYP3A, siendo más selectivo que el ritonavir
- Sin actividad antiviral, principal actividad potenciadora del EVG
- El COBI mejora la biodisponibilidad del EVG
- Adicionalmente COBI Inhibi el co-transportador de glucoproteína p intestinal P-gp lo cual genera aumenta los niveles serios del TAF

Elegidos para el switch

TDF/FTC + RAL

TAF/FTC + Bic

TAF/FTC + EVG/cobi



Cátedra de Enfermedades Infecciosas, 2020.