

MEDIKAMEN

Desember 2014, No. 23

ISSN 1411 - 8750

Suplemen buletin RASIONAL tentang kajian obat baru

Raltegravir: penghambat enzim integrase HIV-1

Sejak penemuan zidovudine pada tahun 1987 hingga penemuan dolutegravir pada tahun 2013, terdapat 26 jenis obat HIV yang disetujui FDA digunakan sebagai terapi antiretroviral (ART). Kelas *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI) terdiri dari zidovudine, didanosine, zalcitabine, stavudine, lamivudine, abacavir, tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine. Kelas *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTI) terdiri dari nevirapine, efavirenz, delavirdine. Kelas protease inhibitor terdiri dari saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir/ritonavir, atazanavir, fosamprenavir, tipranavir, darunavir. Kelas *entry inhibitor* terdiri dari enfuvirtide, maraviroc. Kelas *integrase strand transfer inhibitor* terdiri dari raltegravir, elvitegravir, dolutegravir. Penemuan dan pengembangan obat HIV baru terus dilakukan karena vaksin yang efektif belum tersedia, diperlukan obat baru yang lebih dapat ditoleransi dan lebih murah, munculnya kejadian resistensi HIV terhadap ART.¹

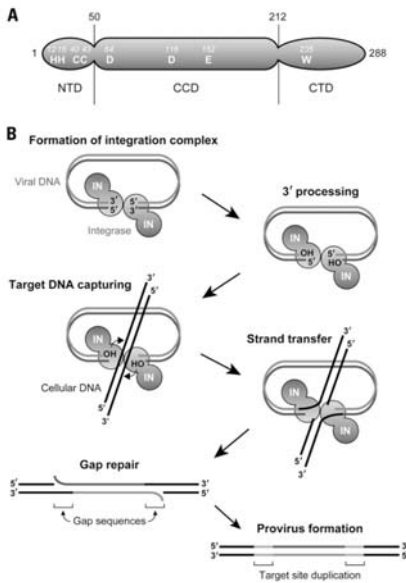
Golongan terapi antiretroviral (ART) yang sedang dikembangkan akhir-akhir ini adalah golongan penghambat enzim integrase (*integrase strand transfer inhibitor*, InSTI). Enzim integrase adalah salah satu enzim yang penting dalam replikasi *human immunodeficiency virus* (HIV), selain enzim transkripsi balik (*reverse transcriptase*) dan protease.² Raltegravir adalah jenis ART, golongan penghambat enzim integrase yang pertama. Raltegravir disetujui oleh FDA pada tahun 2007, diindikasikan untuk mengatasi infeksi HIV pada pasien yang pernah memperoleh ART; pada tahun 2009, digunakan untuk pasien yang belum pernah memperoleh ART; dan pada tahun 2011, disetujui digunakan untuk pasien anak dan remaja (2-18 tahun). Raltegravir terdaftar di Indonesia sejak Mei 2013. Golongan penghambat enzim integrase yang lain adalah elvitegravir (*FDA approval*: Agustus 2012), dolutegravir (*FDA approval*: Agustus 2013); kedua ART tersebut belum tersedia di Indonesia.³⁻⁵

Ringkasan

- ❖ Raltegravir efektif digunakan sebagai bagian dari kombinasi ART baik untuk pasien *treatment-naive* maupun pasien *treatment-experienced*; aturan pemberian raltegravir dua kali per hari (BID).
- ❖ Harga raltegravir lebih mahal daripada harga jenis ART lain.
- ❖ Raltegravir relatif dapat ditoleransi; efek samping yang sering terjadi: diare, mual, dan sakit kepala.
- ❖ Rifampisin dapat menurunkan 40%-60% konsentrasi raltegravir dalam serum apabila digunakan bersama. Dosis raltegravir pada penggunaan bersama dengan rifampisin: 800mg, sehari dua kali (BID).

Mekanisme Kerja

Ikatan kovalen DNA (*deoxyribonucleic acid*) virus dan *genome* sel inang terbentuk pada proses transfer *strand* yang diperantai oleh enzim integrase (Gambar 1). Raltegravir (Gambar 2), 4-Pyrimidinecarboxamide, adalah molekul protein kecil yang membentuk khelat dengan enzim integrase HIV-1 (Gambar 3 dan 4). Pembentukan khelat dengan raltegravir (InSTI) menyebabkan enzim integrase tidak berfungsi (Gambar 5) sehingga DNA virus tidak dapat bergabung dengan *genome* sel inang, tidak terjadi transkripsi RNA (*ribonucleic acid*) virus, dan siklus hidup virus terhenti.^{2,4,6-8}



Gambar 1 Proses integrase DNA virus ke dalam genome sel inang⁹

Dosis

Dosis dewasa:^{3,13}
 Infeksi HIV: 400mg, sehari 2 (dua) kali.
 Di Indonesia tersedia tablet salut selaput 400mg.

Dosis anak dan remaja (2-18 tahun):¹³
 BB<25kg: 6mg/kg BB, sehari 2 (dua) kali

Penyesuaian dosis:¹³
 Gangguan fungsi ginjal: tidak perlu penyesuaian dosis
 Gangguan fungsi hati: ringan hingga sedang: tidak perlu penyesuaian dosis; berat: tidak ada data

Pemberian raltegravir bersama rifampisin: dosis raltegravir 800mg, sehari 2 (dua) kali.

Farmakokinetik

Absorpsi¹³
 • T maksimum: 3 jam; T maksimum pada kondisi puasa: 0,5-1,3 jam
 • Bioavailabilitas: oral, tablet: ≥32%

Distribusi:¹³
 • Ikatan obat-protein: 83%

Metabolisme:¹³
 • Hati: melalui jalur *uridine diphosphate glucuronosyltransferase* (UGT1A1); metabolit: raltegravir glucuronide

- Ekskresi:¹³
- Waktu paruh: 9 jam (7-12jam)
 - Klirens renal: 60,5 mL/min
 - Renal: 32% (9% dalam bentuk tidak berubah; 23% metabolit)
 - Fekal: 51% (dalam bentuk tidak berubah)
 - Hemodialisis: 82% terdialisa

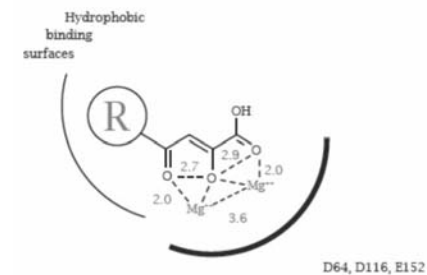
Efektivitas

International Antiviral Society (IAS)–USA dan *European AIDS Clinical Society (EACS)* 2014 merekomendasikan penggunaan kombinasi ART: raltegravir (RAL) dan 2 *Non-Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors* (NNRTIs), tenofovir (TDF)/emtricitabine (FTC), baik untuk pasien HIV yang belum pernah (*treatment-naive patients*) maupun yang sudah pernah menerima ART (*treatment-experienced patients*).^{3,14-16}

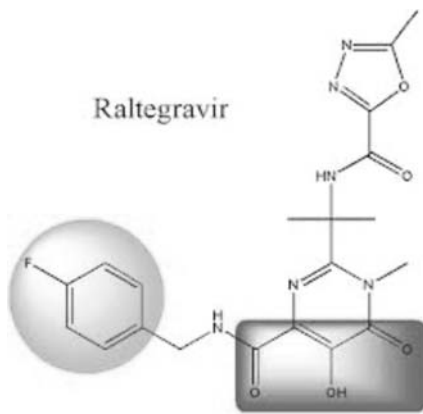
Kombinasi raltegravir dan tenofovir/emtricitabine, seperti kombinasi efavirenz dan tenofovir/emtricitabine dapat menekan *viral load* dan meningkatkan nilai hitung CD4, baik pada pasien HIV yang belum pernah memperoleh ART (*treatment-naive patients*) maupun pasien HIV yang pernah memperoleh ART. Data terkait efektivitas raltegravir untuk pasien HIV dapat dilihat pada tabel 1; sedangkan penggantian kombinasi ART dilakukan dengan mempertimbangkan hal-hal berikut ini: kombinasi ART terdahulu, profil resistensi ART, riwayat intoleransi atau efek samping obat.^{1,3,14,16}

Posisi dalam terapi

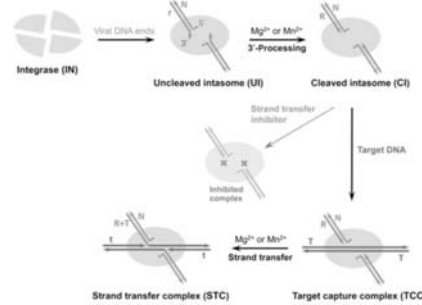
Terapi antiretroviral (ART) terdiri dari kombinasi obat yang bekerja pada target siklus hidup *human immunodeficiency virus* (HIV) untuk menghentikan replikasi HIV dan mengembalikan fungsi imunitas tubuh. Kombinasi terapi antiretroviral (ART) yang direkomendasikan oleh *International Antiviral Society (IAS)* 2014 untuk pasien HIV *treatment-naive* adalah: golongan penghambat enzim integrase (*integrase strand transfer inhibitor*, InSTI) atau *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTI) atau ritonavir-boosted *protease inhibitor* (PI) + 2 *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI) (lihat Tabel 2) Jenis ART yang ada di Indonesia: raltegravir (RAL), efavirenz (EFV), tenofovir (TDF), emtricitabine (FTC) dan lopinavir (LPR).¹⁴ Di Indonesia, raltegravir telah terdaftar (memperoleh nomor registrasi dari Badan POM), namun Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral pada orang dewasa 2011 belum mencantumkan raltegravir sebagai paduan terapi. Paduan ART yang direkomendasikan pada orang dewasa yang belum pernah mendapat terapi ARV (*treatment-naive*) adalah 1 (satu) *nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NNRTI) + 2 (dua) *nucleoside reverse transcriptase inhibitors* (NRTI), yaitu: Nevirapine atau Efavirenz + zidovudine/lamivudine; nevirapine atau efavirenz + tenofovir/lamivudine; dan nevirapine atau efavirenz + tenofovir/emtricitabine.¹⁵



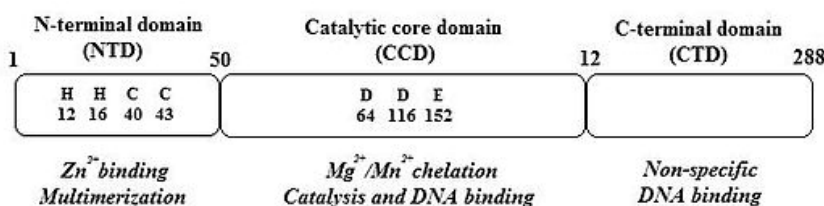
Gambar 4. Pembentukan khelat Raltegravir dan ion Mg yang terdapat pada enzim integrase HIV-1^{2,11}



Gambar 2. Struktur Raltegravir¹⁰



Gambar 5 Proses penghambatan transfer strand DNA virus ke genome sel inang¹²



Gambar 3 Struktur enzim integrase HIV-1⁸

Keamanan

InSTI bekerja dengan menghambat enzim integrase sehingga tidak menyebabkan toksisitas pada manusia karena sel manusia tidak memiliki enzim integrase.²¹ Raltegravir relatif dapat ditoleransi, jumlah pasien yang melakukan penghentian terapi akibat efek samping obat: 3,2% (9/281) di kelompok raltegravir vs 6,0% (17/282) di kelompok efavirenz pada penelitian STARTMRK; 6,3% (29/462) di kelompok raltegravir vs 5,9% (14/237) di kelompok plasebo pada penelitian BENCHMRK. Pada penggunaan raltegravir dapat terjadi peningkatan kadar kolesterol, trigliserida, dan aminotransferase.¹⁷⁻²¹ Kategori risiko raltegravir pada kehamilan: C (FDA) dan B3 (AUS).¹³

Efek samping yang sering dilaporkan adalah: mual (3%), sakit kepala (2%-9,3%), insomnia (ringan hingga berat) (4%), kelelahan (0-9,3%), diare; sedangkan efek samping serius yang pernah dilaporkan adalah: *Stevens-Johnson syndrome*, *toxic epidermal necrolysis*, reaksi hipersensitivitas (<2%), gagal ginjal (<2%).^{13,16-20}

Kontraindikasi: belum ada catatan tentang kontraindikasi yang spesifik

Perhatian

- gangguan autoimun, termasuk *Graves disease*, *polymyositis*, dan *Guillain-Barre syndrome*, dapat terjadi beberapa bulan setelah memulai terapi
- penggunaan bersama dengan antasida yang mengandung aluminium dan/atau magnesium tidak direkomendasikan

- reaksi hipersensitivitas. Jika tanda dan gejala hipersensitivitas muncul, segera hentikan penggunaan raltegravir.
- miopati atau rabdomiolisis; hasil pemeriksaan laboratorium kreatin kinase serum >6x batas atas nilai normal (Nilai normal kreatin kinase serum: 0-3 ng/mL)
- reaksi pada kulit. Jika tanda dan gejala *Stevens-Johnson syndrome*, *toxic epidermal necrolysis* muncul, segera hentikan penggunaan raltegravir

Interaksi obat:^{3,13,21}

- Rifampisin menurunkan 40-60% kadar raltegravir dalam serum, oleh karena itu dosis raltegravir ditingkatkan menjadi sehari 2x800mg apabila digunakan bersama rifampisin

Penggunaan raltegravir bersama dengan penghambat enzim *uridine diphosphate glucuronosyltransferase* (UGT1A1), misal atazanavir, nilotinib, atau sorafenib; dan omeprazol dapat meningkatkan konsentrasi raltegravir dalam serum, namun tidak bermakna klinis (tidak meningkatkan risiko efek samping raltegravir), oleh karena itu tidak perlu dilakukan penyesuaian dosis. Penggunaan bersama raltegravir dengan fosamprenavir, rifampisin, efavirenz, etravirin akan menurunkan konsentrasi raltegravir dalam serum (tidak bermakna klinis); sedangkan penggunaan bersama raltegravir dengan antasida yang mengandung aluminium atau magnesium akan menurunkan absorpsi raltegravir, oleh karena itu pemberian antar kedua obat diberikan selang waktu 2-4 jam.

Perbandingan harga

Penelitian Colombo 2013 yang menganalisis *cost-effectiveness* ART untuk pasien HIV *treatment-naive* di Italia menurut perspektif *Italian National Health Service* dengan menggunakan Markov model (*discounted*: 3,5%; *time horizon*: 10 tahun), melaporkan bahwa: biaya RAL+TDF/FTC (EUR 10.620) per tahun lebih mahal daripada EFV+TDF/FTC (EUR 7.226), tetapi kualitas hidup (*quality-adjusted life-year*, QALY) pasien yang menggunakan RAL+TDF/FTC (0,906 QALY/tahun) lebih baik daripada EFV+TDF/FTC (0,879 QALY/tahun).²²

Di Indonesia, upaya pencegahan, perawatan dukungan dan pengobatan, termasuk pengadaan ART dilaksanakan oleh Komisi Penanggulangan AIDS dan pembiayaannya diperoleh dari pemerintah pusat dan daerah sehingga penggunaan obat baru yang relatif mahal, seperti raltegravir digunakan secara terbatas, sebagai obat lini kedua.^{23,24} Informasi tentang harga ART di Indonesia tidak diketahui dengan pasti, namun sebagai perbandingan, biaya obat per bulan raltegravir, lopinavir/ritonavir, efavirenz, nevirapine di Inggris (menurut *British National Formulary* 2014) secara berurutan adalah sebagai berikut: £523,79; £285,41; £200,27; £122,00.²⁵

Resistensi

Kegagalan ART secara virologi dapat disebabkan oleh adanya resistensi HIV terhadap ART. Penting untuk diketahui bahwa walaupun raltegravir termasuk obat

Tabel 1 Efektivitas kombinasi raltegravir dan tenofovir/emtricitabine dibandingkan kombinasi efavirenz dan tenofovir/emtricitabine¹⁶

Uji Klinis	Intervensi vs kontrol	Outcome	
		viral load >5.000 kopi/mL	Peningkatan nilai hitung sel CD4
Untuk pasien HIV <i>treatment-naive</i>			
STARTMRK 2009 ¹⁷	raltegravir (RAL 400mg BID+TDF/FTC) vs efavirenz (EFV 600mg+TDF/FTC) selama 48 minggu	86,1% (241/280) vs 81,9% (230/281) (p<0,0001 for noninferiority)	189 sel/μL (95% CI 174-204) vs 163 sel/μL (148-178)
STARTMRK 2013 ¹⁸	raltegravir (RAL 400mg BID+TDF/FTC) vs efavirenz (EFV 600mg+TDF/FTC) selama 240 minggu	71,0% (198/279) vs 61,3% (171/279)	374 sel/μL vs 312 sel/μL
Untuk pasien HIV <i>treatment-experienced</i> (resisten terhadap sedikitnya satu dari tiga kelas ART: NRTI, NNRTI, PI)			
BENCHMRK 2008 ¹⁹	raltegravir 400mg setiap 12 jam + OBT vs plasebo setiap 12 jam + OBT selama 48 minggu	62,1% (285/459) vs 32,9% (78/237) (p<0,001)	109 sel/μL (95% CI 98-121) vs 45 sel/μL (95% CI 32-57)
BENCHMRK 2013 ²⁰	raltegravir 400mg setiap 12 jam + OBT vs plasebo setiap 12 jam + OBT selama 240 minggu	77% (193/251) vs 81% (38/47)	293 sel/μL vs 267 sel/μL

Keterangan: *Optimized background therapy* (OBT) adalah terapi antiretroviral (ART) optimum pasien berdasarkan riwayat penggunaan ART, hasil uji sensitivitas ART dan data laboratorium.

baru, sudah ada kejadian mutasi gen enzim integrase HIV di kelompok pasien yang memperoleh raltegravir. Analisa genotip enzim integrase pada pasien yang gagal terapi di kelompok raltegravir menunjukkan adanya mutasi gen pada posisi 143, 148, atau 155. Mutasi gen enzim integrase tersebut tidak terjadi pada kelompok plasebo.¹⁹

Kesimpulan

Raltegravir efektif (dapat menurunkan viral load dan meningkatkan nilai hitung CD4 pasien HIV), relatif aman, interaksi obat minimal, namun relatif mahal (informasi harga diperoleh dari *British National Formulary*) dan digunakan sehari dua kali. Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral pada orang dewasa 2011 belum membahas penggunaan raltegravir di Indonesia.

Kepustakaan

- Flexner C. HIV drug development: the next 25 years. *Nat Rev Drug Discov.* 2007;6(12):959-66.
- McColl DJ, Chen X. Strand transfer inhibitors of HIV-1 integrase: bringing IN a new era of antiretroviral therapy. *Antiviral Res.* 2010;85(1):101-18.
- Liedtke, Tomlin CR, Lockhart SM, Miller MM, Rathbun RC. Long-term efficacy and safety of raltegravir in the management of HIV infection. *Infect Drug Resist.* 2014;7:73-84.
- Ramkumar K, Serrao E, Odde S, Neamati N. HIV-1 integrase inhibitors: 2007-2008 update. *Med Res Rev.* 2010;30(6):890-954.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan RI. Daftar produk obat: raltegravir [Internet]. 2014 [cited 2014 Des 1]. Available from: <http://www.pom.go.id/webreg/index.php/home/produk/47772c94ccf8afc2ea1025ca08f966f6/all/row/10/page/1/order/4/DESC/search/5/raltegravir>.

- Pendri A, Meanwell NA, Peese KM, Walker MA. New first and second generation inhibitors of human immunodeficiency virus-1 integrase. *Expert Opin Ther Pat.* 2011;21(8):1173-89.
- Quashie PK, Sloan RD, Wainberg MA. Novel therapeutic strategies targeting HIV integrase. *BMC Med.* 2012;10:34.
- Mouscadet JF, Delelis O, Marcelin AG, Tchertanov L. Resistance to HIV-1 integrase inhibitors: a structural perspective. *Drug Resist Updat.* 2010;13(4-5):139-50.
- Suzuki Y, Chew ML, Suzuki Y. Role of host-encoded proteins in restriction of retroviral integration. *Front Microbiol.* 2012;3:227.
- Xue W, Qi J, Yang Y, Jin X, Liu H, Yao X. Understanding the effect of drug-resistant mutations of HIV-1 intasome on raltegravir action through molecular modeling study. *Mol Biosyst.* 2012;8(8):2135-44.
- Hazuda DJ. Resistance to inhibitors of the human immunodeficiency virus type 1 integration. *Braz J Infect Dis.* 2010;14(5):513-8.
- Hare S, Maertens GN, Cherepanov P. 32 Processing and strand transfer catalysed by retroviral integrase in crystallo. *EMBO J.* 2012;31(13):3020-8.
- Micromedex Healthcare Series. DRUGDEX System. Greenwood Village, CO: Truven Health Analytics, 2014. Available from: <http://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian>.
- Günthard HF, Aberg JA, Eron JJ, Hoy JF, Telenti A, Benson CA, et al. Antiretroviral treatment of adult HIV infection 2014 recommendations of the International Antiviral Society–USA Panel. *JAMA.* 2014;312(4):410-425.
- Pedoman Nasional Tatalaksana Klinis Infeksi HIV dan Terapi Antiretroviral pada orang dewasa. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia-Direktorat Jenderal Pengendalian Penyakit dan Penyehatan Lingkungan. 2011.
- Clumeck N, Pozniak A, Raffi F. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008;9(2):65-71.
- Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, Pollard RB, Madruga JV, Berger DS, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2009; 374(9692):796-806.
- Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, Yazdanpanah Y, Saag MS, Wan H, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1):77-85.
- Steigbigel RT, Cooper DA, Kumar PN, Eron JE, Schechter M, Markowitz M, et al. Raltegravir with optimized background therapy for resistant HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2008;359(4):339-54.
- Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, Clotet B, Gatell JM, Kumar PN, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(7):587-96.
- Gutierrez Mdel M, Mateo MG, Vidal F, Domingo P. Drug safety profile of integrase strand transfer inhibitors. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(4):431-45.
- Colombo GL, Matteo SD, Antinori A, Medaglia M, Murachelli S, Rizzardini G. Economic evaluation of initial antiretroviral therapy for HIV -infected patients: an update of Italian guidelines. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2013;5:489-496.
- Kepresidenan Republik Indonesia. Peraturan Presiden Republik Indonesia Nomor 75 Tahun 2006 tentang Komisi Penanggulangan AIDS Nasional.
- Kementerian Dalam Negeri Republik Indonesia. Peraturan Menteri Dalam Negeri Nomor 20 Tahun 2007 tentang Pedoman Umum Pembentukan Komisi Penanggulangan AIDS dan Pemberdayaan Masyarakat dalam rangka penanggulangan HIV dan AIDS di daerah.
- Ah-See KW, Badminton MN, Bahl AK, Barnes PRJ, Bilton D, Bloom SL, et al. BNF 68: September 2014-March 2015. London: BMJ Group and the Royal Pharmaceutical; 2014.

Materi disusun oleh:
Fauna Herawati, M. Farm-Klin., Apt.

Tabel 2 Kombinasi ART untuk pasien HIV treatment-naïve¹⁶

Regimen	Kombinasi ART	Alternatif kombinasi ART
Golongan penghambat enzim integrase (<i>integrase strand transfer inhibitor</i> , InSTI) + 2 <i>nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> (NRTI)	<ul style="list-style-type: none"> Raltegravir/tenofovir/emtricitabine Elvitegravir/cobicistat/tenofovir/emtricitabine Dolutegravir/tenofovir/emtricitabine 	Raltegravir/abacavir/lamivudine
<i>Nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> (NNRTI) + 2 <i>nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> (NRTI)	<ul style="list-style-type: none"> Efavirenz/tenofovir/emtricitabine Efavirenz/abacavir/lamivudine Rilpivirine/tenofovir/emtricitabine 	<ul style="list-style-type: none"> Nevirapine/2NRTI Rilpivirine/abacavir/lamivudine
Ritonavir-boosted <i>protease inhibitor</i> (PI) + 2 <i>nucleoside reverse transcriptase inhibitors</i> (NRTI)	<ul style="list-style-type: none"> Atazanavir/tenofovir/emtricitabine Atazanavir/abacavir/lamivudine Darunavir/tenofovir/emtricitabine 	<ul style="list-style-type: none"> Darunavir/abacavir/lamivudine Lopinavir/2NRTI