

### 1. Beschreven relaties tussen spiegel en antiviraal effect

- Raltegravir heeft een  $IC_{95}$  waarde van 33 nM in aanwezigheid van 50% humaan serum, wat overeenkomt met 0,015 mg/L ( $M_m = 444,4$  g/mol). Raltegravir is echter voor maar ca. 17% niet aan eiwit gebonden; als de in vitro  $IC_{95}$  met een factor 6 vermenigvuldigd wordt kom je uit op:  $3 (= 50/17) \times 0,016 = 0,048$  mg/l. In theorie zouden dalspiegels dus boven deze waarden moeten liggen.
- In een fase 2 onderzoek werden 35 therapie naïeve patiënten gerandomiseerd naar 10 dagen monotherapie met raltegravir in doseringen van 2dd 100, 200, 400 en 600 mg. Al deze doseringen gaven een vergelijkbaar effect: de virale load daalde in 10 dagen met gemiddeld 1,9, 2,0, 1,7 en 2,2 log bij deze respectievelijke doseringen [1]. Dit was op dat moment wel verrassend omdat bij met name de laagste 2 doseringen een aantal patiënten een  $C_{min}$  hadden die onder de 33 nM lag. Later werd beweerd dat gezien kon worden als een bewijs dat de  $C_{min}$  niet bepalend is voor de antivirale activiteit. Omdat de geregistreerde dosering 2dd 400mg is geworden zou dit betekenen dat, uitgaande van lineaire farmacokinetiek, een spiegel die een factor 4 lager is dan gemiddeld gevonden bij 2dd 400mg niet tot minder virologische respons zou moeten leiden, althans in therapie naïeve patiënten of 2dd raltegravir.
- In een fase III onderzoek in therapie-naïeve patiënten (QDMRK, [2]) werd raltegravir 1dd 800mg vergeleken met de geregistreerde 2dd 400mg dosering. Hieruit bleek dat bij patiënten die een hoge virale load op baseline hadden ( $>100.000$  kopieen/ml) en 1dd 800mg gebruikten een significant lagere virologische response hadden. Om die reden is raltegravir niet geregistreerd voor 1dd dosering. In een PK/PD analyse van alle patiënten in dit onderzoek {4504} werd wederom aangetoond dat voor 2 dd 400mg raltegravir er geen relatie gevonden kon worden tussen raltegravir PK parameters en virologische response. In de 1dd 800mg arm werd dit echter wel gevonden. Hoewel de baseline virale load een sterkere voorspeller was van virologisch falen kon toch ook in een ROC analyse van alleen de 1dd patiënten een significante relatie gevonden tussen de  $C_{min}$  en het al dan niet bereiken van een virale load  $< 50$  kopieen/ml na 48 weken. De gevonden afkapwaarde was  $45$  nM = 0,020 mg/L maar had wel een lage sensitiviteit (45%) en specificiteit (75%). De verklaring die de auteurs geven dat  $C_{min}$  wel belangrijk is voor 1dd 800mg maar blijkbaar niet voor 2dd 400mg is dat bij 2dd 400mg er zelden patiënten een dalspiegel hebben die zo laag uitkomt. Daarom is de effectiviteit van 2dd raltegravir ook zo hoog en kan geen PK/PD relatie gevonden want er is te weinig virologisch falen.
- De juistheid van de afkapwaarde van 0,022 mg/L bij 1dd raltegravir kon bevestigd worden in een Thais onderzoek waar 1dd 400mg bij stabiel ingestelde patiënten werd onderzocht {4511}. Van de 8 patiënten met een te lage dalspiegel hadden er 2 virologisch falen vs. geen van 9 patiënten met een goede dalspiegel.
- Garrido et al. hebben een cohort in spanje beschreven van 106 patiënten die virologisch falen vertoonden op een raltegravir-bevattend schema en hiervan de raltegravir dalspiegels vergeleken met een controle groep van dezelfde patiënten toen ze nog niet faalden en een controle groep van patiënten die nooit faalden [3].

Omdat patiënten die faalden lagere spiegels hadden op het moment van falen dan daarvoor ligt het voor de hand om therapie-ontrouw of farmacokinetische interacties aan te wijzen als oorzaak van de lagere spiegels. De mediane raltegravir spiegel in de patiënten die faalden was 0,077 mg/l vs. 0,222 mg/l in dezelfde personen toen ze nog niet faalden en vs. 0,549 mg/l in de groep die nooit faalde. Interessant is verder dat patiënt die faalden zonder resistentie weer lagere dalspiegels hadden dan patiënten die faalden met resistentie. De auteurs hebben geen afkapwaarden gedefinieerd.

- Het feit dat de  $C_{min}$  van raltegravir toch voorspellend is voor virologisch response komt overeen met bevindingen van de twee andere integraseremmers: elvitegravir [4] en dolutegravir [5].
- In zwaar voorbehandelde patiënten werd een zwakke relatie gevonden tussen het geometrisch gemiddelde van willekeurig in het doseerinterval afgenomen concentraties en de virologische respons [3106]. Deze relatie werd nog zwakker naarmate patiënten meer actieve middelen in hun regime hadden. Parameters als baseline virale load en volledige gevoeligheid voor darunavir bleken overigens veel belangrijker voor het voorspellen van virologische respons.
- In een ander fase 2 onderzoek werden 134 zwaar voorbehandelde patiënten gerandomiseerd naar 'optimized background therapy' (OBT) met raltegravir in doseringen van 2dd 200, 400 of 600 mg. Ook in deze setting gaven de verschillende doseringen een zelfde effect: de virale load daalde in 24 weken met 1,8, 1,9 en 1,8 log bij deze respectievelijke doseringen [6]. Omdat de geregistreerde dosering 2dd 400mg is geworden zou dit betekenen dat, uitgaande van lineaire farmacokinetiek, een spiegel die een factor 2 lager is dan gemiddeld gevonden bij 2dd 400mg niet tot minder virologische respons zou moeten leiden in sterk voorbehandelde patiënten.
- Het zogenaamde *in vitro* "hollow-fiber" model is toegepast om opheldering te verkrijgen over welke farmacokinetische parameter van raltegravir [7]. Door te variëren met dosis en doseerfrequentie kon bekeken worden of dit  $C_{min}$ ,  $C_{max}$  of AUC was. Het bleek dat AUC het sterkst voorspellend was voor de antivirale activiteit. Deze bevindingen lijken nu echter achterhaald te zijn door de uitkomsten van de PK/PD analyses van het QDMRK onderzoek [8]. Ook is de paper van het hollow fiber model nooit gepubliceerd.

## 2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- In een fase 1 onderzoek ontvingen 30 gezonde mannen gedurende 10 dagen raltegravir in een dosering van 2dd 100, 200, 400, 600 of 800 mg. Opvallend was dat er geen verschillen werden waargenomen in incidentie of ernst van de bijwerkingen tussen de verschillende doseringen [9].
- Uitgaande van lineaire farmacokinetiek, kan dus worden geconcludeerd dat er geen verhoogd risico op bijwerkingen zal bestaan bij spiegels die 2x hoger dan gemiddeld zijn bij gebruik van de geregistreerde dosering van 2dd 400mg.

- Een case serie van een 3 patienten met ernstige slapeloosheid toonde een hoge raltegravir dalspiegel bij 2 van hen: 3,1 en 2,4 mg/l, resp.; de 3e patient had een dalspiegel van 0,22 mg/l wat niet erg hoog is [10].

### 3. Overige relevante informatie

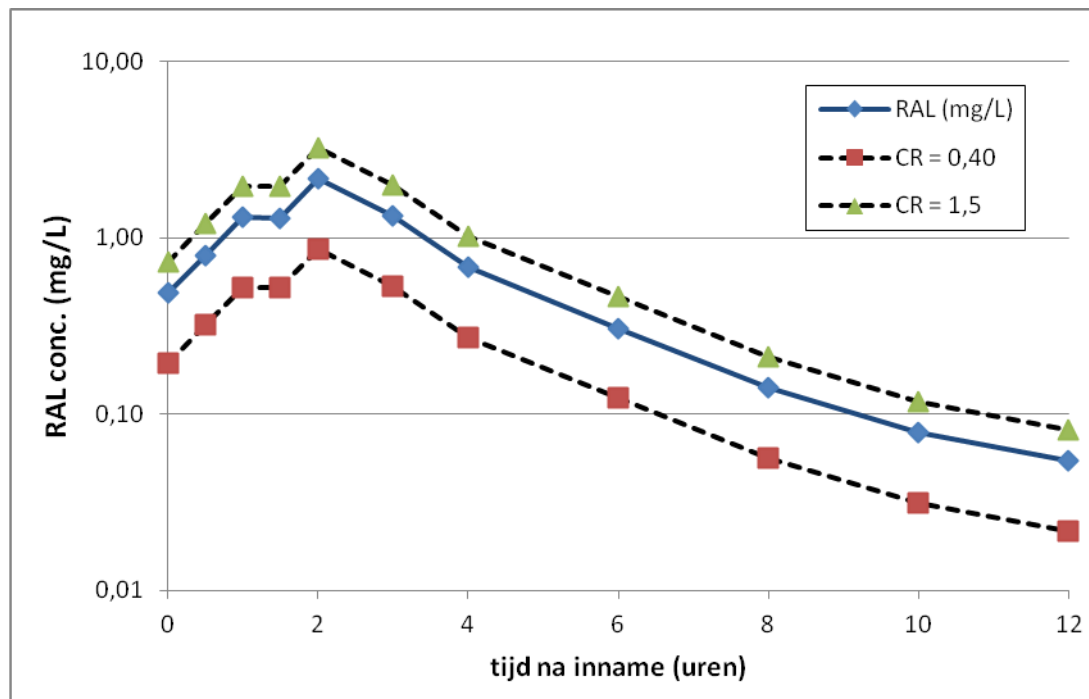
- De farmacokinetiek van raltegravir kenmerkt zich door een initieel korte halfwaardetijd van ca. 1 uur met een terminale halfwaardetijd van 9 uur. Hierdoor kan het in een 2dd dosering lastig zijn om op basis van samples die niet als dalspiegel zijn afgenomen toch een dalspiegel te voorspellen. Een analyse van steady-state spiegels van raltegravir uit een van onze interactiestudies toont ook dat alleen C8 en C10 significant gecorreleerd zijn aan C12. Gezien het belang van goede dalspiegels dient derhalve een echte dalspiegel afgenomen te worden als men een vermoeden heeft dat virologische response niet adequaat is. Als alternatief kan nog met een spiegel vanaf 8 uur na inname gewerkt worden, of een verkorte AUC (zie hieronder).
- Indien men een meer algemeen beeld van raltegravir farmacokinetiek wil hebben kan men ook een verkorte curve (zoals in de transplantatiegeneeskunde) opnemen [11]. De  $AUC_{0-3h}$  is namelijk sterk gecorreleerd aan  $AUC_{0-12h}$  ( $r^2 = 0.929$ ); de verkorte AUC was bepaald door raltegravir spiegels op  $t=0, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5$  en  $3.0$  uur na inname op een nuchtere maag. De gemiddelde  $AUC_{0-3h}$  in de populatie is  $4.3 \text{ h.mg/l}$ ; analoog aan de redenatie hierboven kan een  $AUC_{0-3h}$  die 25% ( $1.1 \text{ h.mg/l}$ ; bij naïeve patiënten) of 50% ( $2.2 \text{ h.mg/l}$ ; bij voorbehandelde patienten nog als therapeutisch beschouwd worden. Met betrekking tot toxiciteit zou een  $AUC_{0-3h}$  die 150% is ( $8.6 \text{ h.mg/l}$ ) nog als normaal beschouwd moeten worden. Het opnemen van een  $AUC_{0-3h}$  kan overwogen worden in bijzondere situaties, zoals gebruik via de sonde, interacties, IC-opname, onverklaarbare non-response, bijwerkingen, etc.
- Raltegravir mag met of zonder voedsel worden ingenomen. Met name vetrijk voedsel heeft echter wel degelijk een duidelijke invloed op de farmacokinetiek van raltegravir. Zo verhoogt toediening van raltegravir na een vetrijke maaltijd de AUC en  $C_{max}$  met ongeveer een factor 2 en de  $C_{12}$  met een factor 4, in vergelijking met toediening op de nuchtere maag [12].
- Toediening van raltegravir na een maaltijd met een matige hoeveelheid vet beïnvloedt de AUC van raltegravir veel minder, met een toename van 13 % ten opzichte van toediening op de nuchtere maag. De  $C_{12}$  van raltegravir is na een maaltijd met matige hoeveelheid vet in vergelijking met nuchter 66 % hoger en de  $C_{max}$  is 5 % hoger [12].
- Raltegravir is geen inductor of remmer van CYP450 enzymen[13]. Raltegravir wordt gemetaboliseerd door UGT1A1. Raltegravir spiegels kunnen worden verhoogd door remmers van UGT1A1 zoals atazanavir: de blootstelling aan raltegravir stijgt bij gebruik van unboosted atazanavir met gemiddeld 72%, en bij gebruik van boosted atazanavir met 41% [14].

- Inductoren van UGT1A1 zorgen echter voor een verlaging van raltegravir spiegels. Het sterkste effect wordt gezien bij rifampicine: dit middel zorgt voor een afname van de blootstelling aan raltegravir van 40% [15]. Echter ook efavirenz, etravirine, ritonavir en tipranavir kunnen raltegravir spiegels verlagen, zij het in mindere mate [16, 17].
- Omeprazol zorgt voor een sterke stijging van raltegravir spiegels (gemiddeld 321%), waarschijnlijk omdat raltegravir beter oplost bij een hoge pH. Hoewel raltegravir i.h.a. goed verdragen wordt is het advies om bij gecombineerd gebruik met protonpompremmers en H<sub>2</sub> antagonisten extra alert te zijn op bijwerkingen van raltegravir [18].

#### 4. Adviezen

- Ondetecteerbare spiegel: bespreek belang therapietrouw en herhaal spiegel aanvraag.
- Dalspiegel < 0.020 mg/L: spiegel is te laag. Bespreek belang regelmatige inname medicatie, controleer op co-medicatie (incl. kruiden), etc. Is dat allemaal in orde: verhoog dosering naar 2 dd 800mg.
- Indien geen dalspiegel maar tijd na inname is tussen 8 en 12 uur: concentratie ratio moet >0,40 zijn om dalspiegel van 0,020 mg/L te kunnen herhalen; indien < 0,40: zie hierboven.
- Indien geen dalspiegel en tijd <8 uur na inname geen advies mogelijk; vraag om dalspiegel.
- Spiegels die 150% boven de gemiddelde PK curve liggen: wees extra alert op bijwerkingen van raltegravir.

### 5. Populatiecurves /therapeutische range



Tijd (h)	RAL (mg/L)	CR = 0,40	CR = 1,5
0	0,485	0,194	0,728
0,5	0,799	0,320	1,199
1	1,301	0,520	1,952
1,5	1,298	0,519	1,946
2	2,149	0,860	3,224
3	1,331	0,532	1,996
4	0,681	0,272	1,021
6	0,307	0,123	0,460
8	0,140	0,056	0,210
10	0,078	0,031	0,117
12	0,055	0,022	0,082

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Versiedatum: 27-08-2014

**Apotheek Radboudumc**

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

### Referenties

1. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, Kovacs CM, Steigbigel RT, Cooper DA, *et al.* Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naïve HIV-1-infected individuals. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* 2006,**43**:509-515.
2. Eron JJ, Jr., Rockstroh JK, Reynes J, Andrade-Villanueva J, Ramalho-Madruga JV, Bekker LG, *et al.* Raltegravir once daily or twice daily in previously untreated patients with HIV-1: a randomised, active-controlled, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2011,**11**:907-915.
3. Garrido C, de Mendoza C, Alvarez E, Garcia F, Morello J, Garcia S, *et al.* Plasma raltegravir exposure influences the antiviral activity and selection of resistance mutations. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2012,**28**:156-164.
4. DeJesus E, Berger D, Markowitz M, Cohen C, Hawkins T, Ruane P, *et al.* Antiviral activity, pharmacokinetics, and dose response of the HIV-1 integrase inhibitor GS-9137 (JTK-303) in treatment-naïve and treatment-experienced patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006,**43**:1-5.
5. Min S, Sloan L, DeJesus E, Hawkins T, McCurdy L, Song I, *et al.* Antiviral activity, safety, and pharmacokinetics/pharmacodynamics of dolutegravir as 10-day monotherapy in HIV-1-infected adults. *AIDS* 2011,**25**:1737-1745.
6. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, *et al.* Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial. *Lancet* 2007,**369**:1261-1269.
7. McSharry J, Weng Q, Kulaway R, Drusano G. Dose range and dose fractionation studies for raltegravir pharmacodynamics in an in vitro hollow fiber infection model system. *10th International workshop on clinical pharmacology of HIV therapy, Amsterdam, the Netherlands, April 15-17, 2009 (abstract O-09)* 2009.
8. Rizk ML, Hang Y, Luo WL, Su J, Zhao J, Campbell H, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacodynamics of once-daily versus twice-daily raltegravir in treatment-naïve HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2012,**56**:3101-3106.
9. Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, Laethem M, De Smet M, Kost JT, *et al.* Safety, tolerability, and pharmacokinetics of raltegravir after single and multiple doses in healthy subjects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2008,**83**:293-299.
10. Eiden C, Peyriere H, Peytavin G, Reynes J. Severe insomnia related to high concentrations of raltegravir. *AIDS* 2011,**25**:725-727.
11. Burger DM, Colbers EPH, Van Luin M, Koopmans PP. AUC0-3h of raltegravir is correlated to AUC0-12h: a novel approach for therapeutic drug monitoring of raltegravir. *11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy Sorrento, Italy, April 7-9, 2010. Abstract #41.* 2010.
12. EMA. Isentress; Summary of Product Characteristics. In; 2013.
13. Iwamoto M, Kassahun K, Troyer MD, Hanley WD, Lu P, Rhoton A, *et al.* Lack of a pharmacokinetic effect of raltegravir on midazolam: in vitro/in vivo correlation. *J. Clin. Pharmacol.* 2008,**48**:209-214.
14. Iwamoto M, Wenning LA, Mistry GC, Petry AS, Liou SY, Ghosh K, *et al.* Atazanavir modestly increases plasma levels of raltegravir in healthy subjects. *Clin. Infect. Dis.* 2008,**47**:137-140.
15. Wenning LA, Hanley WD, Brainard DM, Petry AS, Ghosh K, Jin B, *et al.* Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2009,**53**:2852-2856.
16. Wenning L, Hanley W, Stone J, Moreau A, Kost J, Mangin E, *et al.* Effect of tipranavir + ritonavir (TPV + RTV) on pharmacokinetics of MK-0518. *46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, September 27-30, 2006 (Abstract no.A-374)* 2007.

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 27-08-2014

17. Anderson MS, Kakuda TN, Hanley W, Miller J, Kost JT, Stoltz R, *et al.* Minimal Pharmacokinetic Interaction between the Human Immunodeficiency Virus Nonnucleoside Reverse Transcriptase Inhibitor Etravirine and the Integrase Inhibitor Raltegravir in Healthy Subjects. *Antimicrob.Agents Chemother.* 2008,**52**:4228-4232.
18. Iwamoto M, Wenning LA, Nguyen BY, Teppler H, Moreau AR, Rhodes RR, *et al.* Effects of omeprazole on plasma levels of raltegravir. *Clin.Infect.Dis.* 2009,**48**:489-492.