

### 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 <sup>[1]</sup>. 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 dit 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 op 2dd raltegravir.
- In een fase III onderzoek in therapie-naïeve patiënten (QDMRK, <sup>[2]</sup>) werd raltegravir 1dd 800mg (2 tabletten van 400mg) vergeleken met de geregistreerde 2dd 400mg dosering. Hieruit bleek dat bij patiënten die een hoge virale load op baseline hadden ( $>100.000$  kopieën/ml) en 1dd 800mg gebruikten een significant lagere virologische response hadden. Om die reden werden raltegravir 400mg tabletten niet geregistreerd voor 1dd 800mg dosering. In een PK/PD analyse van alle patiënten in dit onderzoek <sup>[3]</sup> werd wederom voor 2 dd 400mg raltegravir geen relatie gevonden tussen raltegravir PK parameters en virologische response. In de 1dd 800mg arm werd deze relatie echter wel gevonden. Hoewel de baseline virale load een sterkere voorspeller was voor virologisch falen werd ook in een ROC analyse van alleen de 1dd 800mg patiënten een significante relatie gevonden tussen de  $C_{min}$  en het al dan niet bereiken van een virale load  $< 50$  kopieën/ml na 48 weken. De gevonden afkapwaarde was 45 nM = 0,022 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 wordt er geen PK/PD relatie gevonden doordat er weinig virologisch falen optreedt.
- 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 <sup>[4]</sup>. 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 dezelfde patiënten voordat ze faalden en een controle groep van patiënten die nooit faalden <sup>[5]</sup>. 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 patiënten die faalden zonder resistentie ontwikkeling 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 respons komt overeen met bevindingen van de twee andere integraseremmers: elvitegravir<sup>[6]</sup> en dolutegravir<sup>[7]</sup>.
- In een ander fase 2 onderzoek werden 134 uitgebreid 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<sup>[8]</sup>. 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.
- Enkele jaren geleden is een nieuwe formulering van raltegravir geregistreerd (600mg tablet) voor toepassing als 1 dd 1200mg. De farmacokinetiek is niet wezenlijk verschillend van die van 1200mg als 3 x 400mg tabletten, maar die laatste zijn niet geregistreerd voor 1dd toediening. Een farmacokinetische vergelijking<sup>[9]</sup> van 1 dd 1200mg (als 2 x 600mg tabletten) en 2 dd 400mg tabletten laat dalspiegels zien die in dezelfde range liggen (gemiddeld 0,044 mg/L bij 1dd 1200mg vs 0,067 mg/L bij 2 dd 400mg) wat zich vertaalt in een vergelijkbare virologische effectiviteit<sup>[10, 11]</sup>. Wel is bij 2 dd 400mg toediening het circadiaanse ritme beter te zien waardoor ochtenddalspiegels een factor 8 hoger kunnen zijn dan avonddalspiegels. Er zijn geen PK/PD data van deze nieuwe 1dd formulering bekend, derhalve worden die hierboven genoemde afkapwaarden ook gehanteerd voor de 1 dd 1200mg dosering.

## 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<sup>[12]</sup>.
- 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 patiënten met ernstige slapeloosheid toonde een hoge raltegravir dalspiegel bij 2 van hen: 3,1 en 2,4 mg/L, resp.; de 3e patiënt had een dalspiegel van 0,22 mg/l wat niet erg hoog is <sup>[13]</sup>.
- Piekspiegels bij de 1 dd 1200mg zijn ca 4x hoger dan bij de 2 dd 400mg <sup>[9]</sup>, zonder dat er een verschil in bijwerkingen tussen 1dd en 2dd doseren gevonden kon worden. Dit toont aan dat binnen gebruikelijke doseringen er geen concentratieafhankelijke toxiciteit is bij raltegravir.

### 3. Overige relevante informatie

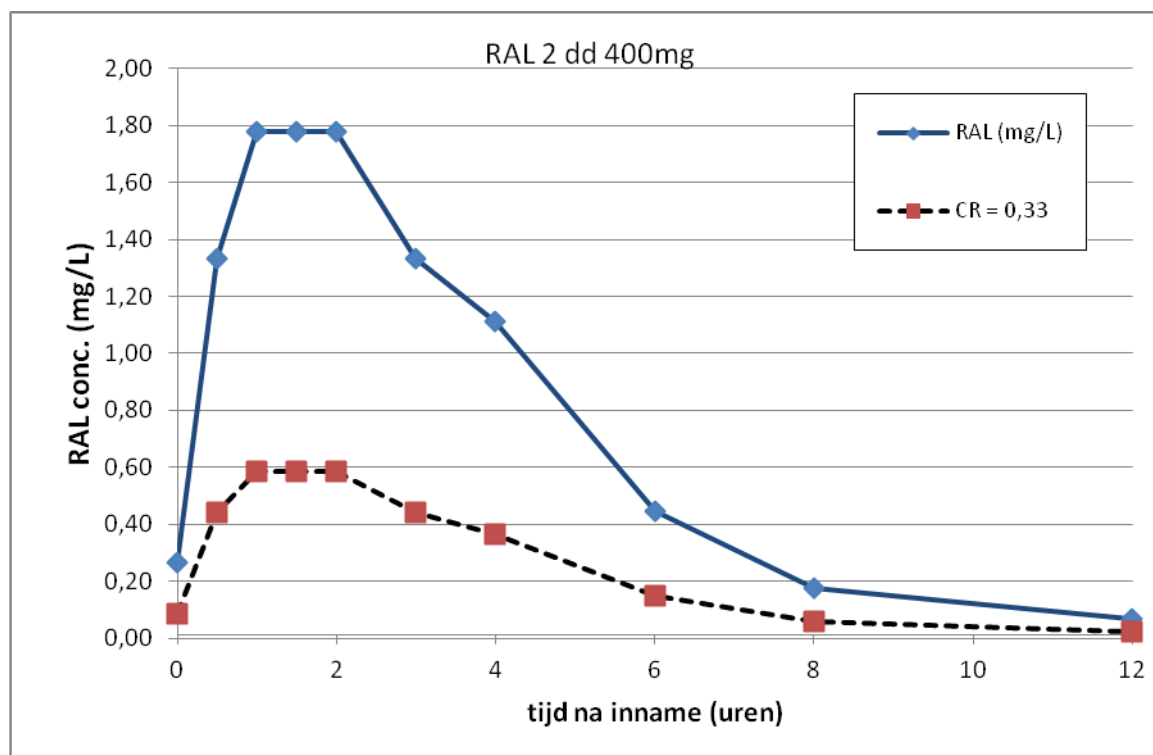
- De farmacokinetiek van raltegravir kenmerkt zich door een initieel korte halfwaardetijd van ca. 1 uur met een terminale halfwaardetijd van 9 uur. Hierdoor kan het in een 2dd dosering lastig zijn om op basis van samples die niet als dalspiegel zijn afgenomen toch een dalspiegel te voorspellen. Een analyse 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.
- Raltegravir kenmerkt zich door een grote inter- en ook intrapatient variatie in haar farmacokinetiek; de grote intra-patient variatie wordt waarschijnlijk verklaard door grote verschillen in absorptie. Het is daarom verstandig om TDM binnen een patient te herhalen voordat een interventie wordt gedaan.
- 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<sub>max</sub> met ongeveer een factor 2 en de C<sub>12</sub> met een factor 4, in vergelijking met toediening op de nuchtere maag <sup>[14]</sup>.
- 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<sub>12</sub> van raltegravir is na een maaltijd met matige hoeveelheid vet in vergelijking met nuchter 66 % hoger en de C<sub>max</sub> is 5 % hoger <sup>[14]</sup>.
- Raltegravir is geen inductor of remmer van CYP450 enzymen <sup>[15]</sup>. Raltegravir wordt gemetaboliseerd door UGT1A1. Raltegravir spiegels kunnen worden verhoogd door remmers van UGT1A1 zoals atazanavir: de blootstelling aan 400mg raltegravir stijgt bij gebruik van unboosted atazanavir met gemiddeld 72%, en bij gebruik van boosted atazanavir met 41% <sup>[16]</sup>. Dit geldt ook voor 1 dd raltegravir <sup>[17, 18]</sup>.
- 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% <sup>[19]</sup>. Echter ook efavirenz, etravirine, ritonavir en tipranavir kunnen raltegravir spiegels verlagen, zij het in mindere mate <sup>[20, 21]</sup>.

- 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 [22]
- Raltegravir bindt zich net als alle andere integraseremmers aan kationen, zoals calcium, magnesium, ijzer, etc..

#### 4. Adviezen

- Ondetecteerbare spiegel: bespreek belang therapietrouw en herhaal spiegelaanvraag.
- Dalspiegel < 0.022 mg/L: spiegel is te laag. Bespreek belang regelmatige inname medicatie, controleer op co-medicatie (incl. kruiden, kationen), laat raltegravir met voedsel innemen. Is dat allemaal in orde: verhoog dosering naar 2 dd 800mg. Dit wordt bijv. ook gedaan bij interactie met rifampicine. Er zijn nog geen data van hogere doseringen van de 600mg tablet dan 1 dd 1200mg. De 600mg tabletten kunnen dan ook niet met rifampicine gecombineerd worden.

#### 5. Populatiecurves /therapeutische range



Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbak

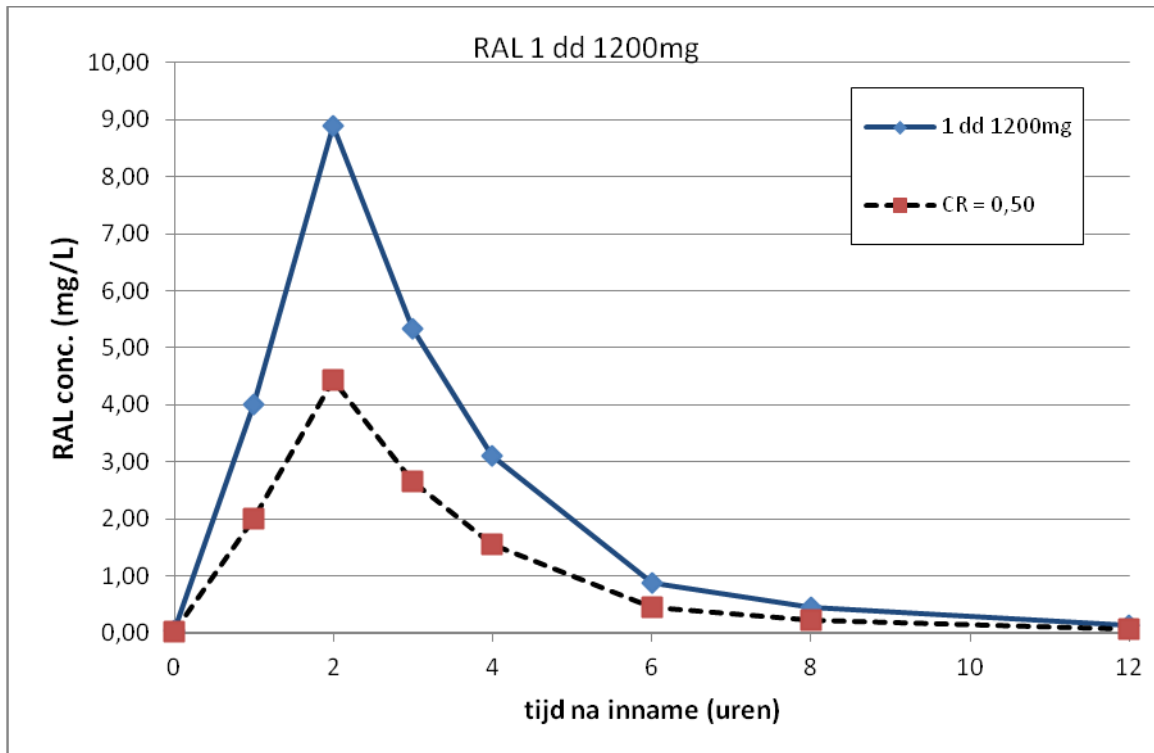
**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 8-11-2018

Bestand:

C:\Users\z160181\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Outlook\98K0V0WP\TDM protocol raltegravir\_2018\_final.docx

Pagina: 4/7



Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbakkers

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 8-11-2018

Bestand:

C:\Users\z160181\AppData\Local\Mi  
crosoft\Windows\Temporary Internet  
Files\Content.Outlook\98K0V0WP\T  
DM protocol  
raltegravir\_2018\_final.docx

Pagina: 5/7

Tijd (h)	2 dd 400mg	
	RAL (mg/L)	CR = 0,33
0	0,267	0,088
0,5	1,333	0,440
1	1,778	0,587
1,5	1,778	0,587
2	1,778	0,587
3	1,333	0,440
4	1,111	0,367
6	0,444	0,147
8	0,178	0,059
12	0,067	0,022

Tijd (h)	1 dd 1200mg	
	RAL (mg/L)	CR = 0,50
0	0,044	0,022
1	4,000	2,000
2	8,888	4,444
3	5,333	2,666
4	3,111	1,555
6	0,889	0,444
8	0,444	0,222
12	0,133	0,067
24	0,044	0,022

### 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-naive HIV-1-infected individuals.** *JAcquirImmuneDeficSyndr* 2006; 43(5):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(12):907-915.
3. 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-naive HIV-infected patients.** *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(6):3101-3106.
4. Ananworanich J, Gorowara M, Avihingsanon A, Kerr SJ, van Heesch N, Khongpetch C, et al. **Pharmacokinetics of and short-term virologic response to low-dose 400-milligram once-daily raltegravir maintenance therapy.** *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56(4):1892-1898.
5. 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(2):156-164.
6. 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-naive and treatment-experienced patients.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(1):1-5.
7. 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(14):1737-1745.
8. 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(9569):1261-1269.
9. Krishna R, Rizk ML, Larson P, Schulz V, Kesisoglou F, Pop R. **Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetics of Once-Daily Formulations of Raltegravir.** *Clin Pharmacol Drug Dev* 2018; 7(2):196-206.

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbak

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 8-11-2018

Bestand:

C:\Users\z160181\AppData\Local\Microsoft\Windows\Temporary Internet Files\Content.Outlook\98K0V0WP\TDM protocol raltegravir\_2018\_final.docx

Pagina: 6/7

10. Cahn P, Sax PE, Squires K, Molina JM, Ratanasuwan W, Rassool M, et al. **Raltegravir 1200 mg Once Daily vs 400 mg Twice Daily, With Emtricitabine and Tenofovir Disoproxil Fumarate, for Previously Untreated HIV-1 Infection: Week 96 Results From ONCEMRK, a Randomized, Double-Blind, Noninferiority Trial.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2018; 78(5):589-598.
11. Cahn P, Kaplan R, Sax PE, Squires K, Molina JM, Avihingsanon A, et al. **Raltegravir 1200 mg once daily versus raltegravir 400 mg twice daily, with tenofovir disoproxil fumarate and emtricitabine, for previously untreated HIV-1 infection: a randomised, double-blind, parallel-group, phase 3, non-inferiority trial.** *Lancet HIV* 2017; 4(11):e486-e494.
12. 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.** *ClinPharmacolTher* 2008; 83(2):293-299.
13. Eiden C, Peyriere H, Peytavin G, Reynes J. **Severe insomnia related to high concentrations of raltegravir.** *AIDS* 2011; 25(5):725-727.
14. EMA. **Isentress; Summary of Product Characteristics.** In; 2014.
15. 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(2):209-214.
16. 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(1):137-140.
17. Krishna R, East L, Larson P, Valiathan C, Deschamps K, Luk JA, et al. **Atazanavir increases the plasma concentrations of 1200 mg raltegravir dose.** *Biopharm Drug Dispos* 2016; 37(9):533-541.
18. Jansen A, Colbers EP, van der Ven AJ, Richter C, Rockstroh JK, Wasmuth JC, et al. **Pharmacokinetics of the combination raltegravir/atazanavir in HIV-1-infected patients.** *HIV medicine* 2013; 14(7):449-452.
19. 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(7):2852-2856.
20. 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 noA-374)* 2007.
21. 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(12):4228-4232.
22. 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(4):489-492.

Beheerder: Stafmedewerker  
Onderzoek

Vindplaatsen: HIV vraagbak

**Apotheek Radboudumc**

Versiedatum: 8-11-2018

Bestand:

C:\Users\z160181\AppData\Local\Mi  
crosoft\Windows\Temporary Internet  
Files\Content.Outlook\98K0V0WP\T  
DM protocol  
raltegravir\_2018\_final.docx

Pagina: 7/7