

TDM-protocol raltegravir

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 0,016 mg/l ($M_w = 482,51$ g/mol). Raltegravir is echter voor slechts ongeveer 17% niet aan eiwit gebonden; als de *in vitro* IC_{95} met een factor 6 wordt vermenigvuldigd, komt dit uit op: $3 \times 0,016 = 0,048$ mg/l. In theorie zouden dalspiegels dus boven deze waarden moeten liggen. Er is echter in klinisch onderzoek geen duidelijke relatie gevonden tussen de C_{min} en virologische respons.¹
- Bij zwaar voorbehandelde patiënten werd wel een zwakke relatie gevonden tussen het geometrisch gemiddelde van willekeurig in het doseerinterval afgenomen concentraties en de virologische respons.¹ 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.¹
- In een fase-II-onderzoek werden 35 therapienaïeve patiënten gerandomiseerd naar 10 dagen monotherapie met raltegravir in doseringen van 2 dd 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.² Omdat de geregistreerde dosering 2 dd 400 mg is geworden, zou dit betekenen dat, uitgaande van lineaire farmacokinetiek, een spiegel die een factor 4 lager is dan gemiddeld gevonden bij 2 dd 400 mg niet tot minder virologische respons zou moeten leiden, althans bij therapienaïeve patiënten.
- In een ander fase-II-onderzoek werden 134 zwaar voorbehandelde patiënten gerandomiseerd naar *optimized background therapy* (OBT) met raltegravir in doseringen van 2 dd 200, 400 of 600 mg. Ook in deze setting gaven de verschillende doseringen eenzelfde effect: de virale *load* daalde in 24 weken met 1,8, 1,9 en 1,8 log bij deze respectievelijke doseringen.³ Omdat de geregistreerde dosering 2 dd 400 mg is geworden, zou dit betekenen dat, uitgaande van lineaire farmacokinetiek, een spiegel die een factor 2 lager is dan gemiddeld gevonden bij 2 dd 400 mg niet tot minder virologische respons zou moeten leiden bij sterk voorbehandelde patiënten.

2. Beschreven relaties tussen spiegel en toxiciteit

- In een fase-I-onderzoek ontvingen 30 gezonde mannen gedurende 10 dagen raltegravir in een dosering van 2 dd 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.⁴
- Uitgaande van lineaire farmacokinetiek kan dus worden geconcludeerd dat er geen verhoogd risico op bijwerkingen zal bestaan bij spiegels die tweemaal hoger dan gemiddeld zijn bij gebruik van de geregistreerde dosering van 2 dd 400 mg.

3. Overige relevante informatie

- 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.⁵
- 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.⁵
- Raltegravir is geen inductor of remmer van CYP₄₅₀-enzymen.⁶ Raltegravir wordt gemetaboliseerd door UGT1A1. Raltegravirspiegels 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%.⁷
- Inductoren van UGT1A1 zorgen voor een verlaging van raltegravirspiegels. Het sterkste effect wordt gezien bij rifampicine: dit middel zorgt voor een afname van de blootstelling aan raltegravir van 40%.⁵ Ook efavirenz, etravirine, ritonavir en tipranavir kunnen raltegravirspiegels verlagen, zij het in mindere mate.⁷⁻¹⁰
- Omeprazol zorgt voor een sterke stijging van raltegravirspiegels (gemiddeld 321%). Het mechanisme achter deze interactie is niet bekend. Voorlopig is het advies om bij gecombineerd gebruik met protonpompremmers en H₂-antagonisten extra alert te zijn op bijwerkingen van raltegravir.⁵

4. Adviezen

- Uit de nu beschikbare informatie is geen duidelijke therapeutische *range* af te leiden. Voorlopig zal daarom worden gerapporteerd of de spiegel van

een patiënt onder het 25^e percentiel of boven het 75^e percentiel van de populatiecurve ligt.

- Ondetecteerbare spiegel: bespreek belang therapietrouw en herhaal spiegel-aanvraag.
- Spiegel tussen 25^e en 75^e percentiel: handhaaf dosering.
- Spiegel boven 75^e percentiel: wees extra alert op bijwerkingen van raltegravir.
- Spiegel onder 25^e percentiel: wees extra alert op effectiviteit van het regime.

5. Populatiecurves/therapeutische range

- De curve is afkomstig van een onderzoek bij gezonde vrijwilligers, waarin 24 gezonde mannen gedurende vijf dagen raltegravir innamen in een tweemaal daagse dosering van 400 mg (*data on file*). Raltegravir werd in dit onderzoek met of zonder voedsel ingenomen, maar op de dag van de curve (bij *steady state*) werd raltegravir ingenomen op de nuchtere maag. Zoals te zien in de curve wordt de farmacokinetiek van raltegravir gekenmerkt door een grote inter-individuele variabiliteit. Het middel kent echter ook een grote intra-individuele variabiliteit.
- Het 10-uurspunt en het 12-uurspunt in deze curve zijn verkregen door middel van extrapolatie.

	25 ^e percentiel	mediane populatiedata 2 dd 400 mg	75 ^e percentiel
tijd	mg/l	mg/l	mg/l
0	0,13	0,26	0,61
0,5	0,28	0,37	1,44
1	0,43	0,76	1,76
1,5	0,36	1,09	1,95
2	0,33	1,11	1,87
3	0,24	0,78	1,61
4	0,20	0,43	0,91
5	0,15	0,27	0,55
6	0,11	0,16	0,35
8	0,054	0,075	0,14
10	0,025	0,035	0,067
12	0,011	0,016	0,031

Referenties

1. Wenning LA, Hwang E, Nguyen B-Y, Tepler H, Danovich R, Iwamoto M, et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) analyses for raltegravir (RAL) in phase III studies in treatment experienced HIV-infected patients following 48 weeks of treatment. 48th Annual ICAAC / IDSA 46th Annual Meeting, 2008, abstract H-4054.
2. 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(5):509-15.
3. 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):1261-9.
4. Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, Laethem M, De SM, Kost JT, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of raltegravir after single and multiple doses in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2008. doi:10.1038/sj.cpt.6100281.
5. EMEA. Isentress; Summary of Product Characteristics.
6. 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):209-14.
7. 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):137-40.
8. Iwamoto M, Wenning L, Liou S, Kost J, Mangin E, Strohmaier K, et al. Rifampin (RIF) modestly reduces plasma levels of MK-0518. *Int Congr Drug Ther HIV Infect*. (Nov 12-16, Glasgow) 2006, abstract P299.
9. 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 ICAAC, San Francisco, september 2006, abstract A-375.
10. 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):4228-32.