

Läkemedelsmonografier

Isentress (raltegravir)

ATC-kod: J05AX08

Filmdragerad tablett innehåller 400 mg raltegravir (som kalium). Varje tablett innehåller 26,06 mg laktosmonohydrat som hjälpämne.

MSD

Sammanfattning

Isentress (raltegravir) är det första godkända läkemedlet ur klassen integrashämmare. Effekten av raltegravir som tillägg till optimerad bakgrundsterapi har studerats i stora placebokontrollerade pivotala studier av behandlingserfarna hiv-1-infekterade patienter. Patienterna hade avancerad hiv-infektion (90 % CDC-klass C) och uttalad resistens mot godkända hiv-läkemedel. Drygt 60 % av patienterna som erhöll raltegravir uppvisade icke detekterbara virusnivåer efter 24 veckors behandling, vilket var signifikant bättre än resultatet med placebo (cirka 30 %).

Den antivirala potensen är hög – raltegravir givet med 2 nukleosidanaloger till behandlingsnaiva patienter medförde icke detekterbara virusnivåer efter signifikant kortare tids behandling än vad man sett under behandling med annat hiv-läkemedel (efavirenz).

Emellertid har man hos patienter som sviktat under behandling med raltegravir i hiv-isolat ofta sett nyckelmutationer som bekräftar raltegravirresistens (Q148H/K/R och N155H). Preliminära data talar för en korsresistens inom klassen integrashämmare. Det är således av stor vikt att raltegravir ges i kombination med andra aktiva läkemedel för att undvika klassomfattande resistensutveckling.

Raltegravir var väl tolererat och gav samma typ och grad av biverkningar som placebo i de pivotala studierna. Behandling med raltegravir påverkar ej blodlipider (t-kolesterol, LDL, triglycerider). I prekliniska studier har man inte sett några signaler avseende toxicitet. Säkerhetsdata är fortfarande av begränsad omfattning.

Till skillnad från många andra hiv-läkemedel har raltegravir en låg interaktionspotential.

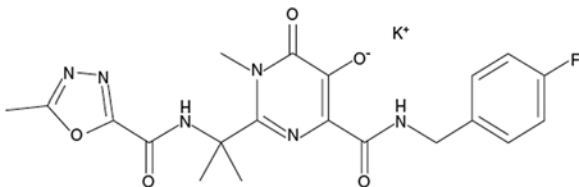
Datum för godkännande: 2007-12-20 (central procedur).

Läkemedelsverkets värdering

Raltegravir är ett mycket värdefullt tillskott till behandlingserfarna hiv-1-infekterade patienter. Den anti-retrovirala potensen är uttalat god liksom den säkerhetsprofil som hittills presenterats. För patienter med ett stort antal andra läkemedel är raltegravirs relativt låga interaktionspotential också värdefull.

Verksam beståndsdel

Den verksamma beståndsdelen i Isentress är raltegravir.



Indikationer

Raltegravir i kombination med andra antiretrovirala läkemedel är indicerat för behandlingserfarna, vuxna hiv-1-infekterade patienter.

Dosering

Rekommenderad dos Isentress är 400 mg två gånger dagligen, med eller utan föda.

Farmakokinetik

Absorption

Raltegravir (400 mg b.i.d.) administrerades utan hänsyn till föda i de pivotala studierna, vilket också blev rekommendationen för dosering vid godkännandet. Raltegravirs koncentrationsprofil påverkas dock uttalat av fettrik föda. Vid samtidigt intag av måltid med måttlig respektive hög fetthalt ses en cirka 65-procentig respektive fyrfaldig ökning av C_{\min} -koncentration (12-timmarsvärdet), jämfört med intag i fastande. C_{\max} påverkas i mindre utsträckning och förskjuts så att koncentrationsprofilen mera liknar den som ses med en slow release-formulering. Vid samtidigt intag av måltid med låg fetthalt sågs däremot ingen ökning av raltegravirkoncentrationer.

Om, utifrån ovanstående, samtidigt intag av mera fetthaltig föda kan ha en positiv effekt på behandlingsutfall hos vissa patientgrupper, till exempel vid uttalad resistens mot andra ingående läkemedel, eller då det föreligger interaktion med inducerande läkemedel är oklart, och kan ej utvärderas från studierna.

Hos friska försökspersoner ökar C_{\max} - AUC och C_{\min} proportionellt inom dosintervallet 100–800 mg. Den absoluta biotillgängligheten för raltegravir har inte fastställts.

Distribution

Raltegravir är bundet till humant plasmaprotein till cirka 83 % inom koncentrationsintervallet 2–10 μM . Penetration till centrala nervsystemet i människa, avläst som koncentration i cerebrospinalvätska, är ännu ej studerat.

Raltegravir passerade med lätthet moderkakan hos råtta, men penetrerade inte till CNS i någon märkbar utsträckning.

Metabolism och utsöndring

Den huvudsakliga mekanismen för clearance av raltegravir är UGT1A1-medierad glukuronidering, vilket sker i levern. Raltegravir påverkar i sig inte enzymet.

Efter intag i fastande är halveringstiden för raltegravir ungefär nio timmar, med en snabb första fas (~ 1 timme), vilken står för stora delar av AUC. Som framgått ovan är förhållandet annorlunda vid samtidigt intag av fettrik föda.

Efter peroral administrering av raltegravir utsöndrades cirka 51 % och 32 % av dosen i feces respektive urin. I feces förekom enbart raltegravir, varav merparten troligen härrör från hydrolys av raltegravirglukuronid som utsöndrats i gallan och av icke absorberat läkemedel. I urinen sågs raltegravir (9 % av dosen) och raltegravir-glukuronid (23 % av dosen).

UGT1A1-polymorfism

Genetisk polymorfism i UGT1A1-genen är vanligt förekommande och kan medföra nedsatt aktivitet av detta enzym. I en jämförelse av 30 försökspersoner med en vanligt förekommande polymorfism (*28/*28-genotyp) och 27 försökspersoner med vildtyps-genotyp uppgick det geometriska medelvärdet av kvoten för AUC till 1,41 (CI90 %: 96; 2,09) och för $C_{12\text{h}}$ till 1,91 (CI90%: 1,43; 2,55), det vill säga det sågs en signifikant ökning av raltegravirexponering hos individer med sådan polymorfism, ungefär samma ökning som ses då raltegravir ges samtidigt som atazanavir (se senare avsnitt). Dosjustering anses inte nödvändigt hos personer med reducerad UGT1A1-aktivitet på grund av genetisk polymorfism.

Farmakokinetik i speciella patientgrupper

a) Patienter med nedsatt njurfunktion

Farmakokinetik är jämförd mellan patienter med normal ($n = 10$) och uttalat nedsatt ($n = 10$) njurfunktion. Ingen uppenbar association sågs mellan raltegravirs $AUC_{0-\infty}$, C_{\max} eller $C_{12\text{h}}$ och njurfunktion. Ingen dosjustering krävs vid nedsatt njurfunktion.

b) Patienter med nedsatt leverfunktion

Farmakokinetik är jämförd mellan patienter med normal ($n = 8$) och måttligt nedsatt (Child-Pugh scores 7–8, $n = 8$) leverfunktion. Variabiliteten var högre för patienter med nedsatt funktion (AUC 3,05 $\mu\text{M} \times \text{h}$ till 50,08 $\mu\text{M} \times \text{h}$) än för patienter med normal

funktion (AUC 13,24–36,42 $\mu\text{M} \times \text{h}$). Vid jämförelse av medelvärden förelåg dock ingen kliniskt relevant skillnad; glukuronidering är inte till så stor utsträckning påverkad vid nedsatt leverfunktion. Man har ej utfört studier på patienter med uttalat nedsatt leverfunktion och ingen dosjustering anses befogad.

c) Andra grupper

I de pivotala studierna sågs ingen farmakokinetisk påverkan beroende av kön, ålder eller ras. Denna populationskinetik bör tolkas försiktigt med tanke på att patienterna i fas II- och III-studierna doserade Isentress utan hänsyn till födointag, och andelen kvinnor respektive åldersvariation var låg.

Interaktioner med andra läkemedel

Som framgått påverkas raltegravir av läkemedel som hämmar eller inducerar UGT1A1, medan raltegravir inte signifikant påverkar enzymet vid terapeutiska koncentrationer. Absorptionen påverkas av pH i magsäcken. Raltegravir har ingen signifikant metabolismering via CYP-systemet.

Huvudsakliga interaktioner summeras nedan; för detaljer hänvisas till produktresumé (respektive FASS):

Ökade koncentrationer av raltegravir

- Atazanavir (med eller utan ritonavir) hämmar UGT1A1 och medför en signifikant ökad exponering av raltegravir: Dosjustering av raltegravir krävs emellertid inte.
- Tenofovir ökar signifikant exponeringen av raltegravir, av oklar anledning. Dosjustering krävs ej.
- Omeprazol (som representant för syrahämmare) medför en kraftigt ökad exponering av raltegravir med en 4-faldig ökning av C_{\max} och 3-faldig ökning av AUC. Det är oklart om detta medför en säkerhetsrisk. Syrahämmande läkemedel bör i möjligaste mån undvikas.

Minskade koncentrationer av raltegravir

- Efavirenz inducerar UGT1A1 och sänker raltegravirexponeringen signifikant (AUC ↓ cirka 35 %, $C_{12\text{h}}$ ↓ cirka 20 %). Dosjustering av raltegravir krävs inte.
- Rifampicin inducerar UGT1A1 och sänker exponeringen av raltegravir (AUC ↓ cirka 40 %, $C_{12\text{h}}$ ↓ cirka 60 %). Det är oklart om denna relativt uttalade sänkning av raltegravir kan medföra nedsatt effekt och kombinationen bör om möjligt undvikas. Effekten av ökad (till exempel dubblerad) dos av raltegravir för att kompensera detta har ej studerats.
- Rifabutin skall studeras. Den inducerande effekten är mindre uttalad än den som ses med rifampicin, varför kombinationen sannolikt kommer att kunna ges utan dosjustering av raltegravir.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism: När hiv-virus har penetrerat cellen, omvandlas hiv-RNA till hiv-DNA via hiv-virusets reverserade transkriptas. Integras, även detta ett

hiv-kodat enzym, infogar därefter detta hiv-DNA i värdcellens genom. Raltegravir hämmar hiv-integras selektivt och förhindrar härmed infogningen av hiv-DNA i värdcellens genom. hiv-genom som inte integrerats kan inte styra produktionen av nya infektiösa viruspartiklar.

Man har inte funnit att raltegravir signifikant inhiberar något humant enzym, inklusive DNA-polymeras α , β och γ .

Antiviral aktivitet *in vitro*

Vid koncentrationerna 31 ± 20 nM resulterade raltegravir i 95 % hämning (IC₉₅) av hiv-1-stam H9IIIIB (T-lymfoidcellkulturer med 10 % fetalt kalvserum). För 15 kliniska isolat (6 subtyper representerade) var IC₉₅ 6-50 nM (perifera mononukleära celler).

Enstaka tester har gjorts på hiv-2-isolat (i CEM 174 celler) med lågt IC₉₅ (6 nM).

Resistens *in vitro*

Vid successivt ökande koncentrationer av raltegravir i cellkultur utvecklade hiv-1 (laboratorieisolat) mutation Q148K, senare följt av mutationer E138A och G140A. Introduktion av mutationer Q148K, E138A/Q148 och E138A/G140A/Q148K i vildtypsvirus medförde genomsnittligt en 46-faldig, 90-faldig och 508-faldig ökning av IC₅₀-värden.

Resistens *in vivo*

I analys av virus från 60 patienter med virologisk svikt under behandling med raltegravir (pivotala studierna) uppvisade 42 patienter (70 %) virus med nytillkomna mutationer i integrasgenen (Tabell I). Två huvudsakliga nyckelmutationer har identifierats:

- N155H (med sekundära mutationer E92Q, V151I, T97A, G163Roch L74M).

- Q148K/R/H (med sekundära mutationer G140S/A och E138K).

En tredje nyckelmutation är sannolikt Y143HR/C (med föreslagna sekundära mutationer L74A/I, E92Q, T97A, I203M och S230R).

Primärmutationerna ger ensamma en signifikant nedsatt känslighet för raltegravir *in vitro*, vilket inte är fallet med de sekundära mutationerna. Tillsammans med primärmutation medför de däremot ytterligare nedsatt känslighet och ibland ökad viral fitness *in vitro*.

Ett fåtal av nämnda patienter (3/60) uppvisade endast nytillkomna sekundära integrasmutationer, utan att man hittade någon av de nämnda primära mutationerna.

Korsresistens

In vitro rapporteras korsresistens även med andra integrashämmare under utveckling. I en fas II-studie av elvitegravir, integrashämmare, sågs mutationer E92Q, E138K, Q148R/K/H eller N155H i virus från patienter med virologisk svikt (1). Således antar man att det kan föreligga hög grad av korsresistens även *in vivo*, inom klassen integrashämmare. Graden av korsresistens behöver dock bestämmas empiriskt för nya integrashämmare.

Klinisk effekt

Dosstudier

Raltegravir i monoterapi

Raltegravir har testats i tio dagars monoterapi (Tabell II). Ingen signifikant skillnad av korttidseffekt sågs i dosintervallet 100–600 mg b.i.d.

Dosstudie, kombinationsbehandling, behandlings-

Tabell I. Genotypisk resistens från patienter ($n = 60$) med behandlingssvikt under raltegravir i pivotala studierna, data till och med vecka 24.

Resistensmönster	n (%)
N155	21 (35)
Q148	9 (15)
Y143	5 (8,3)
Multipla (av ovanstående)	4 (6,7)
Endast "sekundära"	3 (5)
Inga nytillkomna ¹	18 (30)

¹Av mutationer som hittills anses vara kopplade till raltegravir

Tabell II. Sänkning av hiv-1 RNA dag 10 efter tio dagars monoterapi (2).

Dos	Antal patienter	medel (CI 95 %) \log_{10} kopior/mL
100 mg b.i.d.	7	-1,93 (-2,44; -1,42)
200 mg b.i.d.	7	-1,98 (-2,49; -1,47)
400 mg b.i.d.	6	-1,66 (-1,99; -1,34)
600 mg b.i.d.	8	-2,16 (-2,55; -1,77)
Placebo	7	-0,17 (-0,42; 0,07)

naiva patienter (studie 004)

Samma doser som ovan har under 48 veckor jämförts med efavirenz, allt tillsammans med tenofovir/lamivudin. Utfallet med raltegravir, oberoende av dos, var jämförbart med det för efavirenz (Tabell III).

I studie 004 noterades att den initiala sänkningen av hiv-RNA var signifikant snabbare med raltegravir än med efavirenz (Figur 1). Efter fyra veckors behandling uppvisade cirka 70 % av patienterna som fick raltegravir + tenofovir/lamivudin icke detekterbar virusnivå jämfört med cirka 20 % av dem som fick efavirenz + tenofovir/lamivudin, trots liknande hiv-RNA vid baseline (3). Den kliniska signifikansen av detta är oklar.

Dosstudie, kombinationsbehandling, behandlingserfarna patienter (studie 005).

Raltegravir i dos 200, 400 eller 600 mg b.i.d. jämfördes med placebo, allt tillsammans med optimerad bakgrundsterapi, i behandlingserfarna patienter. Behandlingsutfall vecka 24 var liknande för de olika doserna raltegravir (Tabell IV).

Denna studie skulle också utvärdera säkerhet (res-

pektive effekt) för raltegravir givet med (n = 127) eller utan atazanavir (n = 52) som en del av optimerad bakgrundsbehandling; som tidigare nämnts ökar atazanavir exponeringen av raltegravir. Biverkningsfrekvensen hos patienter med raltegravir var generellt jämförbar med den hos patienter med eller utan atazanavir.

Pivotala studier

Godkännandet av raltegravir för aktuell patientgrupp (behandlingserfarna patienter) baseras på 48 veckors data från två identiska randomiserade, kontrollerade, blindade multicenterstudier:

BENCHMRK 1 (n = 352, Europa, Asien, Sydamerika) och BENCHMRK 2 (n = 351, Nord- och Sydamerika)

Huvudsakliga inklusionskriterier:

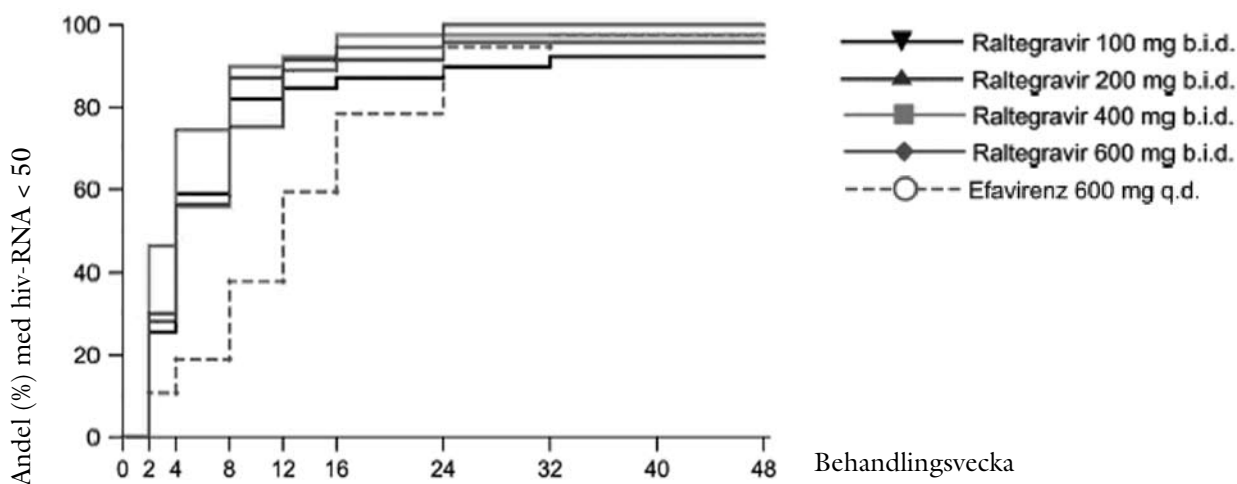
- Resistens mot minst ett läkemedel inom vardera klasser NRTI, NNRTI och PI.
- Hiv-RNA >1 000 kopior under aktuell behandling (minst två månaders duration).
- ≥ 16 år.

Tabell III. Resultat vecka 48 med raltegravir respektive efavirenz i kombination med tenofovir/lamivudin-behandlingsnaiva patienter.

Hiv-1 RNA, < 50 kopior/mL	Alla n/N (%)
Raltegravir, 100 mg b.i.d.	33/39 (85)
Raltegravir, 200 mg b.i.d.	33/40 (83)
Raltegravir, 400 mg b.i.d.	36/41 (88)
Raltegravir, 600 mg b.i.d.	35/40 (88)
Efavirenz, 600 mg q.d.	33/38 (87)
Ökning Cd4+ T-celler jämfört baseline ¹	medel, celler/μL (CI 95 %)
Raltegravir, 100 mg b.i.d.	221 (171–271)
Raltegravir, 200 mg b.i.d.	146 (96–197)
Raltegravir, 400 mg b.i.d.	144 (109–179)
Raltegravir, 600 mg b.i.d.	187 (150–223)
Efavirenz, 600 mg q.d.	170 (125–215)

¹ Medelvärde för Cd4+ T-celler vid baseline: 260 celler/μL, välbalanserat mellan grupperna.

Figur 1.



Design: Patienterna randomiserades (2:1) till (blindad) behandling med raltegravir 400 mg oralt två gånger dagligen eller placebo i kombination med optimerad bakgrund (OBT). OBT kunde inkludera enfuvirtid, tipranavir, och efterhand även darunavir.

BENCHMRK-studierna pågår, med en total duration på 156 veckor.

Resultat

De inkluderade patienterna hade traditionella baseline-karakteristika för aktuell typ av studie, det vill säga

huvudsakligen vita medelålders män, med framskriden hiv-infektion med resistens mot ett flertal läkemedel och omfattande tidigare antiretroviral terapi (Tabell V). Flertalet patienter inkluderades vid amerikanska respektive europeiska kliniker.

Drygt 60 % av patienterna behandlade med raltegravir uppvisade icke detekterbar virusnivå vecka 24, vilket var cirka 30 % bättre jämfört med placebo (Tabell VI). Behandlingsutfallet med raltegravir var starkt associerat till antal aktiva läkemedel i OBT.

Tabell IV. Resultat v 24 i dos-kombinationsstudie, behandlingserfarna patienter.

	Raltegravir (b.i.d)			Placebo (n = 45)
	200 mg (n = 43)	400 mg (n = 45)	600 mg (n = 45)	
Andel med hiv-RNA < 50 kopior/mL, n (%)	28 (65,1)	25 (55,6)	30 (66,7)	6 (13,3)
Hiv-RNA-sänkning (log ₁₀ kopior/mL)	-1,80	-1,87	-1,84	-0,35
Ökning Cd4+ T-celler, medel (celler/μL)	62,9	112,8	94,1	5,4

Tabell V. Patientkarakteristika i BENCHMRK 1 + 2 (n = 699).

Manligt kön	88 %
Ras (vit, svart, latinamerikan, asiat), %	68; 13; 10; 3
Inkluderad från Nordamerika:	42 %
Europa:	37 %
Ålder, medel	45 år
CD4-tal (celler/μL blod)	~150
Hiv-RNA (log ₁₀ kopior/mL)	4,6
Antal år med ART	~10
≤ 1 "aktiva" läkemedel i OBT (GSS)	65 %
Co-infektion Hepatit C (ej B)	9 %
Hepatit B (ej C)	6 %

Tabell VI. Resultat vecka 24, BENCHMRK 1 + 2, ITT.

	Raltegravir 400 mg b.i.d. (n = 462)	Placebo (n = 237)	Skillnad mot placebo, % (CI 95 %)
Ökning av CD4-T-celler, medel/μL blod	84	37	
Andel (%) hiv-RNA < 50 kopior/mL Alla	63	34	30,0 (22,3; 37,4)
Vid baseline hiv-RNA:			
≥ 100 000 kopior/mL	47	15	
< 100 000 kopior/mL	74	44	
Med antal aktiva ARV i OBT ¹ =			
0	44 (49/111)	6 (4/64)	37,9 (26,0; 48,4)
1	71 (122/173)	37 (35/94)	33,3 (21,0; 44,6)
2	75 (81/108)	60 (29/48)	14,6 (-0,9; 30,7)
Enfuvirtid med i OBT			
Ja (för första gången)	81 (73/90)	62 (29/47)	19,4 (3,8; 35,6)
Nej	62 (173/278)	30 (43/145)	32,6 (22,8; 41,5)
Darunavir med i OBT			
Ja (för första gången)	72 (114/159)	55 (48/88)	17,2 (4,7; 29,6)
Nej	62 (169/271)	24 (32/135)	38,7 (29,0; 47,3)

¹Baserat på GSS, "Genotypic Sensitivity Score".

Andra patientgrupper

Tidigare obehandlade vuxna

48-veckorsdata från dosstudier av tidigare obehandlade patienter finns presenterade tidigare i monografin. Konfirmerande studier pågår; för godkännande krävs tvåårsdata om man visar non-inferiority och ettårsdata om man visar superiority för denna patientgrupp.

Barn

Det pågår studier av behandlingserfarna barn och unga vuxna. Resultat skall enligt aktuell planering presenteras under 2011.

Säkerhetsvärdering

Sammanfattningsvis var raltegravir väl tolererat i de pivotala studierna. I dessa avbröts behandling på grund av biverkningar hos cirka 2 % av patienter behandlade med raltegravir, liknande som med placebo.

Prekliniska data

Gångse studier avseende allmäntoxicitet, upprepad dosering avseende toxicitet, genotoxicitet och utvecklingstoxicitet har utförts med raltegravir på möss, råttor, hundar och kaniner. Vid exponeringsnivåer betydligt högre än terapeutiska koncentrationer sågs ingen specifik toxicitet; det vill säga inget målorgan för toxicitet sågs i djurstudierna.

Långtidsstudier (två år) av karcinogenicitet för raltegravir hos gnagare pågår men är ännu inte slutförda. Ingen mutagenicitet sågs *in vitro*. Raltegravir var inte teratogent i studier avseende utvecklingstoxicitet på råttor och kaniner.

Kliniska säkerhetsdata

Exponering

Vid godkännandet hade 758 patienter randomiserats till raltegravir. Inkluderande patienter som erhållit raltegravir open-label inom studierna var siffran 900. Medianexponeringen av dos 400 mg b.i.d. var 35 veckor; de flesta hade exponerats minst 24 veckor (upp till 90 veckor).

Biverkningar

I poolad analys av pivotala studierna och föregående dosstudie (studie 005, behandlingserfarna patienter) sågs biverkningar i liknande frekvens bland patienter randomiserade till raltegravir, jämfört med de randomiserade till placebo (Tabell VII).

Utslag tenderade att ses i högre frekvens med raltegravir (23/507, 4,5 % jämfört med 8/282, 2,8 %). Inga av dessa utslag var allvarliga, eller medförde utsättning av raltegravir. Av utslag som prövarna ansåg vara relaterade till studiedrog, var frekvensen helt liknande (raltegravir 2 %, placebo 2,5 %).

Patienter som behandlades med atazanavir och/eller tenofovir får en högre exponering av raltegravir (se tidigare, ”Interaktioner med andra läkemedel”). Sådan behandling som del i OBT påverkade ej biverkningsfrekvens/mönster.

Maligniteter

Vid senaste rapporteringen inför godkännandet hade 19 maligniteter rapporterats hos patienter behandlade med raltegravir inom nämnda studier av behandlingserfarna och behandlingsnaiva patienter – en liknande frekvens som hos placebogruppen, relativ risk 1,2 (0,4–4,1). Av dessa 19 var åtta rekurrenta, det vill säga hade diagnostiserats innan inklusion i studien. Typen av maligniteter var de typiska för aktuell patientgrupp. Maligniteter följs inom risk management-programmet.

Påverkan på laboratorievärden

En något högre frekvens av transaminasstegringar sågs med raltegravir (cirka 4,5 %) än med placebo (cirka 2,5 %) hos behandlingserfarna patienter. Likaså var CK-stegring något vanligare inom samma patientgrupp (3,2 % jämfört med 0,9 %). Övriga, sedvanliga, parametrar förekom i samma frekvens. Emellertid var både transaminasstegringar och CK-stegring mindre vanliga med raltegravir än med efavirenz i studie 004, behandlingsnaiva patienter.

Sammanfattningsvis har man inte sett någon signifikant påverkan av raltegravir på sedvanlig blodkemi.

Med tanke på avancerad OBT i de pivotala stu-

Tabell VII. Biverkningar (%) inom pivotala studier och fas IIb dosstudie (005).

Typ av biverkan	400 mg b.i.d. (N = 507)	Placebo (N = 282)	Skillnad raltegravir vs. placebo, % CI95
Patienter med ≥ 1 biverkan	84,0	86,2	-7,1; 3,2
Gastrointestinala			
Diarré	16,6	19,5	-8,8; 2,5
Illamående	9,9	14,2	-9,5; 0,3
Metabola	10,3	8,5	-2,7; 5,8
Muskuloskeletala	15,2	13,5	-3,6; 6,6
CNS	22,1	22,7	-6,9; 5,3
Huvudvärk	9,7	11,7	-6,9; 2,3
Psykiatriska	10,8	12,1	-6,2; 3,3
Hud – utslag	4,5	2,8	-1,0; 4,5

dierna är data avseende blodlipider mest intressanta att studera i behandlingsnaiva patienter. I tidigare nämnda studie 004 (behandlingsnaiva) sågs ingen påverkan på blodlipider (t-kolesterol, LDL, HDL eller triglycerider) av raltegravir givet tillsammans med tenofovir/lamivudin.

QT-tid

Vid dosering av 1 600 mg raltegravir till friska försökspersoner (n = 12, moxifloxacin som positiv kontroll) sågs ingen association mellan koncentrationer av raltegravir och QT-tid. Man anser ej att det finns risk för QT-påverkan med raltegravir givet i godkänd dosering.

Diskussion

Raltegravir, den första godkända integrashämmaren, har visat sig vara en potent antiretroviral. Flera positiva aspekter noteras:

- Behandlingsutfallet i de pivotala studierna var lovande, då andelen patienter som uppnådde icke detekterbar virusnivå med raltegravir (drygt 60 %) var cirka 30 % högre än vad som sågs med placebo.
- De säkerhetsdata som hittills presenterats är begränsade, men har inte visat några signaler avseende toxicitet, vare sig i prekliniska eller kliniska studier.
- Raltegravir har en relativt låg interaktionspotential och är således lätt att dosera tillsammans med andra läkemedel.

Den hiv-RNA-sänkning som ses vid kort tids monoterapi är jämförbar med den som ses med bostrad proteashämmare, det vill säga cirka $-2\log_{10}$ efter tio dagars behandling. I explorativ dosstudie av behandlingsnaiva patienter uppnådde patienter behandlade med raltegravir plus tenofovir/lamivudin icke detekterbar virusnivå signifikant snabbare än vad som setts med tidigare godkända trippelbehandlingar; cirka 70 % av patienterna hade icke detekterbart hiv-RNA redan efter fyra veckors behandling.

Den modell som hittills angivits som förklaring av den bifasiska sänkning av hiv-RNA som ses vid antiretroviral behandling ifrågasätts härmed till del (4). Man har tidigare sagt att virus i den långsammare andra fasen av virussänkning under hiv-behandling kommer från vilande långlivade celler och/eller från utsläpp från dentritiska celler. En efterhand sjunkande cytotoxisk T-cellsrespons har även föreslagits

som orsak. Ingen av dessa teorier kan förklara varför raltegravir, som ren integrashämmare, skulle påverka den andra virusfasen annorlunda, eftersom modellerna föreslår att detta virus härstammar från källor som en integrashämmare inte skulle påverka (redan integrerat virus).

Det faktum att raltegravir givet i kombination medför en påtagligt snabb sänkning av virusnivåer har redan hunnit få stor uppmärksamhet inom professionen. I detta sammanhang bör dock noteras att raltegravir, och andra integrashämmare under utveckling, inte har en hög barriär mot resistens. För att signifikant nedsatt känslighet ska utvecklas mot bostrad proteashämmare krävs generellt flera mutationer i hiv-proteasgenen, det vill säga det råder en hög barriär mot resistens. För andra nu godkända direkta antiretroviraler, inklusive integrashämmare, kan enstaka mutationer i hiv-genomet medföra uttalat nedsatt känslighet hos det muterade viruset, så kallade nyckelmutationer. Åtminstone tre sådana nyckelmutationer är identifierade för raltegravir, vilka ensamma kraftigt reducerar känsligheten för preparatet. Vidare finns redan övertygande data som talar för att det råder en hög grad av korsresistens inom klassen integrashämmare. Detta innebär, den höga antivirala potensen till trots, att det är av stor vikt att raltegravir ges i kombination med andra aktiva läkemedel, för att undvika klassomfattande resistensutveckling.

Referenser

Där referens ej ges är data hämtade från godkännandeprocessens utredningsrapporter. Dessa finns till del summerade i Isentress European Public Assessment Report (Scientific Discussion): <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/>

1. McColl DJ, et al. Resistance and cross-resistance to first-generation integrase inhibitors: insights from a Phase II study of elvitegravir (GS-9137). 16th International HIV Drug Resistance Workshop; 2007, Abstract 9.
2. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY, 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. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:509-15.
3. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 Integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;1;46:125-33.
4. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS* 2007;21:2315-2321.