

## Hepatic safety and efficacy of raltegravir in patients Co-infected with HIV and HBV or HCV

Bilirubin increase	3.9 (2.4)	3.6 (2.4)	5.6 (6.1)	2.0 (1.9)	0	0.8	0	0
% with Hepatic AE	2.6	3.9	5.4	4.0	0	3.0	0	0.4
% with HIV RNA <50**	63.1	61.4	15.2	30.6	93.3	89.9	92.3	89.4

\* Exposure-adjusted rates per 100 patient-years at risk are shown for the BENCHMRK studies, due to longer duration of exposure in the RAL group. \*\* Observed failure approach.

# Hepatic safety profil of raltegravir HIV-infected patients with chronic hepatitis C

**Vispo**

Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2010; 65 : 543-547

Etude prospective sur 218 patients

126 monoïnfectés, 92 coïnfectés VHC **Raltegravir**

fibroscan à puis tous les 6mois

évaluation de l'hépatopathie par ASAT, ALAT

Dans le groupe sans coïnfection

grade 1 : 1.25-2,5

grade 2 : 2.6-5

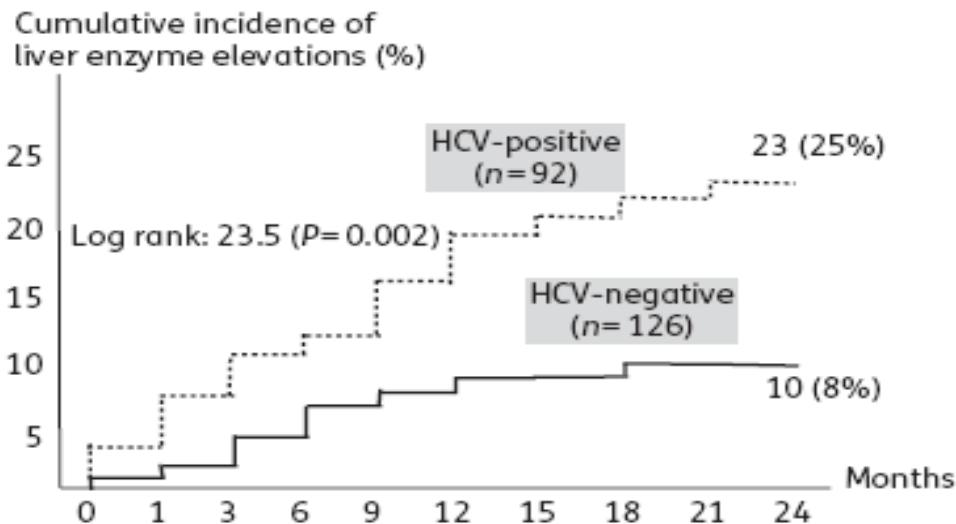
grade 3 : 5.1<10

grade 4 : >10

Dans le groupe avec coïnfection même chose sauf définition par rapport à l'état basal

**Table 1.** Baseline characteristics of HIV patients with and without chronic hepatitis C treated with raltegravir

	HCV-negative	HCV-positive	P
No. of patients (%)	126 (58)	92 (42)	
Mean age (years)	47 ± 9	44 ± 5	0.03
Male gender (%)	103 (82)	71 (77)	0.25
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.8 ± 3.6	23.2 ± 3.6	0.26
Alcohol abuse (>50 g/day)	18 (14)	14 (15)	0.89
Median CD4 count (cells/mm <sup>3</sup> )	462 (274–743)	324 (207–532)	0.03
No. plasma HIV-RNA <50 copies/mL (%)	77 (61)	60 (65)	0.77
Median liver stiffness (kPa)	5.6 (4.7–7.5)	8 (5.9–12.6)	<0.001
Median ALT (IU/L)	27 (19–44)	37 (26–71)	<0.001
Median AST (IU/L)	27 (21–36)	38 (27–63)	<0.001
Median total bilirubin (mg/dL)	0.8 (0.6–1.3)	1 (0.7–2.2)	0.04
Median creatinine (mg/dL)	0.9 (0.8–1.1)	0.9 (0.8–1)	0.35
Median glucose (mg/dL)	100 (93–110)	97 (89–103)	0.07
Antiretrovirals used along with raltegravir			
NRTIs	110 (87)	80 (87)	0.83
NNRTIs	11 (9)	7 (8)	0.81
PIs	52 (41)	32 (35)	0.20
maraviroc	3 (2)	2 (2)	0.92
enfuvirtide	4 (3)	2 (2)	0.91

**Figure 1.** Incidence of LEEs during raltegravir therapy in HIV patients with and without chronic hepatitis C.

**Vispo** Journal of Antimicrobial Chemotherapy 2010; 65 : 543-547

Suivi moyen 14 +/-6 dans le groupe non coinfecté  
et 12.7+/- 4.8 dans le groupe coinfecté

**Tout AES hépatique confondus 8% // 25%**

avec un délai moyen d'apparition de 6 mois premier groupe, trois mois deuxième groupe

Trois effet de grade 3 ou 4 dans deux cas lié à une surconsommation alcoolique avec retour à la normale.

Dans un cas reprise d'une toxicité intraveineuse  
fibroscan

au départ 5.6 et 8

sans modification en moyenne

augmentation d'un stade métavir de fibrose 3 patients

deux F1- F2

un F3- F4

Un seul patient sur six avec cirrhose au départ a eu un AES de grade 2

**Table 2.** Predictors of LEEs (any grade) in HIV-infected patients treated with raltegravir

Baseline characteristics	No. (%)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
		RR	95% CI	P	RR	95% CI	P
Hepatitis C co-infection	92 (42)	3.1	2.9–3.4	0.002	2.9	2.3–3.3	0.03
Alcohol abuse	32 (15)	1.2	0.8–1.4	0.6			
Older age (>55 years old)	58 (27)	1.1	0.8–1.5	0.7			
Male gender	174 (80)	1.2	0.8–1.6	0.7			
Elevated BMI (>25 kg/m <sup>2</sup> )	56 (26)	1.2	0.9–1.5	0.6			
Elevated AST	63 (29)	1.6	1.2–2.1	0.03	1.2	0.8–1.6	0.3
Elevated ALT	68 (31)	1.5	1.1–2.0	0.04	1.3	0.9–1.6	0.2
Advanced liver fibrosis (Metavir estimates F3–F4)	12 (6)	1.7	1.4–2.1	0.02	1.3	0.9–1.8	0.1
Low CD4 count (<200 cells/mm <sup>3</sup> )	18 (8)	1.2	0.8–1.6	0.8			
Detectable plasma HIV-RNA	81 (37)	1.3	0.8–1.8	0.8			

Les effets secondaires hépatiques attribuables au Raltegravir sont rares, peu important en grade

Ces effets sont trois fois plus fréquent dans le groupe des coinfectés

Pas d'arrêt y compris chez les patients atteints de cirrhose (6)

limites

12 mois et estimation de la fibrose par le fibroscan

# Abstract

**Objective:** This analysis reports long-term hepatic safety and efficacy data from patients (pts) with HBV and/or HCV co-infection who participated in 3 Phase III studies of raltegravir (RAL).

**Methods:** Each study was double-blind and randomized. In STARTMRK, treatment-naïve pts received RAL 400 mg bid or efavirenz (EFV) 600 mg qhs, both in combination with tenofovir/emtricitabine (TDF/FTC). In BENCHMRK-1 and -2, highly treatment-experienced pts with multi-drug resistant virus failing other therapies received RAL 400 mg bid or placebo, both in combination with optimized background therapy (OBT). Pts with chronic (but not acute) active HBV and/or HCV co-infection were permitted to enroll, provided that baseline liver function tests did not exceed 5 times the upper limit of normal. HBV infection was defined as + Hepatitis B surface antigen for all studies; HCV infection was defined as + HCV RNA for STARTMRK and as + Hepatitis C antibody for BENCHMRK.

**Results:** In total, 743 pts received RAL and 519 received comparator across the 3 studies. Hepatitis co-infection was present in 16% (114/699) of treatment-experienced pts (HBV=6 %, HCV=9 %, HBV+HCV=1 %) and in 6% (34/563) of treatment-naïve pts (HBV=4 %, HCV=2 %, HBV+HCV=0.2 %). Selected safety and efficacy results at week 96 are shown for pts with (+) HBV/HCV and those without (-) HBV/HCV co-infection.

	BENCHMRK (treatment-experienced)				STARTMRK (treatment-naïve)			
	RAL + OBT		Placebo + OBT		RAL + TDF/FTC		EFV + TDF/FTC	
	+ HBV/HCV N=77 (PYR=125)	- HBV/HCV N=385 (PYR=584)	+ HBV/HCV N=37 (PYR=33)	- HBV/HCV N=200 (PYR=210)	+ HBV/HCV N=18	- HBV/HCV N=263	+ HBV/HCV N=16	- HBV/HCV N=266
Percent (rate/100 PYR)* with lab abnormalities of Grade 3 or 4 and increased grade from baseline								
AST increase	10.4 (6.4)	3.6 (2.4)	2.8 (3.0)	4.5 (4.3)	11.1	2.3	6.3	2.3
ALT increase	13.0 (8.0)	3.6 (2.4)	8.3 (9.1)	3.0 (2.9)	5.6	1.5	12.5	1.9
Bilirubin increase	3.9 (2.4)	3.6 (2.4)	5.6 (6.1)	2.0 (1.9)	0	0.8	0	0
% with Hepatic AE	2.6	3.9	5.4	4.0	0	3.0	0	0.4
% with HIV RNA <50**	63.1	61.4	15.2	30.6	93.3	89.9	92.3	89.4

\* Exposure-adjusted rates per 100 patient-years at risk (PYR) are shown for the BENCHMRK studies, due to longer duration of exposure in the RAL group.  
 \*\* Observed failure approach.

**Conclusion:** Grade 3,4 liver enzyme elevations were observed more frequently in HIV/HBV/HCV co-infected patients than in HIV-monoinfected patients, but were not different between the raltegravir and control (OBT or EFV) groups. Overall, raltegravir was efficacious and generally well tolerated to 96 weeks in HIV-infected patients with HBV and/or HCV co-infection.

Perihépatite et péritonite du au Raltegravir tsukada  
AIDS 2010, Vol 24 No 1 p 160

Apparition 18 J après l'instauration du Raltegravir  
de douleur de l'hyponchondre droit et de la base thoracique  
du même côté

## Lennox poster 573 CROI 2009

**Startmerck** 16 patients coinfectés bras Raltegravir, 14 bras Efavirenz(280 patients par bras)

**Lennox** J Acquir Immune Defic Syndr \_ Volume 55, Number 1, September 1, 2010 suivi 96 semaines  
élévation des ALAT quelque soit le grade

Raltegravir	Efavirenz
mono 26%	mono 34%
coinfectés (67%)	coinfectés 50%
élévation grade 3-4	
2%	2%
6%	13%



## **Transplantation**

Safe use of raltegravir and sirolimus in an HIV-infected patient with renal impairment after orthotopic liver transplantation AIDS  
2008, Vol 22 No 4 p 548

Le problème majeur après transplantation est représenté par les interactions médicamenteuses immunosuppresseurs et ARV

Particulièrement ceux métabolisés par le cytochrome P450 : les IP, les N NRTI

Le Raltegravir est glucuroconjugué et n'utilise pas le cytochrome P450

***Current HIV Research*, 2011, 9, 40-53**

**1570-162X/11 \$58.00+.00 © 2011 Bentham Science Publishers Ltd.**

- **Long-Term Safety from the Raltegravir Clinical Development Program**

Hedy Teppler\*, Deborah D. Brown, Randi Y. Leavitt, Peter Sklar, Hong Wan, Xia Xu,

Fabio Lievano, Heidi P. Lehman, T. Christopher Mast and Bach-Yen T. Nguyen

*Merck Research*

- Raltegravir-Based Highly Active Antiretroviral Therapy Has Beneficial Effects on the Renal Function of Human Immunodeficiency Virus–Infected Patients After Solid Organ Transplantation

LIVER TRANSPLANTATION 16:530-532, 2010 11. équipe de MORENO

Intérêt du raltegravir même associé au tenofovir chez des patients coinfectés VIH-VHC ou VIH- VHB

A propos de 8 cas

- *Tricot L, Teicher E, Peytavin G, Zucman D, Conti F, Calmus Y, et al. Safety and efficacy of raltegravir in HIVinfected transplant patients co-treated with immunosuppressive drugs. Am J Transplant 2009;9:1–7.*

# CONCLUSION 1

- Peu de données
- Pas d'objectif primaire de tolérance dans cette population.
- Patients suivis peu longtemps
- Données pharmacologique quasi inexistantes
- Doit-on mélanger coinfectés B et coinfectés C

## CONCLUSION 2

- Traiter plus tôt le VIH
- Intérêt des nouveaux schémas (bithérapie, simplification, monothérapie anti-VIH pour diminuer la toxicité)
- Raltegravir certainement intéressant
- Etude indispensable intégrant tous les facteurs favorisant une aggravation hépatique chez les coinfectés.

