

Farmacokinetiek van eenmaal daags darunavir/ritonavir bij tweedelijs behandeling van Afrikaanse kinderen met hiv

Shaghayegh Mohsenian Naghani *, David M. Burger en Angela Colbers, the CHAPAS-4 trial team

Afdeling Apotheek, Radboudumc Research Institute for Medical Innovation (RIMI), Radboudumc, Nijmegen.

* Correspondentie: shaghayegh.mohseniannaghani@radboudumc.nl.

Het CHAPAS-4-onderzoek (Children with HIV in Africa – Pharmacokinetics and Acceptability of Simple second-line antiretroviral regimens) werd gesponsord door University College London (UCL), met een centraal beheer door Medical Research Council (MRC) Clinical Trials Unit bij UCL, en werd ondersteund door MRC kernfinanciering (Blood Borne Viruses program number: MC_UU_00004/03). De belangrijkste financiering voor dit onderzoek werd verstrekt door European and Developing Countries Clinical Trials Partnership (EDCTP; TRIA2015-1078). Aanvullende financiering werd ontvangen van Janssen Pharmaceuticals en Gilead Sciences.

D.M. Burger heeft onderzoekssubsidies ontvangen van ViiV Healthcare, Merck en Gilead Sciences; betalingen van ViiV Healthcare en Gilead Sciences voor zijn zitting in adviesraden; betaling van ViiV Healthcare voor spreken op symposia; betaling of honoraria voor lezingen van Pfizer en Gilead Sciences en betaling voor zitting in de adviesraad van Merck. Daarnaast is hij medeoprichter van Global DDI Solutions.

A. Colbers heeft honoraria ontvangen van Merck Sharp & Dohme (MSD) en Gilead Sciences (vergoedingen betaald aan de instelling) en heeft onderzoekssubsidies ontvangen van MSD, Gilead Sciences en ViiV Healthcare.

De overige auteur verklaart geen belangenverstrengeling.

Informatie uit dit artikel is ook gepubliceerd in: Tsirizani L, Mohsenian Naghani S, Waalewijn H, Szubert A, Mulenga V, Chabala C, Bwakura-Dangarembizi M, Chitsamatanga M, Rutebarika DA, Musiime V, Kasozi M, Lugemwa A, Monkiewicz LN, McIlleron HM, Burger DM, Gibb DM, Denti P, Wasmann RE, Colbers A. Pharmacokinetics of once-daily darunavir/ritonavir in second-line treatment in African children with HIV. *J Antimicrob Chemother.* 2024 Nov 4;79(11):2990-2998.

Citeer als: Mohsenian Naghani S, Burger DM, Colbers A. Farmacokinetiek van eenmaal daags darunavir/ritonavir bij tweedelijs behandeling van Afrikaanse kinderen met hiv. *Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek.* 2025;10:a1803.

KERNPUNTEN

- Darunavir, in combinatie met ritonavir, is een potente proteaseremmer voor de behandeling van kinderen met hiv die gefaald hebben op eerstelijs antiretrovirale therapie.
- Toegepaste doseringen van 600 mg darunavir bij een gewicht tot 25 kg en 800 mg darunavir vanaf 25 kg

(WHO-aanbeveling vanaf 35 kg) leiden tot een hogere blootstelling bij kinderen in vergelijking met volwassenen, maar deze ligt binnen het veilige bereik.

- Er is geen klinisch relevant verschil in de AUC_{0-24h} van darunavir bij kinderen met een tenofovir alafenamide/emtricitabine versus abacavir/lamivudine of zidovudine/lamivudine backbone.

INLEIDING

In 2023 ontving wereldwijd slechts 57% van de kinderen met het humaan immunodeficiëntievirus (hiv) antiretrovirale therapie (ART), een aanzienlijk lager percentage dan bij volwassenen, van wie 77% toegang had tot behandeling [1]. Bovendien zijn de behandelresultaten bij kinderen die wél ART krijgen doorgaans slechter dan bij volwassenen. Dit komt deels door een suboptimale ART (beperkte en complexe medicatieregimes) en door de uitdaging om kinderen met hiv in de zorg te houden [2,3]. Om de behandeling bij kinderen met hiv te optimaliseren, heeft de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) dolutegravir met abacavir en lamivudine aanbevolen als eerstelijsbehandeling [4]. In geval van falen op een dolutegravir-regime wordt een gebooste proteaseremmer (*boosted protease inhibitor*, bPI) met een geoptimaliseerde *nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NRTI) aanbevolen als tweedelijsstherapie [4].

Proteaseremmers (PI's) hebben vaak een suboptimale farmacokinetiek, door onder andere slechte absorptie en snelle eliminatie. Daarom worden ze vaak gecombineerd met een booster, zoals ritonavir of cobicistat, ter optimalisatie van de farmacokinetiek. Gebooste proteaseremmers zijn zeer effectief als tweedelijsbehandeling in combinatie met twee NRTI's, zelfs na langdurig falen van eerstelijs ART op basis van (*non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor* (NNRTI's), met name in lage-inkomenslanden [5].

Momenteel is lopinavir/ritonavir de enige beschikbare co-formulering van een bPI voor kinderen. Deze is ver-

ABSTRACT

Pharmacokinetics of once-daily darunavir/ritonavir in second-line treatment of African children with HIV

Background and objective

Darunavir is a potent protease inhibitor with a high barrier to resistance. We did a nested pharmacokinetic (PK) sub-study within the CHAPAS-4 trial to evaluate the darunavir exposure in African children with HIV, taking once-daily darunavir/ritonavir for second-line treatment.

Design and methods

We used data from the CHAPAS-4 pharmacokinetic sub-study treating children with once-daily darunavir/ritonavir (600/100 mg if 14-24.9 kg and 800/100 mg if ≥ 25 kg) with either tenofovir alafenamide fumarate (TAF)/emtricitabine (FTC), abacavir/lamivudine or zidovudine/lamivudine. Steady-state pharmacokinetic sampling was done at 0, 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 hours after observed darunavir/ritonavir intake. Non-compartmental analysis was used to describe the data. A comparison was made between PK parameters of darunavir/ritonavir between nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) backbones and weight band groups. Reference adult pharmacokinetic data were used for comparison.

Results

Data from 59 children with median age and weight 10.9 (range 3.8-14.7) years and 26.0 (range 14.5-47.0) kg, respectively, was available. Our population achieved geometric mean (%CV) darunavir AUC_{0-24h} 94.3 (50) mg·h/L and C_{max} 9.1 (35) mg/L, above adult reference values, and C_{trough} 1.5 (11) mg/L, similar to adult values. The NRTI backbone was not found to affect darunavir AUC_{0-24h} and C_{max} .

Conclusion

Darunavir exposures achieved in our trial are within the safe range. Darunavir/ritonavir can safely be co-administered with TAF/FTC. The adult dose of 800/100 mg darunavir/ritonavir can be safely administered in children > 25 kg.

krijgbaar als drank en tablet, maar beide formuleringen brengen belangrijke beperkingen met zich mee. Zo heeft de drank een onaangename smaak, bevat het een hoge concentratie alcohol (42,4% v/v) en moet het gekoeld worden bewaard. De tabletten zijn groot en niet te verpulveren [6,7]. Een ander nadeel van lopinavir/ritonavir is de noodzaak van een tweemaaldaagse dosering, wat de therapietrouw zou kunnen belemmeren [8].

Een alternatief is darunavir, geboost met ritonavir (darunavir/ritonavir). Darunavir is een krachtige proteasemremmer met een hoge mate aan werkzaamheid bij kinderen bij wie andere bPI's hebben gefaald. Het heeft een zeer hoge genetische barrière tegen resistentie, een gunstiger lipidenprofiel (lagere triglyceriden, LDL-cholesterol en totaal cholesterol) en minder gastro-intestinale bijwerkingen dan lopinavir/ritonavir [9]. Darunavir wordt gemetaboliseerd door het CYP3A4-enzym en het heeft een plasma-eiwitbinding van circa 95% [10].

Bij kinderen ouder dan 3 jaar en met een gewicht van minimaal 14 kg, die niet eerder zijn blootgesteld aan PI's, kan eenmaal daags darunavir/ritonavir worden toegediend [4]. De aanbevolen doseringen voor kinderen variëren echter tussen het Europees Medicijn Agentschap (EMA), de Food and Drug Administration (FDA) en de WHO (tabel 1). In dit CHAPAS-4-onderzoek werd een vereenvoudigd doseringsschema van eenmaal daags geïmplementeerd, vergelijkbaar met de aanbeveling van de WHO. Kinderen met een gewicht ≥ 25 kg kregen echter een volwassen dosering van 800/100 mg darunavir/ritonavir, terwijl de WHO deze dosering pas vanaf een gewicht van 35 kg aanbeveelt.

Bij volwassenen wordt darunavir/ritonavir vaak eenmaal daags toegediend in combinatie met tenofovir-disoproxilfumaraat (TDF) en emtricitabine, een zeer effectieve NRTI backbone [14]. Bij kinderen wordt TDF echter niet aanbevolen vanwege mogelijke bot- en niertoxiciteit. De aanbevolen standaard (*standard of care*, SOC) NRTI backbones voor kinderen zijn abacavir/lamivudine en zidovudine/lamivudine. Beide combinaties zijn echter alleen beschikbaar als grote tabletten. Bovendien moet zidovudine/lamivudine tweemaal daags worden toegediend.

Kinderen kunnen baat hebben bij tenofovir alafenamide fumarate (TAF), een veiliger alternatief voor TDF. TAF is een fosfonamidaat-prodrug van tenofovir [15]. Het resulteert in een hogere concentratie tenofovir in perifere

mononucleaire bloedcellen (waaronder lymfocyten en andere hiv-doelcellen) en macrofagen. Hierdoor kan TAF veel lager worden gedoseerd dan TDF [16]. Bovendien geeft TAF minder bot- en niertoxiciteit. Tot op heden ontbreken gegevens over het gecombineerde gebruik van darunavir/ritonavir met TAF/emtricitabine en eenmaal daags darunavir/ritonavir bij Afrikaanse kinderen met hiv. Daarom is het van belang om de farmacokinetiek (PK) van eenmaal daags darunavir/ritonavir met TAF/emtricitabine of andere NRTI *backbones* te onderzoeken, volgens de op het gewicht gebaseerde doseringsrichtlijnen van de WHO in deze specifieke populatie.

In dit onderzoek presenteren we de resultaten van een intensieve PK-subonderzoek van eenmaal daags darunavir/ritonavir, als onderdeel van het CHAPAS-4-onderzoek. We vergeleken de in dit onderzoek bereikte blootstellingen met eerder gerapporteerde blootstellingen bij volwassenen en onderzochten het effect van NRTI *backbones* op de farmacokinetiek van darunavir.

METHODEN

ONDERZOEKSOPZET EN DEELNEMERS

CHAPAS-4 (#ISRCTN22964075) was een open-label, multicenter, 4x2 gerandomiseerd onderzoek waarin de virologische werkzaamheid en farmacokinetiek van bPI's (lopinavir/ritonavir, darunavir/ritonavir en atazanavir/

ritonavir) en dolutegravir werden geëvalueerd, in combinatie met al dan niet TAF gebaseerde NRTI *backbone*. De NRTI *backbone* bevatte TAF met emtricitabine, ofwel abacavir of zidovudine, beide in combinatie met lamivudine. Voor dit subonderzoek werden kinderen met hiv geïncludeerd die tussen de 3 en 15 jaar oud waren, minstens 14 kg wogen, afkomstig uit Zambia, Oeganda en Zimbabwe, en ART kregen met een abacavir of zidovudine bevattende NRTI *backbone* en virologisch niet onderdrukt waren volgens de WHO-criteria (bevestigde viruslast > 1000 kopieën/mL na therapietrouw advies of CD4-criteria voor falen of klinische criteria voor falen). Kinderen met aandoeningen die de farmacokinetische resultaten zouden kunnen beïnvloeden of die geneesmiddelen gebruikten met een bekende interactie met de onderzoeks-geneesmiddelen, kwamen niet in aanmerking voor deelname. Aan alle ouders/verzorgers werd schriftelijke *informed consent* gevraagd voor deelname aan het onderzoek. Het hoofdonderzoek en de farmacokinetische subonderzoeken werden goedgekeurd door de lokale en nationale ethische commissies. De toestemmingsdocumenten werden vertaald in de lokale taal van de deelnemers.

PROCEDURES

In dit onderzoek rapporteren we de farmacokinetische resultaten van de darunavir/ritonavir-arm van het CHAPAS-4 intensieve farmacokinetische subonderzoek.

TABEL 1 OP GEWICHT GEBASEERDE DOSES DARUNAVIR/RITONAVIR VOLGENS EMA, FDA, WHO EN CHAPAS-4-ONDERZOEK

EMA, FDA (Prezista) [11,12]		WHO [13]		CHAPAS-4	
gewichtsklasse (kg)	dosering (mg)*	gewichtsklasse (kg)	dosering (mg)†	gewichtsklasse (kg)	dosering (mg)‡
15-30	600/100	15-35	600/100	14-24,9	600/100
30-40	675/100	≥ 35	800/100	25-34,9	800/100
≥ 40	800/100			≥ 35	800/100

* Eenmaaldaagse dosering, bedoeld voor ART-naïeve pediatrische patiënten. Voor patiënten die eerder met ART zijn behandeld, wordt een tweemaaldaagse dosering aanbevolen. Aanbevolen dosis voor niet eerder behandelde of eerder behandelde patiënten zonder darunavir resistentie substituties (V11I, V32I, L33F, I47V, I50V, I54M, I54L, T74P, L76V, I84V en L89V). Dosering darunavir/ritonavir bij eerder behandelde patiënten met ten minste één met darunavir resistentie geassocieerde substitutie: 15-30 kg; 375/48 mg eenmaal daags, 30-40 kg; 450/60 mg eenmaal daags, ≥ 40 kg; 600/100 mg eenmaal daags.

† Eenmaaldaagse dosering voor patiënten zonder eerdere blootstelling aan proteaseremmers en tweemaaldaagse dosering voor patiënten met eerdere blootstelling aan proteaseremmers.

‡ Eenmaaldaagse dosering.

EMA: Europees Medicijn Agentschap, FDA: Food and Drug Administration, WHO: Wereldgezondheidsorganisatie, ART: antiretrovirale therapie.

TABEL 2 OP GEWICHT GEBASEERDE DOSES VAN NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR BACKBONES IN CHAPAS-4

	ABC/3TC		ZDV/3TC		FTC/TAF	
gewichtsklasse (kg)	120/60 mg*	600/300 mg*	60/30 mg†	300/150 mg†	120/15 mg*	200/25 mg*
14-19,9	2,5 tabletten	-	3+2 tabletten§	-	1 tablet	-
20-24,9	3 tabletten	-	3+3 tabletten	-	1 tablet	-
25-34,9	-	1 tablet‡	-	1+1 tablet	-	1 tablet
≥ 35	-	1 tablet‡	-	1+1 tablet	-	1 tablet

* Eenmaal daags.

† Tweemaal daags.

‡ Of 5x ABC/3TC 120/60 mg.

§ Of 2,5+2,5 tabletten (3 tabletten in de ochtend, 2 tabletten in de avond of 2,5 tabletten in de ochtend en 2,5 tabletten in de avond).

ABC/3TC: abacavir/lamivudine, ZDV/3TC: zidovudine/lamivudine, FTC/TAF: emtricitabine/tenofovir alafenamide.

Darunavir/ritonavir werd gedoseerd volgens de gewichtsklassen van de WHO (14-19,9 kg; 20-24,9 kg; 25-34,9 kg; ≥ 35 kg), met gebruik van tabletten van 400 mg of 150 mg darunavir en 100 mg ritonavir. Kinderen in de gewichtsklassen 14-19,9 kg en 20-24,9 kg werden behandeld met eenmaal daags 600/100 mg darunavir/ritonavir, en kinderen in de gewichtsklassen 25-34,9 kg en ≥ 35 kg met eenmaal daags 800/100 mg darunavir/ritonavir. Deze doseringen zijn afgeleid van eerdere farmacokinetische onderzoeken bij niet-Afrikaanse kinderen en geselecteerd voordat de WHO in 2018 pediatrische doseringsaanbevelingen voor darunavir publiceerde [17-19]. De NRTI *backbones* werden ook gedoseerd op basis van het gewicht (tabel 2).

De kinderen werden gedurende 96 weken gevolgd. In week zes werden farmacokinetische bloedmonsters verzameld op vooraf bepaalde tijdstippen: voorafgaand aan de dosis en vervolgens 1, 2, 4, 6, 8, 12 en 24 uur na toediening. Op de dag van de farmacokinetische bloedafname werd ART onder directe observatie toegediend, samen met voedsel (onthijt met 5% vet, ongeveer 250 kilocalorieën). Eventuele comedicatie werd minimaal twee uur na de onderzoeksmedicatie toegediend.

De plasmaconcentraties van darunavir en ritonavir werden gemeten door het laboratorium van de afdeling Apotheek van het Radboudumc, Nijmegen. Hiervoor werd een gevalideerde en extern gevalideerde *high-perfor-*

mance liquid chromatography (HPLC)-methode gebruikt, met een onderste kwantificeringslimiet (*lower limit of quantification*, LLOQ) van 0,105 mg/L voor darunavir en 0,045 mg/L voor ritonavir [20,21]. De farmacokinetische resultaten van TAF en tenofovir worden elders gerapporteerd [22]. Ook de resultaten van andere farmacokinetische subonderzoeken binnen CHAPAS-4, evenals de belangrijkste onderzoeksresultaten, zullen elders worden gerapporteerd [23,24].

NON-COMPARTIMENTELE ANALYSE

Voor de non-compartmentele analyse (NCA) werd beoordeeld of monsters en/of curves evalueerbaar waren op basis van vooraf vastgestelde criteria. Gehemolyseerde bloedmonsters werden als niet-evalueerbaar beschouwd voor NCA, evenals farmacokinetische profielen van kinderen die vermoedelijk therapieontrouw waren. Therapieontrouw werd als volgt gedefinieerd: wanneer de plasmaconcentratie (C_0) van darunavir vóór de geobserveerde dosis meer dan 15 keer lager was dan de plasmaconcentratie 24 uur na de waargenomen toediening van het geneesmiddel (dalconcentratie, C_{trough}). De monsters werden ook als niet-evalueerbaar voor NCA beschouwd als er sprake was van een afwijking ten opzichte van het protocol, of als er gelijktijdig geneesmiddelen werden ingenomen die de farmacokinetiek van darunavir konden beïnvloeden.

TABEL 3 PATIËNTKARAKTERISTIEKEN VAN KINDEREN MET DARUNAVIR/ RITONAVIR IN CHAPAS-4-ONDERZOEK, GESTRATIFISEERD OP NUCLEOSIDE REVERSE TRANSCRIPTASE INHIBITOR BACKBONES

		totaal (n = 59)	TAF/FTC (n = 34)	ABC/3TC (n = 12)	ZDV/3TC (n = 13)
leeftijd (jaar)	mediaan [min – max]	10,9 [3,8 – 14,7]	10,9 [3,8 – 14,7]	12,5 [6,9 – 14,3]	9,5 [3,9 – 12,9]
geslacht: n (%)					
vrouw		33 (55,9%)	18 (52,9%)	7 (58,3%)	8 (61,5%)
man		26 (44,1%)	16 (47,1%)	5 (41,7%)	5 (38,5%)
gewicht (kg)	mediaan [min – max]	26,0 [14,5 – 47,0]	24,0 [14,5 – 47,0]	31,7 [19,2 – 45,8]	22,4 [16,5 – 44,0]
gewichtsklasse (kg): n (%)					
14-19,9		12 (20,3%)	7 (20,6%)	1 (8,3%)	4 (30,8%)
20-24,9		17 (28,8%)	11 (3,4%)	1 (8,3%)	5 (38,5%)
25-34,9		17 (28,8%)	9 (26,5%)	6 (50,0%)	2 (15,4%)
≥ 35		13 (22,0%)	7 (20,6%)	4 (33,3%)	2 (15,4%)
lengte (cm)	mediaan [min – max]	132 [97,8 – 161]	133 [97,8 – 161]	142 [113 – 156]	126 [101 – 144]
darunavir dosering (mg/kg)	mediaan [min – max]	26,7 [17,0 – 41,4]	26,5 [17,0 – 41,4]	25,2 [17,5 – 31,3]	28,6 [18,2 – 36,4]
ritonavir dosering (mg/kg)	mediaan [min – max]	3,85 [2,13 – 6,90]	4,17 [2,13 – 6,90]	3,16 [2,18 – 5,21]	4,46 [2,27 – 6,06]

TAF/FTC: tenofovir alafenamide/emtricitabine, ABC/3TC: abacavir/lamivudine, ZDV/3TC: zidovudine/lamivudine.

Farmacokinetische parameters voor darunavir werden berekend met behulp van Phoenix WinNonlin 8.4 (Pharsight Corporation, Mountain View, CA). De volgende parameters werden bepaald: C_{trough} , C_0 , *area under the concentration-time curve* van 0-24 uur (AUC_{0-24u}), maximale plasmaconcentratie (C_{max}) en de schijnbare eliminatie-halfwaardetijd ($t_{1/2}$). Wanneer er na 24 uur geen monster werd genomen, werd $t_{1/2}$ gebruikt om C_{trough} te schatten. De farmacokinetische parameters werden gerapporteerd als geometrische gemiddelden (GM) met variatiecoëfficiënten (CV%). Uitzondering hierop was t_{max} , die werd gerapporteerd als mediaan met interkwartielafstand (IQR). De waargenomen farmacokinetische parameters (AUC_{0-24u} , C_{trough} , C_{max}) werden vergeleken met waarden waargenomen bij volwassenen in het ARTEMIS III-studie, na vier weken behandeling met eenmaal daags darunavir/ritonavir 800/100 mg [18].

Adequate blootstelling werd gedefinieerd als een GM AUC_{0-24u} bij kinderen die vergelijkbaar was met de mediaan AUC_{0-24u} bij volwassenen. Daarnaast werd beoordeeld of C_{trough} van darunavir bij alle kinderen hoger lag dan de 50% effectieve concentratie (EC_{50}) voor wildtype virus (0,055 mg/L) [18].

Een variantieanalyse op log-getransformeerde farmacokinetische parameters werd uitgevoerd middels een *one-way ANOVA (Analysis of Variance)*-test om farmacokinetische parameters van darunavir (AUC_{0-24u} , C_{trough} , C_{max}) tussen verschillende NRTI *backbones* en gewichtsklassen te testen (*homogeneity of variance* [$P > 0,05$]). Welch's ANOVA werd toegepast wanneer er niet voldaan werd aan de aanname van homogeniteit van variantie (SPSS, v25). In het geval van een significant verschil, werd een Games-Howell post-hoc test uitgevoerd.

RESULTATEN

ONDERZOEKSPOPULATIE

Tussen januari 2019 en maart 2021 werden 59 kinderen geïnccludeerd in de darunavir/ritonavir-arm. De mediane leeftijd was 10,9 jaar (bereik 3,8-14,7) en het mediane gewicht 26,0 kg (bereik 14,5-47,0), en 56% was vrouw. Eén van de 491 darunavir C_0 plasmaconcentraties lag onder de LLOQ, waardoor deze deelnemer werd uitgesloten van de NCA vanwege vermoedelijke therapieontrouw. Tabel 3 geeft de patiëntkarakteristieken weer voor alle kinderen in de darunavir/ritonavir-arm.

NIET-COMPARTIMENTELE FARMACOKINETISCHE ANALYSE

In deze populatie werd een darunavir GM AUC_{0-24u} van 94,3 mg·u/L (CV 50%) en een C_{max} van 9,1 mg/L (CV 35%) waargenomen, die beide hoger waren dan de waargenomen mediane AUC_{0-24u} van 69,4 mg·u/L (bereik 33,0-88,4)

en C_{max} van 5,5 (1,3) mg/L (gemiddelde (standaarddeviatie) [SD]) bij volwassenen [18]. De waargenomen darunavir GM C_{trough} van 1,5 mg/L (CV 111%) was vergelijkbaar met de volwassen C_{trough} van 1,4 mg/L (SD 0,5) [18]. Alle geïnccludeerde kinderen in de CHAPAS-4 NCA-analyse bereikten een C_{trough} boven de EC_{50} van 0,055 mg/L. Tabel 4 geeft een samenvatting van de farmacokinetische parameters van darunavir/ritonavir voor alle kinderen (totaal) en gestratificeerd naar NRTI *backbone*. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen AUC_{0-24u} ($P = 0,057$) en C_{max} ($P = 0,100$) voor de verschillende NRTI *backbones*. Figuur 1 toont de mediane farmacokinetische profielen van darunavir en ritonavir voor de gehele groep.

Voor C_{trough} werd een statistisch significant verschil ($P = 0,044$) gevonden tussen zidovudine/lamivudine en TAF-emtricitabine *backbones*. Darunavir met zidovudine/lamivudine als *backbone* had significant een hogere

TABEL 4 SAMENVATTING VAN FARMACOKINETISCHE PARAMETERS VAN DARUNAVIR/RITONAVIR BIJ KINDEREN IN CHAPAS-4-ONDERZOEK EN REFERENTIEONDERZOEK

	totaal	TAF/FTC <i>backbone</i>	ABC/3TC <i>backbone</i>	ZDV/3TC <i>backbone</i>	volwassenen*
darunavir					
AUC_{0-24u} (uur·mg/L)	94,3 (50)	90,0 (49)	79,5 (52)	122,4 (45)	mediaan (range): 69,4 (33,0-88,4)
C_{trough} (mg/L)	1,5 (111)	1,4 (94)	1,1 (191)	2,5 (70)	gemiddeld (SD): 1,4 (0,5)
C_{max} (mg/L)	9,1 (35)	9,0 (35)	7,8 (26)	10,4 (37)	gemiddeld (SD): 5,5 (1,3)
t_{max} (uur)	4 (3,9-4,0)	4 (3,9-4,03)	4 (2,0-4,0)	4,0 (4,0-5,02)	mediaan (range): 3,0 (1,0-4,1)
$t_{1/2}$ (uur)	9,1 (54)	8,5 (50,0)	8,4 (68)	11,8 (48)	gemiddeld (SD): 16,8 (7,2)
Cl/F (L/uur)	7,4 (54)	7,7 (52)	9,6 (50)	5,4 (45)	-
V_d/F (L)	97,0 (67)	90,5 (70)	131,2 (69)	88,8 (54)	-
ritonavir					
AUC_{0-24u} (uur·mg/L)	9,1 (47)	9,1 (40)	7,0 (38)	11,8 (58)	-
C_{max} (mg/L)	1,1 (67)	1,2 (46)	0,8 (33)	1,3 (129)	-

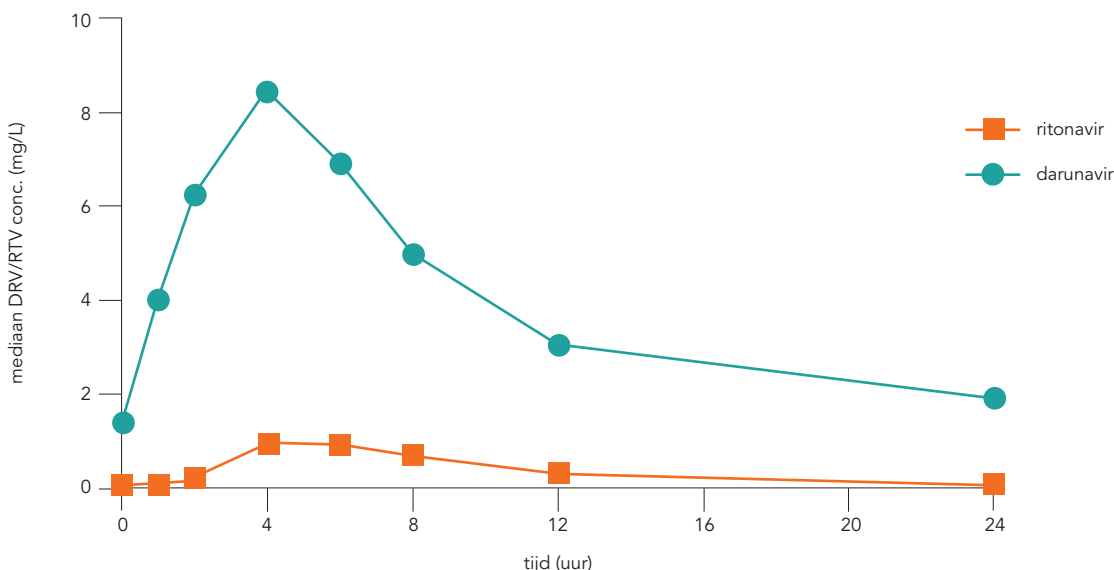
Data zijn als geometrische gemiddelden weergegeven (variatiecoëfficiënten, CV%), met uitzondering van t_{max} , welke als mediaan (interkwartielafstand, IQR) is weergegeven.

AUC_{0-24u}/C_{trough} : n = 57, C_{max}/t_{max} : n = 58, $t_{1/2}$: n = 45.

* Week 4 data van ARTEMIS-studie, volwassenen met eenmaal daags 800/100 mg darunavir/ritonavir [18].

TAF/FTC: tenofovir alafenamide/emtricitabine, ABC/3TC: abacavir/lamivudine, ZDV/3TC: zidovudine/lamivudine, SD: standaarddeviatie.

FIGUUR 1 MEDIAAN RITONAVIR EN DARUNAVIR CONCENTRATIES VOOR ALLE KINDEREN SAMEN



DRV: darunavir, RTV: ritonavir.

C_{trough} in vergelijking met TAF-emtricitabine *backbone*. De GM C_{trough} van darunavir met tenofovir alafenamide/emtricitabine kwam overeen met de C_{trough} gemeten bij volwassenen [18]. De mediane plasmaconcentratie-tijdcurves van darunavir en de waargenomen AUC_{0-24u} , C_{max} en C_{trough} , gestratificeerd naar gewichtsklassen, worden weergegeven in figuren 2 en 3. Tabel 5 geeft een samenvatting van de farmacokinetiek van NCA-parameters van darunavir en ritonavir, gestratificeerd naar gewichtsklassen. Er werd geen statistisch significant verschil gevonden tussen de gewichtsklassen voor AUC_{0-24u} ($P = 0,698$), C_{trough} ($P = 0,705$) en C_{max} ($P = 0,150$). De mediane farmacokinetische profielen van ritonavir per gewichtsklasse worden weergegeven in figuur 4.

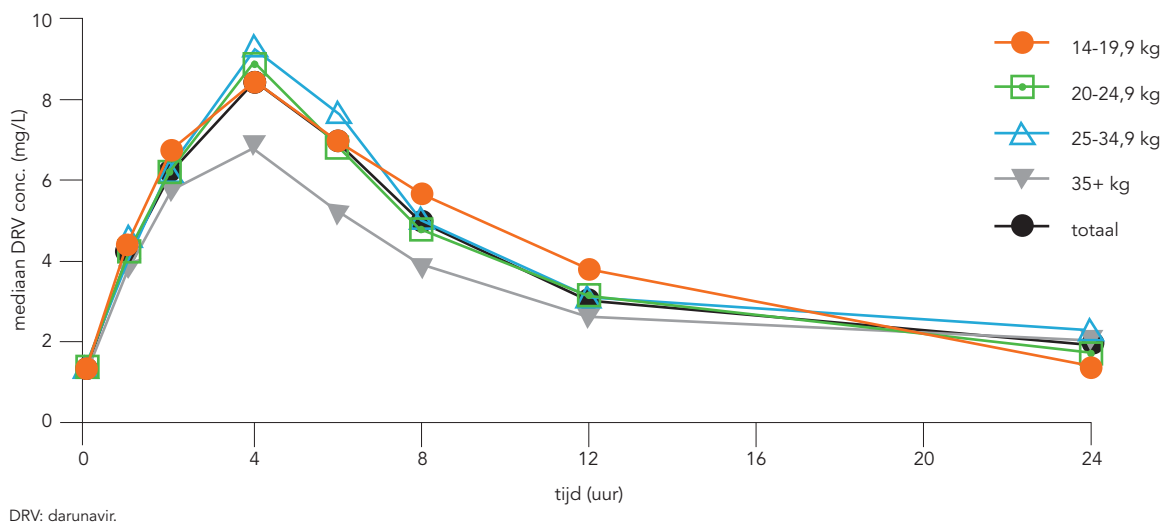
BESCHOUWING

In dit onderzoek werd een farmacokinetische analyse uitgevoerd voor eenmaal daags darunavir/ritonavir, toegepast als tweedelijns ART en gelijktijdig toegediend met TAF/emtricitabine, abacavir/lamivudine of zidovudine/lamivudine bij Afrikaanse kinderen met hiv in de leef-

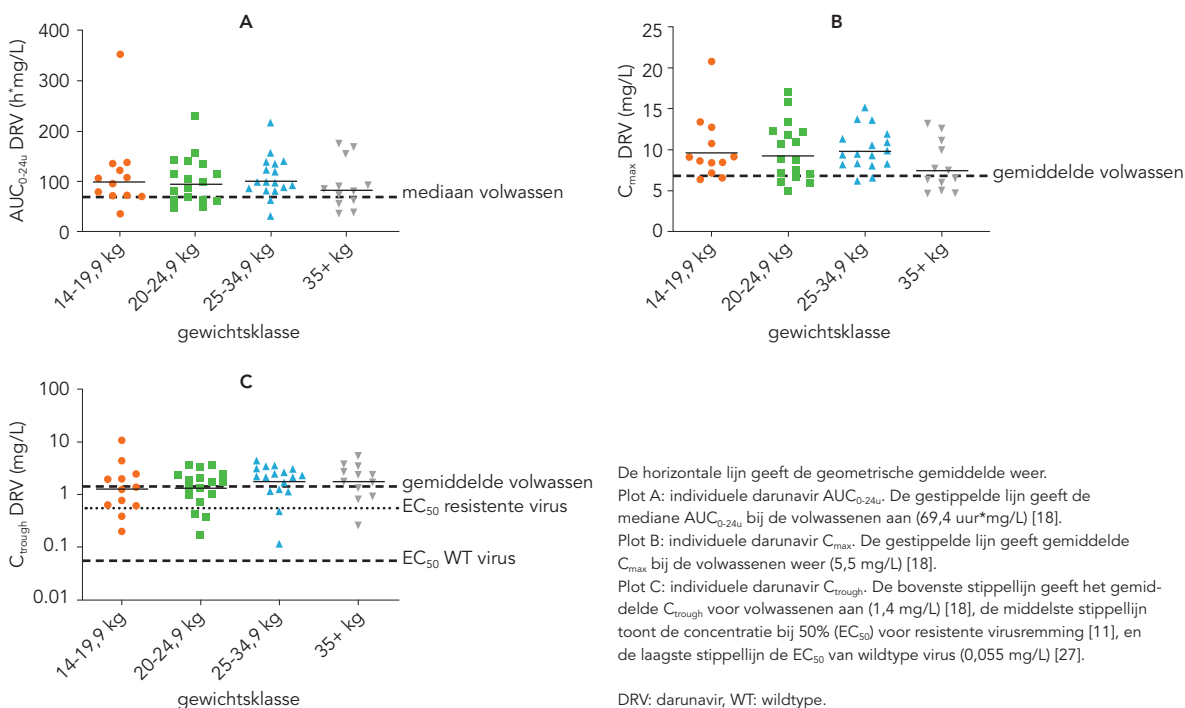
tijd van 3,8-14,7 jaar. In alle gewichtsklassen was de GM AUC_{0-24u} en de C_{max} hoger dan de waargenomen mediane AUC_{0-24u} en de gemiddelde C_{max} bij volwassenen die eenmaal daags 800/100 mg darunavir/ritonavir gebruikten [18]. De waargenomen GM C_{trough} in onze populatie was vergelijkbaar met de referentiewaarden voor volwassenen, en alle kinderen bereikten een C_{trough} hoger dan de EC_{50} voor wildtype virus. Er was geen statistisch significant verschil tussen de gewichtsklassen voor AUC_{0-24u} , C_{trough} en C_{max} . Er werd wel een significant verschil in C_{trough} tussen zidovudine/lamivudine en TAF-emtricitabine *backbones* gevonden. Tussen verschillende NRTI *backbones* werd echter geen significant verschil in darunavir AUC_{0-24u} en C_{max} gevonden.

De bevinding dat een TAF *backbone* geen significant verschil toont in darunavir PK-parameters ten opzichte van andere *backbones* is geruststellend en belangrijk. TAF, een pro-drug van tenofovir, wordt als veiliger beschouwd dan TDF, de andere pro-drug van tenofovir [25]. Bovendien kan TAF eenmaal daags worden toegediend, is het minder gevoelig voor resistentie en effectiever dan abacavir of zidovudine [14,23,26]. Het is dan ook geruststel-

FIGUUR 2 MEDIAAN DARUNAVIR PLASMACONCENTRATIE GEOBSERVEERD IN CHAPAS-4-ONDERZOEK, GESTRATIFICEERD OP GEWICHTSKLASSE EN VOOR ALLE KINDEREN SAMEN (TOTAAL)



FIGUUR 3 INDIVIDUELE FARMACOKINETISCHE PARAMETERS VAN DARUNAVIR, GESTRATIFICEERD OP GEWICHTSKLASSEN



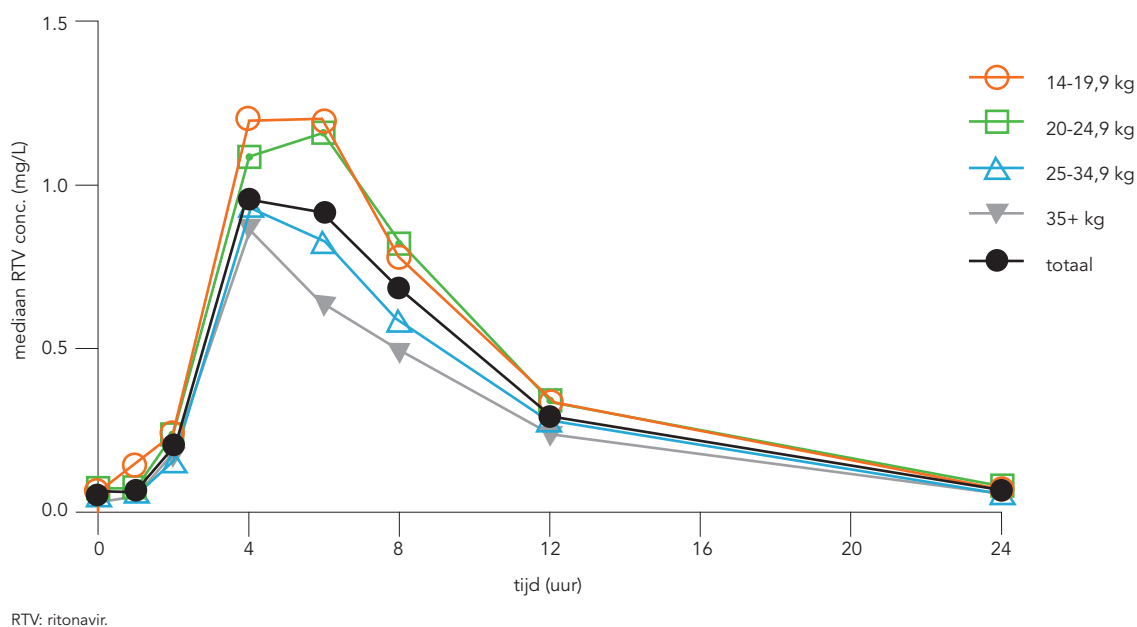
TABEL 5 SAMENVATING VAN FARMACOKINETISCHE PARAMETERS DARUNAVIR/ RITONAVIR IN KINDEREN IN CHAPAS-4-ONDERZOEK

	totaal	14-19,9 kg	20-24,9 kg	25-34,9 kg	≥ 35 kg
darunavir					
AUC _{0-24u} (uur·mg/L)	94,3 (50)	98,5 (63)	94,7 (47)	100,4 (44)	82,3 (55)
C _{trough} (mg/L)	1,5 (111)	1,4 (158)	1,3 (104)	1,7 (109)	1,8 (97)
C _{max} (mg/L)	9,1 (35)	9,6 (35)	9,3 (38)	9,8 (25)	7,5 (38)
t _{max} , (uur)	4,0 (3,9-4,0)	4,0 (7,5-12,3)	4,0 (4,0-4,0)	4,0 (3,0-4,0)	4,0 (2,0-4,0)
t _{1/2} , (uur)	9,1 (54)	7,9 (62)	7,9 (38)	9,8 (44)	13,4 (77)
Cl/F (L/uur)	7,4 (54)	6,1 (63)	6,3 (47)	8,0 (44)	9,7 (55)
V _d /F (L)	97,0 (67)	72,6 (32)	74,3 (46)	114,1 (42)	210,2 (94)
ritonavir					
AUC _{0-24u} (uur·mg/L)	9,1 (47)	10,8 (43)	10,2 (42)	8,8 (49)	6,8 (42)
C _{max} (mg/L)	1,1 (67)	1,6 (50)	1,2 (89)	1,2 (59)	0,8 (37)

Data zijn als geometrische gemiddelde (coefficient of variation) weergegeven, met uitzondering van t_{max}, welke als mediaan (interkwartielafstand, IQR) is weergegeven.

lend om te zien dat een op TAF gebaseerde NRTI *backbone* geen invloed heeft op de blootstelling aan darunavir. Bovendien is aangetoond dat darunavir/ritonavir de blootstelling aan TAF niet significant verandert [22]. Dit brengt ons tot de conclusie dat deze ART-combinatie geschikt en veilig is voor kinderen die gefaald hebben op eerstelijns ART. Als deze combinatie in de WHO-richtlijnen wordt opgenomen, kan deze combinatie met een eenmaal daags regime een transformatie vormen in tweedelijns ART behandeling voor Afrikaanse kinderen. In alle gewichtsklassen zagen we dat de geometrische AUC_{0-24u} en C_{max} voor darunavir hoger waren dan de gerapporteerde waarden bij volwassenen (figuur 3). De veiligheid van deze hogere blootstelling kan worden vastgesteld aan de hand van de veiligheidsresultaten van het hoofdonderzoek CHAPAS-4. Daarin werd geen verschil gevonden in het veiligheidsprofiel van kinderen die darunavir kregen versus andere PI's [23]. De mediane C_{trough} in dit onderzoek was vergelijkbaar met de gerapporteerde gemiddelde C_{trough} bij volwassenen. Ondanks de hogere blootstelling aan darunavir werden er in het CHAPAS-4-onderzoek geen veiligheidsproblemen gemeld in de gewichtsklasse van 24,9-35 kg [23].

In dit onderzoek kregen de kinderen die 25 kg of meer wogen een hogere (volwassen) dosis van 800/100 mg darunavir/ritonavir, terwijl de WHO deze dosering pas aanbeveelt vanaf 35 kg. Er wordt aanbevolen om na te gaan of de WHO-dosering (eenmaal daags 600/100 mg) in de groep van 24,9-35 kg tot voldoende blootstelling zal leiden. Dit kan verder worden onderzocht door middel van een populatiefarmacokinetisch model of een fysiologisch gebaseerd farmacokinetisch model. Dit is de eerste studie waarbij de hogere dosering van 800 mg darunavir bij kinderen vanaf 25 kg (hogere dosering dan WHO-aanbeveling) werd toegepast. Het voordeel hiervan is dat de Afrikaanse kinderen al op een jongere leeftijd op deze volwassen dosering over kunnen gaan. Een beperking van het huidige onderzoek is de wijze waarop de PK-parameters van kinderen met die van volwassenen is vergeleken. In de huidige studie zijn de gemeten PK-parameters bij kinderen exploratief vergeleken met de bekende waarden voor volwassenen uit de literatuur. Door verschil in studieopzet, steekproefschema en bioanalyse-methode tussen dit onderzoek en de studie bij volwassenen, is het niet wenselijk om deze verschillen met een statistische test te onderzoeken.

FIGUUR 4 MEDIANE RITONAVIRCONCENTRATIES, GESTRATIFICEERD OP GEWICHTSKLASSEN EN VOOR ALLE KINDEREN SAMEN (TOTAAL)

CONCLUSIE

Concluderend had het CHAPAS-4-onderzoek, vergeleken met de gerapporteerde blootstellingen bij volwassenen, een hogere blootstelling aan darunavir. Deze blootstelling ligt binnen het veilige bereik, zonder dat er een verschil werd gevonden in het veiligheidsprofiel van kinderen die darunavir gebruikten versus andere PI's. Ook werd er geen verschil in blootstelling aan darunavir

waargenomen tussen kinderen die TAF/emtricitabine kregen en diegenen die abacavir/lamivudine of zidovudine/lamivudine gebruikten. Deze bevinding maakt de weg vrij om darunavir/ritonavir met TAF/emtricitabine als aantrekkelijke behandelingsoptie voor tweedelijns ART bij kinderen te overwegen. ■

Zie voor de literatuurreferenties: NPFO.nl.