

Redaktion

R. Urbanek, Wien
 A. Zoubek, Wien

T. Niehues¹ · U. Baumann² · B. Buchholz³ · D. Dunsch⁴ · M. Funk⁴ · Ch. Königs⁴ · M. Edelhäuser⁵ · J. Neubert¹ · G. Notheis⁶ · U. Wintergerst⁶

¹ Universitätskinderklinik Düsseldorf · ² Universitätskinderklinik Hannover · ³ Universitätskinderklinik Mannheim · ⁴ Universitätskinderklinik Frankfurt · ⁵ Universitätskinderklinik Heidelberg · ⁶ Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der LMU München, München

Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern

Konsensus-Statement der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

1 Grundlagen

Seit Einführung der effektiven antiretroviralen Kombinationstherapie Mitte der neunziger Jahre ist eine signifikante Viruslastreduktion und klinisch relevante Immunrestitution bei HIV infizierten Kindern und Jugendlichen möglich. Die Inzidenz opportunistischer Infektionen und anderer AIDS-definierender Erkran-

kungen im Kindesalter ist in den westlichen Ländern dramatisch zurückgegangen. So wurden in Deutschland in den Jahren 2001 bis 2004 jeweils deutlich weniger als 5 AIDS-Fälle/Jahr gemeldet (www.rki.de, 31.12.04), im Vergleich zu ca. 10 Fällen/Jahr in der Ära vor der Einführung von hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapien.

Die HIV-Infektion des Kindesalters unterscheidet sich bezüglich Infektionsweg, Virusdynamik, Reife des Immunsystems und des natürlichen Verlaufes von der Infektion des Erwachsenenalters. Diese Charakteristika erfordern eine auf das Kindesalter abgestimmte Klassifikation und Therapie (CDC-Klassifikation, www.cdc.org). Dementsprechend werden pädiatrische Empfehlungen für Indikationsstellung, Therapiedurchführung und Therapieumstellung vorgelegt. Diese wurden von der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) erstmals 1998 und zuletzt 2001 zusammengefasst [1, 2]. Die antiretrovirale Kombinationstherapie ist durch Resistenzentwicklung, pharmakokinetische Besonderheiten, zahlreiche Interaktionen mit anderen Medikamenten und durch das Auftreten von Nebenwirkungen sehr komplex geworden.

2 Methodik

Der vorliegende Konsens hat evidenzbasierte, rationale Empfehlungen zum Einsatz von antiretroviraler Therapie im Kindesalter erarbeitet. Die Empfehlungen basieren auf folgenden Grundlagen:

- 1) Diskussionen im Rahmen der PAAD
- 2) Eine Literatursuche mittels MEDLINE-Datenbank (Stand Juli 2005) und randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien bei Kindern (siehe **Tab. 1 und 2**).
- 3) Empfehlungen des Expertengremiums der US-amerikanischen Gesellschaft für Kinderärzte vom Januar 2004 (Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children 2004: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines>), die aktuellen Therapieempfehlungen der PENTA (<http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/guidelin.pdf>).
- 4) Studienergebnisse zur ART von erwachsenen Patienten.

Auf der Grundlage der in 1) – 4) erhobenen Daten und publizierten Studienergebnisse wurde eine Graduierung der Evidenz und der Empfehlungen (**Tab. 1 und 2**) vorgenommen.

Häufig verwendete Abkürzungen	
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefekt-Virus
NRTI	Nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NNRTI	Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PAAD	Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS
PENTA	Pediatric European Network for Treatment of AIDS
PI	Proteaseinhibitoren
TDM	Therapeutisches drug monitoring

Tab. 1 Graduierung der Evidenz

Graduierung	Evidenz
I	≥1 randomisierte kontrollierte Studie
II	<ul style="list-style-type: none"> · ≥1 kontrollierte, aber nicht-randomisierte Studie · Kohorten- oder Fallkontrollstudien bevorzugt von mehr als einer Forschungsgruppe oder von mehr als einem Zentrum · Beobachtung von sehr deutlichen Effekten innerhalb unkontrollierter Studien
III	Expertenmeinung, klinische Erfahrung oder deskriptive Studien

Tab. 2 Graduierung der Empfehlungen

Grad	Empfehlung
A	Gute Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
B	Mäßige Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
C	Wenig Evidenz für die Durchführung der Maßnahme/Therapie
D	Mäßige Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie
E	Gute Evidenz gegen die Durchführung der Maßnahme/Therapie

3 Indikation zur hochaktiven antiretroviralen Therapie und Durchführung

Unerlässliche Voraussetzung für den Einsatz antiretroviraler Medikamente ist die zweifelsfrei gesicherte Diagnose einer HIV-Infektion. Eine Therapieindikation ergibt sich aus dem Lebensalter, klinischen, immunologischen oder virologischen Kriterien.

Aufgrund neuerer Daten werden in den vorgelegten Empfehlungen die Richtwerte in Bezug auf Viruslast bzw. CD4 Zellzahl geändert. Im Wesentlichen basiert die Änderung auf den Daten der HPPCMS-Studie [3]. In einer Metaanalyse der longitudinal erfassten Daten von 3941 Kindern aus 8 Kohorten erwiesen sich Viruslast und CD4 Zahl als unabhängige prognostische Marker. In Abhängigkeit von Viruslast und CD4 Zahl wird das Risiko für verschiedene Altersgruppen errechnet, innerhalb eines Jahres an AIDS zu erkranken oder zu versterben. Die Konsensusgruppe hat Richtwerte

Tab. 3 Indikationsstellung für die initiale antiretrovirale Therapie bei Kindern

	Klinik	Viruslast	CD4 Zahl
0–12 Monate	Alle Stadien (CDC Klassifikation)	Alle unabhängig von der Viruslast	Alle unabhängig von CD4%
12–24 Monate	B und C	>100.000	<25%
25–48 Monate	B und C	>100.000	<20%
>48 Monate	B und C	>100.000	<15%

Tab. 4 Empfehlungen zu Medikamentenkombinationen in der Initialtherapie

Beurteilung	Medikamentenkombination	Bewertung
Empfohlen	2 NRTI + 1 NNRTI	AII
	2 NRTI + 1 PI	AI
Nicht empfohlen	AZT + 3TC + ABC (3 NRTI)	DI (Erw.S)
Nicht empfohlen	1-2 NRTI + 1 PI + 1 NNRTI	CIII
Auf keinen Fall empfohlen	3 NRTI (TDF + 3TC + DDI oder TDF + 3TC + ABC)	EI (Erw.S)
		EI (Erw.S) [9]
	alle 2 NRTI-Therapien NRTI-/ NNRTI-Monotherapie	EI
		EI

Die beiden NRTI bezeichnet man auch als NRTI-Rückgrat der antiretroviralen Therapie. §= hier beruht die Empfehlung auf Daten von Erwachsenen
AZT=Zidovudin, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, TDF=Tenofovir

(Viruslast bzw. CD4 Zellen) für die Therapieindikation gewählt, wenn in der Publikation der HPPCMS-Studie das Risiko, innerhalb eines Jahres an AIDS zu erkranken bzw. zu versterben, 10% bzw. 5% übersteigt.

Therapieentscheidungen basieren auf der Messung zweier unabhängig voneinander entnommener Blutproben. Blutuntersuchungen sollen unbedingt im Abstand von mindestens 14 Tagen zu einer Infektion oder Impfung gemacht werden, da sowohl Infektionen wie auch Impfungen die Viruslast beeinflussen. Unbehandelte HIV-infizierte Kinder bedürfen regelmäßiger Kontrollen in Abständen von höchstens 3 Monaten. Die Therapieindikationen zeigt **Tab. 3**.

3.1 Klinische Kriterien

Im Säuglingsalter besteht ein hohes Risiko, an AIDS-definierenden Symptomen (The European Collaborative Study ECS 1994: 23%), besonders an HIV-Enzephalopathie, Pneumozystis-Pneumonie oder an einer HIV-Hepatopathie zu erkranken [4]. CD4 Zellzahl und Viruslast sind in dieser Altersgruppe in Bezug auf die Krankheitsprogression wenig aussagekräftig. Konsens ist, alle Kinder <1 Jahr unabhängig von der Viruslast und unabhängig von der CD4 Zahl zu behandeln

([5], AII). Für die anderen Altersgruppen bleiben die bisherigen Empfehlungen im Hinblick auf die klinischen Kriterien unverändert.

3.2 Immunologische Kriterien

Bei Kindern älter als 12 Monate korrelieren das Risiko, an AIDS zu erkranken, und die Mortalität der HIV-Infektion eng mit der CD4 Zellzahl. In Anlehnung an die Ergebnisse der HPPCMS-Studie [3] wurden die CD4 Prozentzahl-Grenzwerte für den Therapiebeginn geändert (**Tab. 5**).

3.3 Virologische Kriterien

Die Viruslastbestimmung sollte immer mit derselben Methode (RT-PCR, z.B. HIV-Amplicor Monitor, Roche Diagnostics; bDNA-Assay z.B. Quantiplex, Chiron Corp.) durchgeführt werden. Bei unbehandelten Kindern konnte eindeutig und übereinstimmend eine inverse Beziehung zwischen Viruslast und individueller Prognose belegt werden. Aufgrund dieser Daten kann sich bereits ausschließlich auf der Basis virologischer Grundlagen die Indikation für eine antiretrovirale Therapie ergeben. In den ersten 2 Lebensjahren zeigt sich beim Kind eine im Median um ca. eine log-Stufe höhere Viruslast, verglichen mit Erwachsenen, bei vergleich-

barem Risiko. In Anlehnung an die Arbeit der HPPCMS-Studie und in Anbetracht einer lebenslang notwendigen Therapie, einer begrenzten Anzahl an verfügbaren Therapiekombinationen und der möglichen Nebenwirkungen wird der Konsens erreicht, für den Beginn der Initialtherapie ein Anheben der Viruslastgrenzwerte gegenüber den Empfehlungen von 2001 vorzunehmen (■ **Tab. 3**).

Therapieziele. Primäres Behandlungsziel ist die Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze (<50 Kopien/ml), um Schäden am Immunsystem und Resistenzentwicklung zu minimieren, durch verschiedene Maßnahmen eine optimale *Adhärenz* zu erreichen (s. Abschnitt „Adhärenz“) und durch sorgfältige regelmäßige Untersuchungen der Kinder kurzfristige Toxizität und langfristige Nebenwirkungen zu vermeiden (s. Abschnitt „Nebenwirkungen“).

4 Durchführung der Therapie

4.1 Generelle Anmerkungen

Da die meisten Kinder vertikal, also durch Mutter-Kind-Transmission mit HIV infiziert werden, besteht für die Kinder die Möglichkeit, mit einem resistenten HI-Virus angesteckt worden zu sein. Zu Beginn einer antiretroviralen Therapie ist daher eine genotypische Resistenztestung zu empfehlen, um eine optimal wirksame Therapie für das Kind zu wählen (s. Abschnitt „Monitoring“).

Bei Beginn der Therapie werden Eltern (und wenn möglich das Kind) detailliert über die Therapie aufgeklärt und die Medikamentengaben so gut wie möglich in den Tagesablauf des Kindes und der Eltern eingepasst (siehe auch Abschnitt „Adhärenz“).

Eltern und Kind werden darüber informiert, vor der Einnahme anderer verschreibungspflichtiger – und nicht-verschreibungspflichtiger Medikamente – aufgrund potenzieller Wechselwirkungen mit der antiretroviralen Therapie ihren HIV-Behandler zu konsultieren.

Es besteht für alle NNRTI und PI die Möglichkeit, Serumspiegel zu messen. Zur Vermeidung subtherapeutischer Serumspiegel der antiretroviralen Medika-

Tab. 5 Empfehlungen zu Medikamentenkombinationen in Abhängigkeit vom Alter

	Medikamentenkombination	Bemerkungen	Evidenz
2 NRTI + 1 PI			
Jünger als 3 Monate	2 NRTI + NFV	Cave Dosierung, TDM	A I
Älter als 3 Monate	2 NRTI + NFV		A I
	2 NRTI + LPV/r	Keine Daten zu Dosis bei Kindern jünger als 6 Monate Dosierung erst ab 7 kg, TDM	A II
2 NRTI + 1 NNRTI			
Jünger als 3 Monate	2 NRTI + NVP		A II
Älter als 3 Monate	2 NRTI + NVP		A II
	2 NRTI + EFV	Keine Daten zur Dosis bei Kindern ≤3 Jahre	A II
3 NRTI + 1 NNRTI			
Säuglinge	„Babycocktail“: AZT+3TC+ABC+NVP		C III
2 NRTI-Backbone			
Möglich	AZT + 3TC		BII
	ABC + 3TC		AII
	ABC + AZT		AII
	AZT + DDI		BII
	D4T + 3TC		CIII
Abzuraten	DDI + 3TC		DII
	D4T + DDI		
Neue Substanzen mit unzureichenden Daten	Kombinationen mit TDF	Bei Erwachsenen gute Daten	BII
	Kombinationen mit FTC		BII
	Kombinationen mit TPV		CIII
Kontraindiziert	AZT + D4T		EII
	DDC + D4T		
	DDC + DDI		
	DDC + 3TC		

AZT=Zidovudin, 3TC=Lamivudin, ABC=Abacavir, TDF=Tenofovir, DDI=Didanosin, D4T=Stavudin, DDC=Zalcitabin, FTC=Emtricitabin, NVP=Nevirapin, EFV=Efavirenz, NFV=Nelfinavir, LPV/r=Lopinavir/Ritonavir, TPV=Tipranavir

mente und damit der Resistenzentwicklung, sollte ein „therapeutisches drug monitoring“ (TDM) erfolgen (s. Abschnitt „Monitoring“).

4.2 Zur Ersttherapie empfohlene Therapieregime

In einer randomisierten kontrollierten Studie und in der klinischen Erfahrung ist eine Dreifachtherapie gegenüber einer Zweifachtherapie mit 2 NRTI ([6], Evidenz I) überlegen. Für Dreifach-Therapieregime (2 NRTI + 1 PI oder 2 NRTI + 1 NNRTI) wird in zahlreichen Studien [7, 8] mit verschiedensten Medikamenten ein Therapieerfolg erzielt. Vergleichsstudien liegen im Kindesalter bisher nicht vor. Diese Frage soll in der laufenden Studie „PENPACT1“ geklärt wer-

den, in der pädiatrische Patienten in zwei Arme (2 NRTI + 1 NNRTI oder 2 NRTI + 1 PI) randomisiert – und bei Therapieversagen mit der jeweils anderen Therapie behandelt werden (genaue Studienbedingungen siehe unter <http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/trials.htm>).

Die Kombination von AZT + 3TC + ABC (3 NRTI) wird nur in seltenen Ausnahmefällen als Ersttherapie verwendet. Sie ist bei Kindern (kleine Beobachtungsstudien [10] Evidenz I; [11]) und Erwachsenen (große randomisierte Studien [12] Evidenz I [Erw]; [13], Evidenz I [Erw.]) deutlich weniger wirksam ([14], Evidenz I; [15], Evidenz II).

Die antiretrovirale Therapie mit 1-2 NRTI + 1 PI + 1 NNRTI zeigte in einer neueren randomisiert kontrollierten Studie eine sehr gute Wirksamkeit ([16], Evidenz

Tab. 6 Antiretrovirale Medikamente: Dosierungen, Nebenwirkungen

Medikamente	Dosierung pro Tag	Hauptnebenwirkungen	Einnahme
<i>Nukleosidische und nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</i>			
Azidothymidin (AZT) , oder Zidovudin (ZDV) Suspension: 10 mg/ml, Kapseln: 100+250 mg, Tabletten: 300 mg, i.v. Ampullen: 10mg/ml	Frühgeborendosis: 2×2 mg/kg KG oral oder 2×1,5 mg/kg KG i.v. · für 4 Wo bei <30.SSW · für 2 Wo bei ≥30.SSW danach 3×2 mg/kg oral Alter <3 Monate (z.B. in der Transmissionsprophylaxe: 4×2 mg/kg KG p.o. oder 4×1,5 mg/kg KG i.v. Ältere Kinder: 2×180 mg/m ² KO p.o., *Max.: 2×300 mg	Hämatotoxizität (Neutropenie und Anämie), Kopfschmerzen selten: Myopathie, Myositis, Hepatotoxizität, Lactatazidose	Unabhängig vom Essen Lösung 1 Monat im Kühlschrank stabil, große Erfahrung in der Pädiatrie, insbesondere bei Frühgeborenen und Neonaten, liquorgängig, i.v. – Präparation vorhanden
Stavudin (D4T) Suspension: 1 mg/ml Kapseln: 15 mg, 20 mg, 30 mg+40 mg	bis 30 kg KG: 2×1 mg/kg KG 30–60 kg KG: 2×30 mg ≥60 kg KG: 2×40 mg	Kopfschmerzen, Hautausschlag selten: periphere Neuropathie, Pankreatitis, Leberenzymanstieg, Laktatazidose	Unabhängig vom Essen, Suspension maximal 30 Tage im Kühlschrank haltbar, liquorgängig
Zalcitabin (DDC) Tabletten: 0,375 mg+0,75 mg,	nur für Kinder >12 Jahre zugelassen!! 3×0,01 mg/kg KG oder 2×0,015 mg/kg Max.: 3×0,75 mg	Kopfschmerzen, gastrointestinale NW selten: periphere Neuropathie, Pankreatitis, Hepatotoxizität, orale und ösophageale Ulzera, Hämatotoxizität, Lactatazidose	Reservemedikament, als NRTI-Kombination nur mit ZDV!
Didanosin (DDI) Suspension: 10 mg/ml, Magensaftresistente Hartkapseln: 125 mg, 200 mg, 250 mg+400 mg	Alter <3 Monate: 2×50 mg/ m ² KO bis 60 kg KG: 2×100–120 mg/m ² KO Max.: 2×125 mg oder 1×250 mg ab 60 kg KG: 1×400 mg oder 2×200 mg	Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen selten: periphere Neuropathie, Hysterikämie, retinale Depigmentation, Pankreatitis, Elektrolytstörungen	Nüchtereinnahme (30 min vor oder 2 h nach dem Essen) Suspension maximal 30 Tage im Kühlschrank haltbar, bei größeren Kindern einmal tägliche Dosierung möglich, TDF führt zu erhöhten DDI-Spiegel, schlechte Wirksamkeit von TDF+3TC+DDI!
Lamivudin (3TC) Suspension: 10 mg/ml Tabletten: 150 mg+300 mg	Alter <30 Tage: 2×2 mg/kg KG Ältere Kinder: 2×4 mg/kg KG, Max.: 2×150 mg In Studien: 1×8 mg/kg KG Erwachsene <50 kg: 2×2 mg/kg KG Erwachsene >50 kg: 2×150 mg oder 1×300 mg	Kopfschmerz, Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit selten: Neutropenie, periphere Neuropathie, Pankreatitis	Unabhängig vom Essen Suspension bei Raumtemperatur aufbewahren, schlechte Wirksamkeit von TDF+3TC+DDI, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz, Wirksamkeit gegen HBV
Abacavir (ABC) Suspension: 20 mg/ml, Tabletten: 300 mg	Kinder 1-3 Monate: Studie mit 2×8 mg/kg KG Kinder >3 Monate: 2×8 mg/kg KG In Studien: 1×16 mg/kg KG Max.: 2×300 mg	Diarrhoe, Bauchschmerz, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Hautausschlag, Kopfschmerz, Anorexie Ca. 5% der Patienten in klinischen Studien entwickelten eine bei Wiedereinnahme potentiell fatale Überempfindlichkeitsreaktion, die gewöhnlich innerhalb der ersten 6 Wochen nach Beginn der Behandlung auftritt.	Unabhängig vom Essen, schlechte Wirksamkeit von TDF+3TC+ABC
Tenofovir (TDF) Tbl. à 300 mg (als Fumarat) Zur Zeit Dosisfindungsstudien für Kinder	Für Kinder <18J.: nicht zugelassen!!! Phase I Studien mit 1×175 mg/m ² /d Erwachsene ≥18J.: 1×300 mg	Häufig gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz), Hypophosphatämie	Zum Essen, einmal tägliche Einnahme Cave: Bei Kombination von TDF und DDI können DDI Serumspiegel ansteigen und CD4 Zellen abfallen!!, nicht mit d4T, ABC, 3TC kombinieren (Studie vorzeitig abgebrochen), vermindert ATV Spiegel

Tab. 6 Antiretrovirale Medikamente: Dosierungen, Nebenwirkungen (Fortsetzung)			
Medikamente	Dosierung pro Tag	Hauptnebenwirkungen	Einnahme
Emtricitabin (FTC) Kapseln 200 mg Suspension 10 mg/ml	Für Kinder <18Jahre: 1×6 mg/kg KG/d Patienten ab 33 kg: 1×200 mg	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Hautausschlag, Hyperpigmentationen, HepatitisB-Exacerbation nach Absetzen möglich!!	Unabhängig vom Essen, wenig Erfahrung in der Pädiatrie, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz, Wirksamkeit gegen HBV
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</i>			
Efavirenz (EFV) Lösung: 30 mg/ml Hartkapseln: 50-, 100- + 200 mg, Tabletten: 600 mg	Kinder <3 Jahre: Dosis unbekannt!! Kapseln/Tablette: 1× täglich nach KG: 10-<15 kg: 1×200 mg 15-<20 kg: 1×250 mg 20-<25 kg: 1×300 mg 25-<32,5 kg: 1×350 mg 32,5-<40kg: 1×400 mg ≥40 kg: 1×600 mg Max.: 1×600-800 mg Suspension: Dosierungstabelle nach Alter + Körpergewicht	ZNS: Somnolenz, Alpträume, Verwirrung, Amnesie, Agitation, Konzentrationsschwäche, Veränderungen der Persönlichkeit, Halluzinationen, Euphorie. Hautausschlag Teratogen bei Primaten	Unabhängig vom Essen, auch für Neonaten und Säuglinge zugelassen, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz, sehr lange Halbwertszeit, einmal tägliche Gabe, erniedrigt Spiegel von mehreren PI
Nevirapin (NVP) Suspension: 10 mg/ml, Tabletten: 200 mg	Dosierung Neonaten + Säuglinge in Studie: HIV-Prophylaxe bei HIV-Exposition: 2 mg/kg an Tag 0 und Tag 3 (1. Gabe kann entfallen, wenn Mutter Nevirapin unter der Geburt erhält) Einschleichen über 14 Tage: 1×120 mg/m ² KO, dann 2×120 mg/m ² KO dann 2×200 mg/m ² KO Kinder >1 Jahr: Einschleichen über 14 Tage: 1×120 mg/m ² KO, dann 2×120–200 mg/m ² KO Max.: 2×200 mg	Hautausschlag (v.a. in ersten 6 Wo der Therapie), auch Steven-Johnson-Syndrom möglich, Fieber, Erbrechen, Kopfschmerz selten: Stevens-Johnson-Syndrom, Leberenzymerrhöhung, Hepatitis	Unabhängig vom Essen, erniedrigt Spiegel von mehreren PI, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz
Delavirdin (DLV) Tabletten: 100+200 mg	Kinderdosen unbekannt!!, begrenzte Erfahrung mit 2×15–20 mg/kg KG [37] Erwachsene: 3×400 mg	Hautausschlag, Kopfschmerz, Müdigkeit, Bauchschmerz, in der BRD für Kinder nicht zugelassen !	Unabhängig vom Essen, erhöht Spiegel von PI
<i>Proteaseinhibitoren</i>			
Nelfinavir (NFV) Pulver: 50 mg/g Tabletten: 250 mg	Dosis <1 Jahr: unter Studie 2×75 mg/kg KG Dosis <1 Jahr: 2×60 mg/kg KG Max.: 2×1250 mg oder 3×750 mg	typisch: Durchfall selten: Bauchschmerz, Hautausschlag, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, CK-Erhöhung.	Mit leichtem Essen einnehmen, nicht in Zitrusfrüchten oder Apfelsaft geben!, große Erfahrung bei Kindern Pulver wird geschmacklich nicht toleriert!! Es kann aber adäquate Menge der Tablette in Wasser gelöst verabreicht werden, niedrige Serumspiegel bei Säuglingen
Ritonavir (RTV) Suspension: 80 mg/ml Kapseln: 100 mg	ausschließlich als Booster-Medikament einzusetzen: 2×75 mg/m ² KO	Als Booster-Medikament kaum Nebenwirkungen. sonst: Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Diarrhoe, periorale Parästhesie, Geschmackstörungen selten: Blutungen bei Hämophilie, Pankreatitis, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel	Mit dem Essen: erhöht Absorption, vermindert GI-Nebenwirkungen gekühlt aufbewahren unter Raumtemperatur 30 Tage haltbar Wegen schlechten Geschmacks am besten mit Erdnussbutter oder Schokoladenmilch einnehmen! Erhöht Spiegel anderer PI

Tab. 6 Antiretrovirale Medikamente: Dosierungen, Nebenwirkungen (Fortsetzung)			
Medikamente	Dosierung pro Tag	Hauptnebenwirkungen	Einnahme
Amprenavir (APV) Suspension: 15 mg/ml Kapseln: 50 mg+150 mg	Unter 4 Jahren: nicht empfohlen!! Ab 4 J. bis <50 kg KG: Kapseln: 2×20 mg/kgKG Suspension: 2×22,5 mg/kg KG ab 50 kg KG (= Max.): Kapseln: 2×1200 mg Suspension: 2×1400 mg Bei Erwachsenen in Kombination mit Ritonavir: 2×600 mg Amprenavir + 2×100 mg Ritonavir oder 1×1200 mg Amprenavir + 1×200 mg Ritonavir	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Periorale Parästhesien, Hautausschlag bis Stevens-Johnson-Syndrom (1%) selten: Blutungen bei Hämophilien, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Exanthem	Unabhängig vom Essen, nicht mit sehr fetter Mahlzeit Cave: hoher Vit.-E-Gehalt In Suspension hoher Gehalt an Propylenglycol
Indinavir (IDV) Kapseln: 100 mg, 200 mg+333 mg und 400 mg	Kinder <1 Jahr: Dosis unbekannt Kinder >1 Jahr: Unter Studie: 3×300–500 mg/m ² KO Max.: 3×800 mg Erwachsenendosis: 3×800 mg oder 2×800 mg Indinavir + 2×200 mg Ritonavir oder 2×400 mg Indinavir + 2×400 mg Ritonavir	Hyperbilirubinämie (10%), Übelkeit, Bauchschmerz, Kopfschmerz, Schwindel selten: Nephrolithiasis (4%) Blutungskomplikationen bei Hämophilie, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Hämolyse, Thrombozytopenie	Einnahme nüchtern 1 h vor oder 2 h nach dem Essen oder mit leichter fettfreier Mahlzeit Zur besseren Toleranz/Geschmack: Einnahme des Kapselinhalts mit Apfelsaft möglich Ausreichende Flüssigkeitszufuhr, nicht mit Grapefruitsaft geben!
Saquinavir (SQV) Fortovase™ Weichgelkapseln: 200 mg Tabletten: 500 mg Invirase™ (nur in Kombination mit Ritonavir): Hartgelkapseln: 200 mg, 500 mg	Kinder <1 Jahr: Dosis unbekannt Kinder >1 Jahr: 2×50 mg/kg plus Ritonavir 2×75 mg/m ² Erwachsenendosis: 2×1000 mg plus 2×100 mg Ritonavir	Wenig NW: Diarrhoe, Bauchschmerz, Kopfschmerz, Hautausschlag, Erbrechen, Parästhesien selten: Blutungen bei Hämophilien, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Photosensitivität	Mit – oder bis zu 2 h nach MZ, keine Formulierung für Kinder, Verbesserte Resorption mit MZ oder Grapefruitsaft, gute Erfahrung in der „Salvage-Therapie“ in Kombination mit Lopinavir/r, Initialtherapie mit RTV
Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV-booster) Suspension: 80 mg/ml LPV + 20 mg/ml RTV Kapseln: 133,3 mg LPV + 33,3 mg RTV	Kinder <6 Monate: 2×300–400 mg/m ² Lopinavir (Spiegelkontrollen) Kinder >6 Monate: 2×230–300 mg/m ² Lopinavir CAVE: In Kombination mit Efavirenz/Nevirapin höhere Dosierung notwendig (ca. 30%, s. Packungsbeilage)	Hautausschlag, Durchfall, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen Häufig: Dyslipidämie selten: Blutungen bei Hämophilien, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Leberenzymerrhöhung	mit dem Essen Fett erhöht Absorption, im Kühlschrank aufbewahren bei Raumtemperatur 2 Monate haltbar, hohe Pillenzahl, Suspension mit 42% Alkohol, schlechter Geschmack, gute antiretrovirale Wirkung
Atazanavir (ATV) Kapseln à 100, 150 + 200 mg Lösung in Vorbereitung	Dosierung für Kinder: in Phase I/II Studien >310 mg/m ² (Spiegelkontrollen!) Dosis ≥16 Jahre: 1×300 mg + 100 mg RTV	Erhöhung indirektes Bilirubin, Ikterus, Kopfschmerz, Fieber, Arthralgien, Depression, Schlaflosigkeit, Schwindel, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesien	Keine Dosierung für Kinder, bessere Absorption mit Essen, bei Kinder <1 Jahr oft höhere Dosen notwendig

Tab. 6 Antiretrovirale Medikamente: Dosierungen, Nebenwirkungen (Fortsetzung)

Medikamente	Dosierung pro Tag	Hauptnebenwirkungen	Einnahme
Fosamprenavir (FPV) Suspension: 50 mg/ml Tabletten à 700 mg	Pädiatrische Dosis: unter Exploration Erwachsenendosis: A) ART-naive: 2×1400 mg FPV oder 1×1400 mg FPV+200 mg Ritonavir oder 2×700 mg FPV + 2×100 mg Ritonavir B) PI-erfahrene Pat. 2×700 mg FPV+ 2×100 mg Ritonavir	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, periorale Parästhesien, Kopfschmerz, Hautausschlag bis Stevens-Johnson Syndrom (1%)	Unabhängig vom Essen, Keine Dosierung für Kinder, wenig Erfahrung in der Pädiatrie, keine Zusatzstoffe wie hoher Vit.-E-Gehalt oder Propylenglycol
Tipranavir (TPV)/r	2×290–375 mg/m ² (Dosis-Empfehlungen nicht abgeschlossen) plus Ritonavir 2×115–150 mg/m ² in Studien	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, in USA zugelassen	
<i>Fusionsinhibitoren</i>			
Enfuvirtide (T-20) 108 mg lyophilisiertes Pulver + 1,1 ml steriles Wasser = 90 mg/ml	Kinder <6 Jahre: nicht zugelassen Kinder >6 Jahre: 2×2 mg/kg KG s.c. Max.: 2×90 mg s.c. Erwachsenendosis: 2×90 mg s.c.	Lokale Reaktionen an Injektionsstellen (98%) mit Schmerz, Induration, Erythem, Juckreiz sehr selten: Hypersensitivitätsreaktion!	Schulung für korrekte steriles Auflösen und korrekte s.c.-Injektion nötig Gelöstes Lyophilisat 24 h im Kühlschrank haltbar

KO=Körperoberfläche, KG=Körpergewicht, *Max.=Höchstdosierung

Alle aufgeführten Medikamente können zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinalen Beschwerden, Durchfall, Übelkeit und Hautausschlag führen.

Max.=Maximaldosis

I; [17], Evidenz I; [18], Evidenz I; [19], Evidenz II; [20], Evidenz II), wird aber wegen erhöhter Nebenwirkungsrate und daraus resultierenden Adhärenzproblemen vor allem aber wegen mangelnder Alternativen bei Therapieversagen mit Kreuzresistenz nicht empfohlen.

Anmerkungen zum NRTI-Rückgrat. Die meisten pädiatrischen Erfahrungen bestehen für die Kombinationen von AZT + 3TC, AZT + DDI ([21], Evidenz I; [22], Evidenz I; [23], Evidenz I) und AZT bzw. 3TC mit ABC (Evidenz I, [24]). Bei Kombinationen mit ABC (z. B. ABC + ZDV und ABC + 3TC) ist auf eine mögliche Hypersensitivitätsreaktion zu achten ([24], Evidenz I, [14]). Dazu gehört die Übergabe eines Merkblatts über Symptome der Hypersensitivitätsreaktion und der Telefonnummer des betreuenden HIV-Spezialisten für Anfragen bei unklaren Symptomen des Kindes (siehe Produktinformation). DDI + 3TC oder DDI + D4T werden wegen der additiven, pankreatotoxischen Wirkung beider Medikamente und der erhöhten Inzidenz für metabolische Komplikationen (Hyperlaktämie,

Laktatazidose, Hepatotoxizität) nur noch in Ausnahmefällen [25] eingesetzt.

4.2.1 2 NRTI + 1 PI (AI)

Die Wirksamkeit von 2 NRTI + *Nelfinavir* ist bei älteren Kindern in einigen Studien belegt ([26], Evidenz I; [27], Evidenz II; [16], Evidenz I; [28], Evidenz II).

In der Studie PENTA 7 wurden 20 Kinder bei HIV-1-Diagnose in den ersten drei Lebensmonaten sofort mit einer antiretroviralen Dreifachtherapie 2 NRTI + *Nelfinavir* therapiert. Es kam sehr häufig zu einem virologischen Therapieversagen ([29], Evidenz II). Erste Daten sprechen dafür, dass die Kombination von 2 NRTI + *Lopinavir/r* (mit *Ritonavir* geboostert) wirksamer als die Kombination mit *Nelfinavir* ist ([30], Evidenz II; [31]).

4.2.2 2 NRTI + 1 NNRTI (AI)

Die Kombination 2 NRTI + *Nevirapin* ist wegen der Verfügbarkeit von *Nevirapin*-Suspension und Dosisempfehlungen auch für kleine Säuglinge gut anwendbar und in kleinen Studien bei Kindern erfolgreich getestet ([32], Evidenz II; [33], Evidenz II; [34], Evidenz II).

Eine Alternative zu 2NRTI + *Lopinavir/r* bei Säuglingen ([30], Evidenz II) bietet der so genannte „baby-cocktail“ (AZT + 3TC + ABC + und NVP). Die im frühen Säuglingsalter sehr hohe Viruslast (bis zu mehreren Millionen HIV-Genomkopien/ml) konnte bei 15 von 17 Säuglingen mit dieser Kombination erfolgreich unter die Nachweisgrenze gesenkt werden ([35], CI-II). Die Kombination von 2 NRTI + *Efavirenz* ([36], Evidenz II) zeigt einen guten Therapieerfolg mit anhaltender Suppression der Viruslast. Trotz Vorliegens einer Suspension ist *Efavirenz* unter 3 Jahren nicht zugelassen, und es existieren keine Dosisempfehlungen für kleine Säuglinge (<6 Monate oder <7 kg).

4.3 Kontrolluntersuchungen und Kriterien für die Therapieumstellung

Patienten, die eine ART erhalten, müssen sorgfältig hinsichtlich Adhärenz, virologischem, immunologischem und klinischem Ansprechen überwacht werden. Nach Beginn einer ART sollten das Therapieansprechen und Nebenwirkungen zunächst nach 4 Wochen und dann alle 3

Tab. 7 Vor- und Nachteile antiretroviraler Medikamente zur Therapie der HIV-Infektion im Kindesalter

Medikamente	Vorteile	Nachteile
<i>Nukleosidische und nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</i>		
NRTI/NtRTI-basierte Regime	<ul style="list-style-type: none"> · Große pädiatrische Erfahrung · Bis auf DDC+TDF alle als Suspension darreichbar · Für ältere Kinder mit Erwachsendosis AZT+3TC sowie AZT+3TC+ABC als fixe Kombination mit niedriger Pillenzahl · wenige Medikamenteninteraktionen · PI und NNRTI-sparend · Niedrige Pillenzahl · einfacher Gebrauch und bessere Adhärenz als z.B. PI-Regime 	<ul style="list-style-type: none"> · AZT+3TC+ABC mit verminderter virologischer Wirkung als Wirkstoffkombinationen mit PI oder NNRTI bei Erwachsenen · Sehr schlechte Wirksamkeit bei TDF+3TC+DDI und TDF+3TC+ABC · Mit allen Meikamenten seltene aber fatale Hepatopathie/Laktatazidose möglich · Bei Regimen mit ABC bis zu 5% Hypersensitivitätsreaktionen möglich
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</i>		
NNRTI-basierte Regime	<ul style="list-style-type: none"> · Große pädiatrische Erfahrung · Bis auf DLV alle als Suspension darreichbar · Einfacher Gebrauch · Weniger Pillen · Bessere Adhärenz · PI-sparend · Weniger Dyslipidämie, -Lipodystrophie 	<ul style="list-style-type: none"> · Nur eine Mutation zur Resistenz · Hohe Kreuzresistenz gegenüber anderen NNRTI · Selten, aber gefährliche Steven-Johnson Syndrome · Bedrohliche Hepatotoxizität · Multiple Interaktionen mit anderen Medikamenten (auch wegen Cyt. P450) · In Kombination mit 2 NRTI wird nur 1 Schritt der Virusvermehrung gehemmt
<i>Proteaseinhibitoren</i>		
PI-basierte Regime	<ul style="list-style-type: none"> · Sehr effektiv · NNRTI-sparend · Große pädiatrische Erfahrung · Bis auf IND, SAQ, ATV alle für Kleinkinder gut zu applizieren · Mehrere Resistenzmutationen bis zu Resistenz · In Kombination mit NRTI und/oder NNRTI werden 2 Schritte der Virusvermehrung gehemmt 	<ul style="list-style-type: none"> · Teilweise hohe Pillenzahl · Komplizierter Gebrauch · Oft schlechter Geschmack der Säfte · Schlechtere Adhärenz · Häufige Dyslipidämie, Lipodystrophie · Multiple Interaktionen mit anderen Medikamenten (auch wegen Cyt. P450)
<p><i>*Max.=Höchstdosierung, KG=Körpergewicht, KO=Körperoberfläche Alle aufgeführten Medikamente können zu Kopfschmerzen, Müdigkeit, gastrointestinalen Beschwerden, Durchfall, Übelkeit und Hautausschlag führen</i></p>		

Monate kontrolliert werden (CD4, Viruslast, TDM).

Schlechte Adhärenz, inadäquate Plasmaspiegel oder zu geringe Potenz der eingesetzten Medikamente tragen zum Versagen der Therapie bei [38, 39]. Hierbei können Bestimmungen der Medikamentenspiegel hilfreich sein.

Die ART muss geändert werden, wenn entweder ein virologisches, immunologisches oder klinisches Versagen der Therapie oder toxische Nebenwirkungen auftreten (AIII):

1a. Virologisches Therapieversagen: Die ART sollte spätestens nach 12 Wochen zu einer Reduktion der VL um 1 log und nach 4–6 Monaten zu einer nicht mehr nachweisbaren Viruslast führen. Dies ist aber nur bei ca. 50–70% der Patienten der Fall [16, 24, 30]. Werden die obigen Zielvorgaben nicht erreicht, spricht man von einem virologischen Versagen. Weitere Kriterien sind wiederholter Nachweis von HIV-RNA bei Patienten, deren Viruslast nicht nachweisbar war, bzw. ein Wiederanstieg der VL. (aidsinfo.org).

Der Viruslastanstieg als Kriterium für eine Umstellung der Therapie wird in der derzeit laufenden „Penpact-1 Studie“ (s.o.) untersucht.

1b. Immunologisches Therapieversagen: signifikanter Abfall der absoluten CD4 Zellzahl um >30%/6 Monate bzw. Reduktion um mehr als 5 %-Punkte der relativen CD4 Zellzahl/6 Monate.

1c. Klinisches Therapieversagen: Klinische Kriterien für ein Therapieversagen:

Beginnende Enzephalopathie (progressive neurologische Verschlechterung), Gehehstörung, Wachstumsstillstand, Progression in der CDC-Klassifikation.

2. Toxizität: Bei Auftreten spezifischer toxischer Nebenwirkungen muss das verursachende Medikament identifiziert und ausgetauscht werden. Hierbei ist auf Interaktionen mit den verbliebenen Medikamenten zu achten. Bei Toxizität auf NRTI (z. B. Laktatazidose) kommen auch NRTI-freie Kombinationen (2 geboostete PI oder NNRTI plus PI) in Betracht (CIII).

Die Wichtigkeit der Adhärenz muss klar gemacht werden (s. u.). Vor Therapieumstellung sollte in diesem Fall eine genotypische Resistenztestung und die Bestimmung der Medikamentenspiegel durchgeführt werden (s. u.).

Prinzipien der Umstellung einer ART: Erhielt der Patient zuvor 2 NRTI und einen NNRTI, sollte auf 2 neue, nicht kreuzresistente NRTI und einen geboosteten PI umgestellt werden. Erhielt der Patient 2 NRTI und einen PI wird in der „Penpact 1-Studie“ auf 2 NRTI plus 1 NNRTI umgestellt (■ **Abb. 1**). Weitere Möglichkeiten sind 2 NRTI und 1 „geboosteter PI“ (gute Daten für den Switch von Nelfinavir zu Lopinavir/r) ([30], AII) bzw. 2 NRTI plus 1 NNRTI und 1 PI ([19], AII).

Aufgrund von häufig auftretenden Kreuzresistenzen sollen bei Umstellung des NRTI-Rückgrates der Resistenztest und das Nebenwirkungsprofil der NRTI beachtet werden. Im Allgemeinen sollten beide NRTI ausgetauscht werden [40].

4.4 Therapieoptionen bei multiplem virologischem Therapieversagen

Zunächst muss eine sorgfältige Medikamentenanamnese erstellt werden. Prinzi-

Hier steht eine Anzeige.



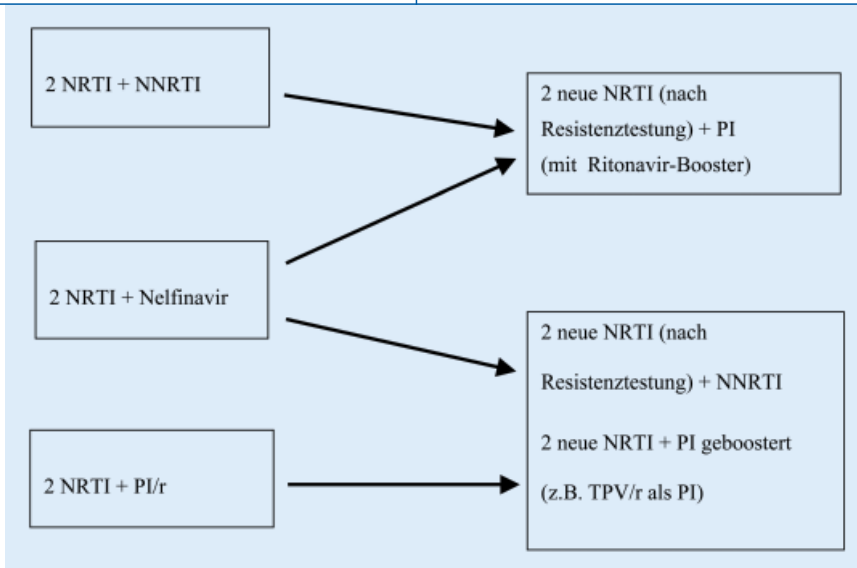


Abb. 1 ▲ Mögliche Wechsel einer antiretroviralen Therapie (AIII)

piell ist zu erwarten, dass Resistenzen gegen früher eingesetzte Medikamente in langlebenden Zellen archiviert werden, d. h. dass diese Viren rasch wiederauftreten, wenn die resistente Substanz erneut eingesetzt wird [41]. Gewöhnlich muss in solchen Situationen aber auf neue, bisher nur bei Erwachsenen geprüften Substanzen gewechselt werden. In solchen Situationen können Therapieregime mit mehr als 3 Medikamenten eingesetzt werden (Mega-HAART); ([42], BIII).

In solchen Kombinationen sollte aber nur 1 NNRTI, (keine Kombination von Nevirapin und Efavirenz), und keine antagonistischen Kombinationen von NRTI (■ Tab. 5) enthalten sein. Die Gabe von 3TC macht auch bei Vorhandensein von Resistenz Sinn, da 3TC resistente Viren eine verminderte Fitness aufweisen [43, 44]. Unbedingt sollten bei Mega-HAART-Kombinationen die Plasmaspiegel kontrolliert werden. Frühere Empfehlungen, vor Beginn einer Mega-HAART eine mehrmonatige Therapieunterbrechung durchzuführen, wurden aufgrund der aktuellen Datenlage revidiert [45]. Neue Substanzen, die bei Erwachsenen den Krankheitsverlauf verzögern können, sind z. B. Enfuvirtide ([46, 47, 48], AI) oder Tipranavir ([49], BII; [50], AI). Tenofovir und Atazanavir werden aufgrund der guten Datenlage bei Erwachsenen [51] und ersten Studien bei Kindern [52, 53] zunehmend auch Eingang in die Therapie bei Kindern finden.

Bei Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass selbst bei komplettem virologischem Versagen noch im Durchschnitt über 3 Jahre ein immunologischer und klinischer Benefit nachgewiesen werden konnte. Bei fehlenden Therapieoptionen sollte ein virologisch versagendes Regime, sofern keine schwere Toxizität auftritt, beibehalten werden [54].

4.5 Geplante Therapiepausen

Bei HIV-infizierten Erwachsenen wurden in den letzten Jahren etliche Studien zu Therapiepausen mit unterschiedlichen Zielsetzungen (Verstärkung der Immunantwort, Verminderung von Medikamententoxizität, Verdrängung resistenter Viren durch den Wildtyp etc., unterschiedliche Länge der Pausen) durchgeführt. Die Immunantwort wird bei chronisch Infizierten nicht durch Therapiepausen gestärkt, und der fehlende Selektionsdruck auf das Wildvirus kann klinisch zu einer Verschlechterung führen [55]. In einer kürzlich veröffentlichten Kohortenanalyse bei 58 ungeplanten, nicht-strukturierten Therapiepausen bei Kindern lag die mittlere Abnahme der relativen CD4 Zellzahl bei 0,5%/Monat [56]. Bisher kann keine Empfehlung gegeben werden, und Therapiepausen sollten nur im Rahmen von Studien durchgeführt werden. Bei Kindern liegen bisher keine prospektiven Studien vor. Die laufende Studie „Penta-11“ (www.pentatrials.org) untersucht in einer prospektiven, randomisierten Stu-

die bei Kindern mit supprimierter Viruslast unter ART, ob die Therapie gefahrlos längere Zeit unterbrochen werden kann, um die Toxizität der Medikamente zu vermindern.

4.6 Induktions-Erhaltungstherapie

Studien bei Erwachsenen unterstützen das Konzept einer Induktionstherapie mit 4 Medikamenten und einer anschließenden Erhaltungstherapie mit 3 Medikamenten [57]. Bei Kindern liegen bisher keine Daten vor.

4.7 Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Für NNRTIs und PIs konnte in etlichen Studien bei Erwachsenen eine Assoziation zwischen Plasmaspiegel und antiviraler Effektivität gezeigt werden [58, 59, 60, 61]. TDM sollte auf jeden Fall bei Patienten mit versagenden Therapieregimen, bei Verdacht auf Interaktionen, bei Säuglingen mit unzureichender Information über Dosierung und Verdacht auf mangelnde Adhärenz durchgeführt werden (AII). Auch zu Beginn einer neuen Therapie sollte routinemäßig ein „therapeutisches drug monitoring (TDM)“ durchgeführt werden, um eine Unter- bzw. Überdosierung frühzeitig zu erkennen.

5 Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) der ART sind häufig und können zum Abbruch der Therapie führen. Vor dem Beginn einer Therapie müssen häufige oder gefährliche UAWs der Einzelsubstanzen besprochen werden. Häufige UAWs sind z. B. Übelkeit, Diarrhoe oder die Hyperbilirubinämie bei ATV. Bei der Therapie mit ABC oder NVP muss auf seltene, möglicherweise lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktionen hingewiesen werden. Hautausschläge sollten von den Patienten umgehend mit dem behandelnden Arzt besprochen werden, da sie sich bis zum Stevens-Johnson-Syndrom entwickeln können. Ebenfalls NVP-assoziiert sind toxische Leberschäden, die selten auch zu tödlichen Verläufen führen. Bezüglich Exanthemen ist im Einzelfall zu entscheiden, ob die Therapie

tatsächlich abzubrechen ist, da die meisten Exantheme nicht mit einer schwerwiegenden Hypersensitivitätsreaktion verbunden sind. Ausführliche Empfehlungen zum Management von UAWs werden an anderer Stelle gegeben [62].

Die individuellen Profile der meisten UAWs eines Wirkstoffes zeigen sich meist innerhalb der ersten 2 Monate nach Therapiebeginn. Daneben werden aber auch zunehmend Langzeitfolgen der ART beschrieben.

5.1 Störungen des Lipidmetabolismus und Lipodystrophie

Mit der Einführung der ART haben Störungen des Lipidmetabolismus bei HIV-Infektion deutlich zugenommen. In pädiatrischen Querschnittsstudien betrug die Prävalenz der Hypercholesterinämie unter HAART 13% bis 23%, die der Hypertriglyceridämie 11–15% [63, 64]. Die Hyperlipidämie ist auch im Kindesalter am häufigsten mit dem Einsatz von PI assoziiert [65]. Die höchsten Hypercholesterinämie-Raten werden für Therapiecombinationen mit RTV in therapeutischer Dosis berichtet. Daten zur Risikoabschätzung der ART-assoziierten Hyperlipidämie zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Kindern liegen bisher nicht vor. Bei erwachsenen HIV-Patienten wird ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere des Myokardinfarktes, kontrovers diskutiert [66, 67, 68]. Als therapeutische Intervention wurde bei Kindern und bei Erwachsenen der Wechsel von PI- auf NNR-TI-enthaltende Therapien untersucht, unter dem es zu Verbesserung von Cholesterin, Triglyceriden und den einzelnen Lipoproteinfraktionen kam ([69, 70], Evidenzgrad III). Medikamentöse Interventionen durch Fibrate und Statine sind im Kindesalter bisher nicht untersucht.

Bei einem Teil der Patienten kommt es unter der ART neben einer Erhöhung der Serum-Lipide zu Veränderungen in der Verteilung des Körperfettes (Lipodystrophie). Diese führt zu typischen Mustern mit Verminderung des subkutanen Fettes im Bereich des Gesichtes und der Extremitäten, während es gleichzeitig zu einer Fettsammlung am Nacken und intra-

abdominell kommen kann Jugendliche scheinen von der Lipodystrophie stärker betroffen zu sein als Kinder. Die Lipodystrophie wurde bei Kindern und Erwachsenen mit dem Einsatz von PI und D4T in Verbindung gebracht [71, 72, 73].

Als Intervention zur Senkung der Serum-Lipide wird neben diätetischen Maßnahmen, sofern möglich, der Wechsel auf eine nicht-PI-haltige Kombination empfohlen (Evidenzgrad II). Zur Vermeidung oder Besserung einer Lipodystrophie unter D4T sollte auf eine D4T-freie Kombination umgestellt werden ([74, 75], AII). Eine medikamentöse Intervention wird von den Autoren zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen.

5.2 Laktatazidose

Die schwere Laktatazidose (Plasma-Laktat >5 mmol/l) mit Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen und Gewichtsverlust ist eine seltene, aber potenziell lebensgefährliche Komplikation der ART. Sie wurde in Einzelfällen auch bei Kindern beschrieben [76]. Hierbei sollte die ART zunächst abgesetzt werden.

5.3 Störungen des Knochenaufbaus

Querschnittsstudien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Osteopenie und Dauer der Therapie hin [77]. Tenofovir, welches im Verdacht steht eine Osteoporose zu verstärken, scheint zumindest in der Kurzzeittherapie über 12 Monate keine nachteiligen Folgen auf die Knochendichte bei Kindern zu haben [78]. Ein Screening der Knochendichte bzw. der Perfusion des Femurkopfes wird aufgrund der unsicheren Datenlage deshalb zum jetzigen Zeitpunkt nicht empfohlen (DIII).

6 Adhärenz

Unter Adhärenz versteht man die Einhaltung der gemeinsam von Arzt und Patient erarbeiteten Vorgaben und soll den Aspekt hervorheben, dass Patienten und Therapeuten gemeinsam für den Therapieerfolg verantwortlich sind.

Paterson et al. konnten zeigen, dass es zu einem signifikanten Anstieg der Viruslast über die Nachweisgrenze (<50 Ko-

pien/ml) kommt, wenn Patienten mehr als 5% der Medikamenteneinnahmen auslassen [79].

Derzeit wird angenommen, dass zwischen 20% bis 40% der pädiatrischen Patienten mehr als 5% der Medikamenteneinnahmen auslassen [80, 81]. Alle aktuellen Studien weisen auf die zentrale Bedeutung der Adhärenz für den Erfolg der antiretroviralen Therapie hin.

Adhärenz-Verbesserung / Adhärenz-Kontrolle. Bei der Behandlung von HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen muss berücksichtigt werden, dass nicht nur der Patient, sondern sein gesamtes soziales Umfeld (Eltern, Pflegeeltern, Erzieher, etc.) eine wichtige Rolle für die regelmäßige Medikamenteneinnahme spielt.

Folgende Empfehlungen werden zur Verbesserung der Adhärenz vorgeschlagen (AII):

- Altersgemäßes Miteinbeziehen des Patienten in die Therapieplanung (stufenweise Steigerung der Eigenverantwortung spätestens ab der Aufklärung des Patienten über die HIV-Krankheit)
- Gespräch mit allen Beteiligten (Patient, Eltern, Sorgeberechtigten, Sozialarbeitern) über die Therapie
- Aufklärung über Ziele, Dauer, Komplikationen, Notwendigkeit einer ART bzw. des Wechsels einer ART
- Aufgabenverteilung zwischen Ärzten, Pflegepersonal und psychosozialen Mitarbeitern
- Vorstellen und Austesten der individuellen Medikamenten-Kombination, bei jüngeren Kindern Tabletteneinnahme mit Plazebo üben
- Vermeidung von Medikamenten-Gaben während der Mittagszeit (insb. bei Schul- und Kindergarten-Kindern)
- Regelmäßiges Thematisieren der Medikamenteneinnahme
- Verwenden eines standardisierten Adhärenz-Fragebogens
- „Therapeutisches Drug Monitoring“ nach dem Therapiebeginn
- Durchführung einer Pharmakokinetik bei subtherapeutischen Konzentrationen
- Bei nachweislich Non-Adhärenz und mangelnder Einsicht trotz mehr-

facher Aufklärung Therapiepause wegen Gefahr der Resistenzbildung oder DOT (directly observed therapy) durch ambulante Krankenhilfsdienste.

7 Resistenzentwicklung

Diese wurde unter Abschnitt „Durchführung der ART, Generelle Anmerkungen“ und „Kontrolluntersuchungen und Kriterien für die Therapieumstellung“ beschrieben.

Mittlerweile existieren mehrere Datenbanken für Resistenzprofile, die im Internet frei verfügbar sind, wie zum Beispiel: Stanford-Databank (<http://hivdb.stanford.edu>) oder Los Alamos-Databank (<http://www.hiv.lanl.gov/content/index>) und die eine kritische Überprüfung der einzelnen Resistenzprofile ermöglichen [83].

Liegen schon eine oder mehrere frühere Resistenztestungen vor, so sollten bei der Auswahl einer neuen antiretroviralen Therapie unbedingt die Resultate früherer Untersuchungen mit einbezogen werden. In die schwierige Interpretation von HIV-Resistenztests sollte auf jeden Fall ein in der HIV-Therapie von Kindern erfahrenes Zentrum konsultiert werden.

Insgesamt konnte der klinische Nutzen einer Resistenzbestimmung vor Therapieumstellung bei Erwachsenen in einigen prospektiven, kontrollierten Studien belegt werden. Dies gilt sowohl für genotypische [84] als auch für phänotypische Resistenzbestimmungen [85]. Für Kinder konnte in der einzigen bisher durchgeführten kontrollierten Studie kein eindeutiger Vorteil der Resistenztestung beobachtet werden [86]. Aufgrund der positiven Erfahrung aus Studien bei Erwachsenen halten wir, bis weitere Ergebnisse vorliegen, an Resistenztests fest.

Korrespondierender Autor

PD Dr. U. Wintergerst

Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Hauner'schen Kinderhospital, Klinikum der LMU München Lindwurmstraße 4, 80337 München
uwe.wintergerst@med.uni-muenchen.de

Interessenkonflikt. Keine Angaben

Literatur (Auswahl)

17. Wiznia A, Stanley K, Krogstad P et al. (2000) Combination nucleoside analog reverse transcriptase inhibitor(s) plus nevirapine, nelfinavir, or ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: week 24 results of a randomized controlled trial—PACTG 377. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team. AIDS Res Hum Retroviruses* 16: 1113–1121
18. de Martino M, Tovo PA, Balducci M et al. (2000) Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. JAMA* 284: 190–197
23. Chantry CJ, Byrd RS, Englund JA et al. (2003) Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 152 Study Team. Growth, survival and viral load in symptomatic childhood human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 22: 1033–1039
24. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) (2002) Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. *Lancet* 359: 733–740
26. de Martino M, Tovo PA, Balducci M et al. (2000) Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. JAMA* 284: 190–197
37. Engelhorn C, Hoffmann F, Kurowski M et al. (2004) Longterm pharmacokinetics (PK) of Amprenavir (APV) in combination with delavirdine (DLV) in HIV-infected children. *AIDS* 18: 1473–1475
40. Sharland M, Blanche S, Castelli G et al. (2004) PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Med* 5 [Suppl 2]: 61–86
51. Johnson M, DeJesus E, Rodriguez C et al. (2005) The influence of baseline protease inhibitor mutations on the efficacy of Ritonavir-boosted Atazanavir, Atazanavir plus Saquinavir, and Lopinavir/Ritonavir in patients who have experienced virologic failure on multiple HAART regimens. 12. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 22.–25.2.2005 in Boston, USA, Abstrakt 711
55. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH et al. (2003) Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 349: 837–846
62. Schieferstein C, Buhk T, Management von Nebenwirkungen. <http://www.hiv.net/2010/buch/nw.htm>
63. Farley J, Gona P, Crain M et al. (2005) Prevalence of elevated cholesterol and associated risk factors among perinatally HIV-infected children (4–19 years old) in Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219C. *J Acquir Immune Defic Syndr* 38: 480–487
64. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez E et al. (2000) Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 14: 2123–2128
65. Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C et al. (2002) Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 30: 288–293
66. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S (2004) Elevated Framingham risk score in HIV-positive patients on highly active antiretroviral therapy: results from a Norwegian study of 721 subjects. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 23: 625–630
69. McCornsey G, Bhumbra N, Ma JF et al. (2003) Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 111: e275–e281
70. Fisac C, Fumero E, Crespo M et al. (2005) Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 19: 917–925
71. European Paediatric Lipodystrophy Group (2004) Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 18: 1443–1451
72. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA (2000) A syndrome of lipodystrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 14: F25–F32
73. Chene G, Angelini E, Cotte L et al. (2002) Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 34: 649–657
76. Church JA, Mitchell WG, Gonzalez-Gomez I et al. (2001) Mitochondrial DNA depletion, near-fatal metabolic acidosis, and liver failure in an HIV-infected child treated with combination antiretroviral therapy. *J Pediatr* 138: 748–751
77. Vigano A, Mora S (2004) Adverse effects of antiretroviral therapy: focus on bone density. *Expert Opin Drug Saf* 3: 199–208
79. Paterson DL, Swindells S, Mohr J et al. (2000) Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 133: 21–30
80. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM et al., Pediatric AIDS Clinical Trials Group Adherence Subcommittee Pediatric AIDS Clinical Trials Group 377 Study Team (2002) Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 109: e61

Die vollständige Literaturliste ...

... finden Sie im Internet in der elektronischen Version des Beitrags unter
www.MonatsschriftKinderheilkunde.de

Kommentar

In den letzten zehn Jahren wurden in Bezug auf die Behandlung HIV-infizierter Erwachsener und auch Kinder und Jugendlicher grosse Fortschritte erzielt. Die HIV-Infektion, welche unbehandelt unweigerlich zum Tod an AIDS führt, ist zu einer behandelbaren Infektion geworden, mit der die Betroffenen leben können. Allerdings sind dafür medikamentöse Therapien erforderlich, die absolut zuverlässig und auf unabsehbare Zeit unter Inkaufnahme unangenehmer, teilweise auch potentiell gefährlicher Nebenwirkungen, eingenommen werden müssen. Während es heute für Erwachsene bereits Therapieformen gibt, die einmal täglich mit einer akzeptablen Tablettenzahl (5 Tbl. resp. Kapseln) eingenommen werden können, hinkt die Forschung bei Kindern weiterhin um Jahre hinter den Erwachsenen her und pädiatrische Dosierungen und Darreichungsformen sind weiterhin nur in begrenzter Zahl verfügbar und im Falle von Suspensionen zudem kaum zumutbar.

Bei der Lektüre der von der PAAD neu aufgelegten Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern stellt sich der geneigte Leser zu Recht die Frage, für wen diese Richtlinien gedacht sind. Es ist sicher richtig, wenn sich die Fachspezialisten eines Landes gemeinsam auf eine Vorgehensweise bezüglich Therapie und Follow-up festlegen, weil nur so Daten zur Überprüfung des Therapieerfolges multizentrisch gesammelt werden können. Andererseits zeigen die Empfehlungen auch deutlich auf, dass die antiretrovirale Therapie heute derart komplex geworden ist, dass die Behandlung von HIV-infizierten Kindern unbedingt in die Hand eines Experten und somit an ein Zentrum gehört.

Neben den in diesen Empfehlungen klar umschriebenen Therapie-Indikationen, -Formen und -Zielen gibt es zahlreiche, insbesondere praktische Aspekte, die der Spezialist bei der Behandlung seiner PatientInnen sorgfältig abzuwägen hat.

Wann soll beispielsweise mit der Therapie begonnen werden? Geht man vom Grundsatz aus, jeden Säugling, bei dem eine HIV-Infektion festgestellt wird, zu behandeln, würde dies bedeuten, dass heute jedes infizierte Kind ab dem Säuglingsalter eine antiretrovirale Therapie erhält. Schliesslich werden Frauen (hoffentlich) heute – um vertikale Ansteckungen von Kindern zu vermeiden – spätestens in der Frühschwangerschaft auf HIV getestet und die Infektion beim Kind dann innerhalb der ersten 6 Lebensmonate ausgeschlossen oder erfasst. Wenn man allerdings bedenkt, dass es bei 80% der infizierten Kinder mehrere Jahre dauern kann, bis erste Symptome der HIV-Infektion in Erscheinung treten, ist dieser Grundsatz sogleich wieder in Frage gestellt. Wäre es vielleicht sinnvoller, die Kinder sofort zu behandeln, bei welchen das Virus bereits kurz nach der Geburt nachgewiesen werden kann, weil sie möglicherweise bereits intrauterin angesteckt worden sind, und deshalb eine schlechte Prognose aufweisen? Soll oder darf bei solchen, bei welchen der Virusnachweis erst nach 3-6 Monaten gelingt, eine Pcp-Prophylaxe verschrieben und unter strenger klinischer und labormässiger Kontrolle mit einer Therapie zugewartet werden? Kann eine im Säuglingsalter begonnene Therapie allenfalls nach Erreichen des ersten Lebensjahres wieder abgesetzt und zugewartet werden, bis eine Therapie aufgrund von klinischen, immunologischen, oder virologischen Kriterien wieder als notwendig erachtet wird?

Womit soll eine antiretrovirale Therapie begonnen werden? Der NRTI-backbone scheint aufgrund der vorhandenen Daten unschwer festzulegen sein. Schwieriger wird es bei der Frage, ob er mit einem NNRTI oder einem PI kombiniert werden soll. Macht es Sinn, bei kleinen Kindern zuerst einen NNRTI zu verwenden, wo kleinste Fehler bei der Dosierung und Verabreichung und eine einzige Mutation ausreichen, dass die gesamte Gruppe der NNRTI nie mehr für die Therapie zur Verfügung steht? Wie wirkt sich andererseits die PI-assoziierte Hyperlipidämie der Kinder nach über 20 Jahren im Erwachsenenalter aus? Soll man als ersten PI das einfach zu verabreichende Lopinavir/r, welches sogar als akzeptable Suspension verfügbar ist, einsetzen, wo ausgerechnet dieser PI beim Versagen einer ersten auf einem anderen PI basierten Therapie häufig noch eine gute Wirksamkeit besitzt? Ist mit einer mangelnden Adherence nicht vor allem beim ersten Therapieversuch zu rechnen, wenn die Erfahrung eines Therapieversagens den Eltern noch fehlt? Wie sollen wir uns bezüglich neueren Medikamenten verhalten, die sich bei Erwachsenen bewähren, für welche es aber noch keine oder erst spärliche pädiatrische Daten gibt?

Wie können die verfügbaren Medikamente in einer akzeptablen Form verabreicht werden? Aufgrund der Gewichts- und Längenzunahme der Kinder sind Dosis-anpassungen oft alle paar Monate notwendig. Messen wir mit Plasmaspiegeln wirklich bei allen Medikamenten einen relevanten Wert? Sollen wir die Dosierung nach Empfehlungen aufgrund pädiatrischer Studien oder aufgrund von gemessenen Plasmaspiegeln wählen? Oder sollen wir Plasmaspiegel dann messen, wenn die Therapie in der empfohlenen Dosierung nicht die erwartete Wirkung zeigt? Messen wir Adherence oder die Bioverfügbarkeit der Medikamente, wenn wir Wirkstoffspiegel messen? Wie können wir Adherence messen? Sicher sinnvoll sind Resistenz-bestimmungen bei Therapiebeginn oder –wechsel. Sie helfen uns bei der Wahl eines neuen Regimes oder geben uns einen wichtigen Hinweis auf die Adherence. Aber worauf stützen wir ab – auf den Genotyp oder den Phänotyp oder auf beides?

Sicher geben uns die Resultate der HPPCMS-Studie gewisse Anhaltspunkte zum Einschätzen des Risikos einer gewissen Viruslast oder eines CD4-Zell-Prozentanteils an der Gesamtlymphozytenzahl. Aber lassen sich aufgrund dieser Daten tatsächlich allgemeine und im Einzelfall sichere Regeln aufstellen? Sind Kinder wirklich erst ab einer Viruslast von 100'000 RNS-Kopien/ml zu behandeln? Und wie verhalten wir uns im Einzelfall bei Säuglingen und Kleinkindern, bei denen der klinische Verlauf nachweislich schlecht mit der Viruslast und der CD4-Zellzahl korreliert?

Für mich sind viele dieser Fragen noch weitgehend unbeantwortet. Ich denke mir, dass möglichst alle Kinder nach einheitlichen Regeln behandelt und nachkontrolliert werden sollten. Dies ist der wirkliche Wert von solchen Empfehlungen. So lässt sich der Therapieerfolg analysieren und mit den Erfahrungen früherer Jahre vergleichen. Die Behandlung von HIV-infizierten Kindern gehört jedoch ins Zentrum, denn die Therapieentscheide müssen auf individueller Basis unter Berücksichtigung klinischer, immunologischer, virologischer und nicht zuletzt auch psychosozialer Aspekte getroffen werden.

Prof. C. Rudin, Universitäts-Kinderspital beider Basel UKBB, Schweiz