

---

## Leitlinien der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft Aids (PAAD) und der Deutschen Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI)

---

AWMF-Leitlinien-Register	Nr. 048/011	Entwicklungsstufe:	1
--------------------------	-------------	--------------------	---

### Zitierbare Quelle:

Monatsschrift Kinderheilkunde 2006, 154-565-577

---

# Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern

## 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 Ueberprüfung 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 Dosisanpassungen 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 Resistenzbestimmungen 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-Kinderhospital beider Basel UKBB, Schweiz

## 1. Grundlagen

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

### 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

## 2. Methodik

Der vorliegende Konsens hat "evidenz"basierte, 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.

Tab. 1 Graduierung der "Evidenz"	
Graduierung	"Evidenz"
I	○ ≥1 randomisierte kontrollierte Studie
II	○ ≥1 kontrollierte, aber nichtrandomisierte 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" <b>für</b> die Durchführung der Maßnahme/Therapie
B	Mäßige "Evidenz" <b>für</b> die Durchführung der Maßnahme/Therapie
C	Wenig "Evidenz" <b>für</b> die Durchführung der Maßnahme/Therapie
D	Mäßige "Evidenz" <b>gegen</b> die Durchführung der Maßnahme/Therapie
E	Gute "Evidenz" <b>gegen</b> 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.

CD<sub>4</sub> 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 CD<sub>4</sub> Zahl als unabhängige prognostische Marker. In Abhängigkeit von Viruslast und CD<sub>4</sub> Zahl wird das Risiko für verschiedene Altersgruppen errechnet, innerhalb eines Jahres an AIDS zu erkranken oder zu versterben. Die Konsensusgruppe hat Richtwerte (Viruslast bzw. CD<sub>4</sub> 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 und 4**.

Klinik	Viruslast	CD <sub>4</sub> Zahl	
<b>0–12 Monate</b>	Alle Stadien (CDC Klassifikation)	Alle unabhängig von der Viruslast	Alle unabhängig von CD <sub>4</sub> %
<b>12–24 Monate</b>	B und C	>100.000	<25%
<b>25–48 Monate</b>	B und C	>100.000	<20%
<b>&gt;48 Monate</b>	B und C	>100.000	<15%

Beurteilung	Medikamentenkombination	Bewertung
Empfohlen	2 NRTI + 1 NNRTI	AII
	2 NRTI + 1 PI	AI
Nicht empfohlen	AZT + 3TC + ABC (3 NRTI)	DI (Erw. §)
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. §) EI (Erw. §) [9] EI
	alle 2 NRTI-Therapien	EI
	NRTI + NNRTI-Monotherapie	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

### 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]. CD<sub>4</sub> 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 CD<sub>4</sub> 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 CD<sub>4</sub> Zellzahl. In Anlehnung an die Ergebnisse der HPPCS-Studie [3] wurden die CD<sub>4</sub> Prozentzahl-Grenzwerte für den Therapiebeginn geändert (**Tab. 5 und 6**).

	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 ≤ Jahre	A II
3 NRTI + 1 NNRTI			
Säuglinge	„Babycocktail“: AZT+3TC+ABC+NVP		C II
2 NRTI-Backbone			
Möglich	AZT + 3TC ABC + 3TC ABC + AZT AZT + DDI D4T + 3TC		BII AII AII BII CIII
Neue Substanzen	Kombinationen mit TDF	Bei Erwachsenen gute Daten	BII
mit unzureichenden Daten		Kombinationen mit FTC	BII
	Kombinationen mit TPV		CIII
Kontraindiziert	AZT + D4T DDC + D4T DDC + DDI DDC + 3TC		EII

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

Tab. 6 Antiretrovirale Medikamente, Dosierungen, Nebenwirkungen			
Medikamente	Dosierung pro Tag	Hauptnebenwirkungen	Einnahme
<i>Nukleosidische und nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</i>			
<b>Azidothymidin (AZT)</b> , oder <b>Zidovudin (ZDV)</b>  Suspension: 10 mg/ml, Kapseln: 100+250 mg, Tabletten: 300 mg, i.v. Ampullen: 10mg/ml	<b>Frühgeborendosis:</b> 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 <b>Alter &lt;3 Monate</b> (z.B. in der Transmissionsprophylaxe: 4×2 mg/kg KG p.o. oder 4×1,5 mg/kg KG i.v. <b>Ältere Kinder:</b> 2×180 mg/m <sup>2</sup> KO p.o., *Max.: 2×300 mg	Hämatotoxizität (Neutropenie und Anämie), Kopfschmerzen  <b>selten:</b> 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
<b>Stavudin (D4T)</b>  Suspension: 1 mg/ml Kapseln: 15 mg, 20 mg, 30 mg+40 mg	<b>bis 30 kg KG:</b> 2×1 mg/kg KG <b>30–60 kg KG:</b> 2×30 mg <b>≥60 kg KG:</b> 2×40 mg	Kopfschmerzen, Hautausschlag  <b>selten:</b> periphere Neuropathie, Pankreatitis, Leberenzymanstieg, Laktatazidose	Unabhängig vom Essen,  Suspension maximal 30 Tage im Kühlschrank haltbar, liquorgängig

<b>Zalcitabin (DDC)</b> Tabletten: 0,375 mg+0,75 mg,	<b>nur für Kinder &gt;12 Jahre zugelassen!!</b> 3×0,01 mg/kg KG oder 2×0,015 mg/kg Max.: 3×0.75 mg	Kopfschmerzen, gastrointestinale NW <b>selten:</b> periphere Neuropathie, Pankreatitis, Hepatotoxizität, orale und ösophageale Ulzera, Hämatoxizität, Lactatazidose	Reservemedikament, als NRTIKombination nur mit ZDV!
<b>Didanosin (DDI)</b> Suspension: 10 mg/ml, Magensaftresistente Hartkapseln: 125 mg, 200 mg, 250 mg+400 mg	<b>Alter &lt;3 Monate:</b> 2×50 mg/ m <sup>2</sup> KO <b>bis 60 kg KG:</b> 2×100–120 mg/m <sup>2</sup> KO Max.: 2×125 mg oder 1×250 mg <b>ab 60 kg KG:</b> 1×400 mg oder 2×200 mg	Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen <b>selten:</b> periphere Neuropathie, Hyperurikämie, 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 !
<b>Lamivudin (3TC)</b> Suspension: 10 mg/ml Tabletten: 150 mg+300 mg	<b>Alter &lt;30 tage:</b> 2×2 mg/kg KG <b>Ältere Kinder:</b> 2×4 mg/kg KG, Max.: 2×150 mg In Studien: 1×8 mg/kg KG <b>Erwachsene &lt; 50 kg:</b> 2×2 mg/kg KG Erwachsene >50 kg: 2×150 mg oder 1×300 mg	Kopfschmerz, Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit <b>selten:</b> 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
<b>Abacavir (ABC)</b> Suspension: 20 mg/ml, Tabletten: 300 mg	<b>Kinder 1-3 Monate:</b> Studie mit 2×8 mg/kg KG <b>Kinder &gt;3 Monate:</b> 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
<b>Tenofovir (TDF)</b> Tab à 300 mg (als Pumarat) Zur Zeit Dosisfindungsstudien für Kinder	<b>Für Kinder &lt;18j.:</b> nicht zugelassen!!! Phase I Studien mit 1×175 mg/m <sup>2</sup> /d <b>Erwachsene ≥18J:</b> 1×300 mg	Häufig gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz), Hypophosphatämie	Zum Essen, einmal tägliche Einnahme  <b>Cave:</b> 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

Günstigkeit abgebrochen, LL WRAZL

<b>Emtricitabin (FTC)</b> Kapseln 200 mg Suspension 10 mg/ml	<b>Für Kinder &lt;18 Jahre:</b> 1×6 mg/kg KG/d  <b>Patienten ab 33 kg:</b> 1×200 mg	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Hautausschlag, Hyperpigmentationen, Hepatitis B-Exacerbation nach Absetzen möglich!!	Unabhängig vom Essen, wenig Erfahrung in der Pädiatrie, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz, Wirksamkeit gegen HBV
--------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

*Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)*

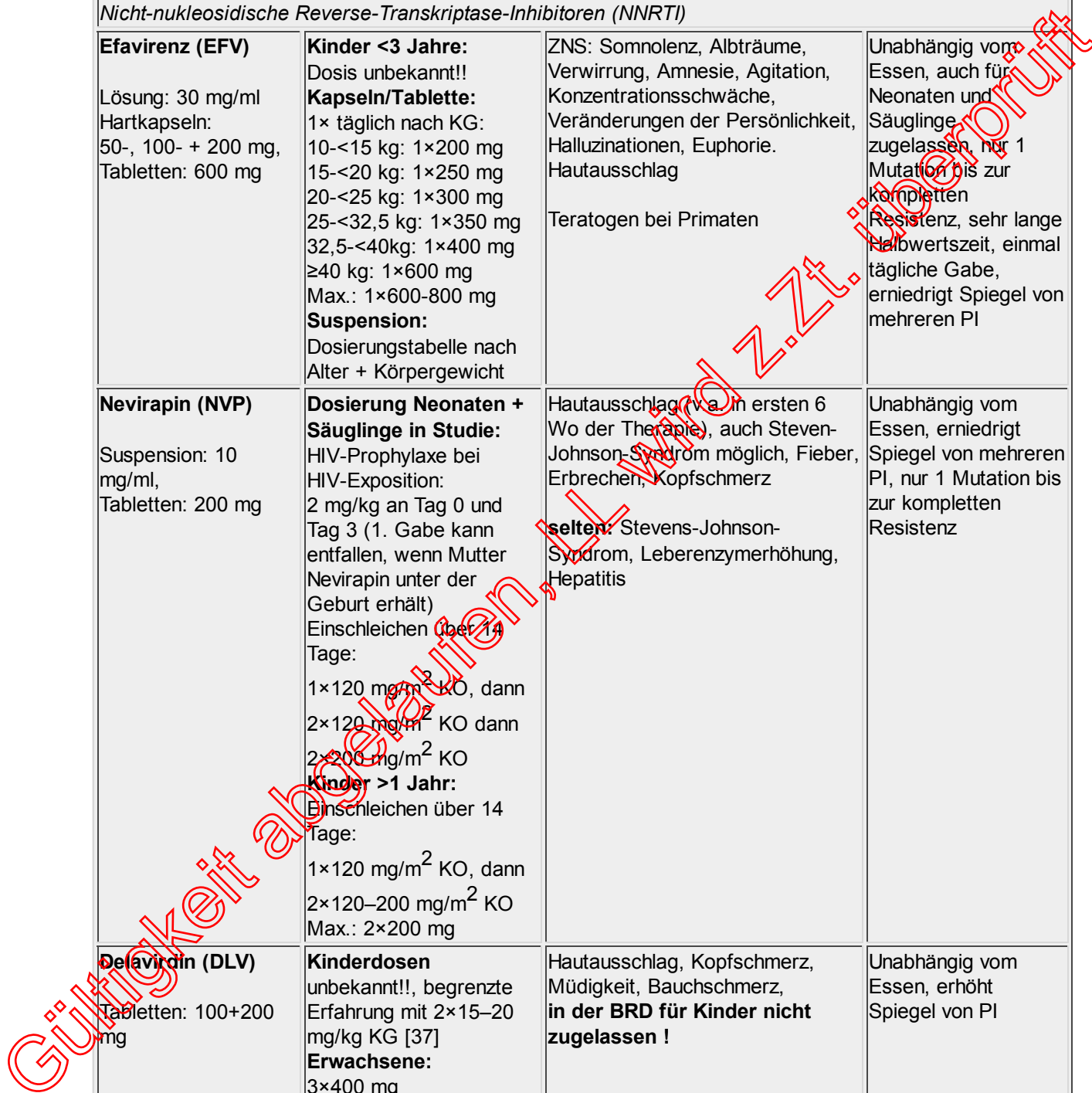
<b>Efavirenz (EFV)</b> Lösung: 30 mg/ml Hartkapseln: 50-, 100- + 200 mg, Tabletten: 600 mg	<b>Kinder &lt;3 Jahre:</b> Dosis unbekannt!! <b>Kapseln/Tablette:</b> 1× täglich nach KG: 10-<15 kg: 1×200 mg 15-<20 kg: 1×250 mg 20-<25 kg: 1×300 mg 25-<32,5 kg: 1×350 mg 32,5-<40kg: 1×400 mg ≥40 kg: 1×600 mg Max.: 1×600-800 mg <b>Suspension:</b> 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
--------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Nevirapin (NVP)</b> Suspension: 10 mg/ml, Tabletten: 200 mg	<b>Dosierung Neonaten + Säuglinge in Studie:</b> 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 <sup>2</sup> KO, dann 2×120 mg/m <sup>2</sup> KO dann 2×200 mg/m <sup>2</sup> KO <b>Kinder &gt;1 Jahr:</b> Einschleichen über 14 Tage: 1×120 mg/m <sup>2</sup> KO, dann 2×120–200 mg/m <sup>2</sup> KO Max.: 2×200 mg	Hautausschlag (v.a. in ersten 6 Wo der Therapie), auch Steven-Johnson-Syndrom möglich, Fieber, Erbrechen, Kopfschmerz  <b>selten:</b> Stevens-Johnson-Syndrom, Leberenzymerrhöhung, Hepatitis	Unabhängig vom Essen, erniedrigt Spiegel von mehreren PI, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz
----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Delavirdin (DLV)</b> Tabletten: 100+200 mg	<b>Kinderdosen</b> unbekannt!!, begrenzte Erfahrung mit 2×15–20 mg/kg KG [37] <b>Erwachsene:</b> 3×400 mg	Hautausschlag, Kopfschmerz, Müdigkeit, Bauchschmerz, <b>in der BRD für Kinder nicht zugelassen !</b>	Unabhängig vom Essen, erhöht Spiegel von PI
--------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------

*Proteaseinhibitoren*

<b>Nelfinavir (NFV)</b> Pulver: 50 mg/g Tabletten: 250 mg	<b>Dosis &lt;1 Jahr:</b> unter Studie 2×75 mg/kg KG <b>Dosis &lt;1 Jahr:</b> 2×60 mg/kg KG Max.: 2×1250 mg oder 3×750 mg	typisch: Durchfall  <b>selten:</b> Bauchschmerz, Hautausschlag, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, CK-Erhöhung.	Mit leichtem Essen einnehmen, nicht in Zitrus Säften 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
<b>Ritonavir (RTV)</b>  Suspension: 80 mg/ml Kapseln: 100 mg	ausschließlich als <b>Booster-Medikament</b> einzusetzen: 2×75 mg/m <sup>2</sup> KO	Als <b>Booster-Medikament</b> kaum Nebenwirkungen.  <b>sonst:</b> Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Diarrhoe, periorale Parästhesie, Geschmackstörungen  <b>selten:</b> 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
<b>Amprenavir (APV)</b>  Suspension: 15 mg/ml Kapseln: 50 mg+150 mg	<b>Unter 4 Jahren:</b> 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%)  <b>selten:</b> Blutungen bei Hämophilien, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Exanthem	Unabhängig vom Essen, nicht mit sehr fetter Mahlzeit  <b>Cave:</b> hoher Vit.-E-Gehalt  In Suspension hoher Gehalt an Propylenglycol
<b>Indinavir (IDV)</b>  Kapseln: 100 mg, 200 mg+333 mg und 400 mg	<b>Kinder &lt;1 Jahr:</b> Dosis unbekannt  <b>Kinder &gt;1 Jahr:</b> Unter Studie: 3×300–500 mg/m <sup>2</sup> KO Max.: 3×800 mg  <b>Erwachsenendosis:</b> 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  <b>selten:</b> 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, <b>nicht</b> mit Grapefruitsaft geben!
<b>Saquinavir (SQV)</b> Fortovase™	<b>Kinder &lt;1 Jahr:</b> Dosis unbekannt	Wenig NW: Diarrhoe, Bauchschmerz, Kopfschmerz, Hautausschlag, Erbrechen,	Mit – oder bis zu 2 h nach MZ, keine Formulierung für

Günstigkeit abgeleitet von zzt. überprüft

<p>Weichgelkapseln: 200 mg Tabletten: 500 mg</p> <p>Invirase™ (nur in Kombination mit Ritonavir): Hartgelkapseln: 200 mg, 500 mg</p>	<p><b>Kinder &gt;1 Jahr:</b> 2×50 mg/kg plus Ritonavir 2×75 mg/m<sup>2</sup></p> <p><b>Erwachsenendosis:</b> 2×1000 mg plus 2×100 mg Ritonavir</p>	<p>Parästhesien</p> <p><b>selten:</b> Blutungen bei Hämophilien, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Photosensitivität</p>	<p>Kinder, Verbesserte Resorption mit MZ oder Grapefruitsaft, gute Erfahrung in der „Salvage-Therapie“ in Kombination mit Lopinavir/r, Initialtherapie mit RTV</p>
<p><b>Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV-booster)</b> Suspension: 80 mg/ml LPV + 20 mg/ml RTV</p> <p>Kapseln: 133,3 mg LPV + 33,3 mg RTV</p>	<p><b>Kinder &lt;6 Monate:</b> 2×300–400 mg/m<sup>2</sup> Lopinavir (Spiegelkontrollen)</p> <p><b>Kinder &gt;6 Monate:</b> 2×230–300 mg/m<sup>2</sup> Lopinavir</p> <p><b>CAVE: In Kombination mit Efavirenz/Nevirapin höhere Dosierung notwendig</b> (ca. 30%, s. Packungsbeilage)</p>	<p>Hautausschlag, Durchfall, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen</p> <p>Häufig: Dyslipidämie</p> <p><b>selten:</b> Blutungen bei Hämophilien, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Leberenzymerrhöhung</p>	<p>mit dem Essen</p> <p>Fett erhöht Absorption, im Kühlschrank aufbewahren</p> <p>bei Raumtemperatur 2 Monate haltbar, hohe Pillenzahl, Suspension mit 42% Alkohol, schlechter Geschmack, gute antiretrovirale Wirkung</p>
<p><b>Atazanavir (ATV)</b> Kapseln à 100, 150 + 200 mg Lösung in Vorbereitung</p>	<p><b>Dosierung für Kinder:</b> in Phase I/II Studien &gt;310 mg/m<sup>2</sup> (Spiegelkontrollen!)</p> <p><b>Dosis ≥16 Jahre:</b> 1×300 mg + 100 mg RTV</p>	<p>Erhöhung indirektes Bilirubin, Ikterus, Kopfschmerz, Fieber, Arthralgien, Depression, Schlaflosigkeit, Schwindel, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesien</p>	<p>Keine Dosierung für Kinder, bessere Absorption mit Essen, bei Kinder &lt;1 Jahr oft höhere Dosen notwendig</p>
<p><b>Fosamprenavir (FPV)</b> Suspension: 50 mg/ml Tabletten à 700 mg</p>	<p><b>Pädiatrische Dosis:</b> unter Exploration</p> <p><b>Erwachsenendosis:</b> <b>A) ART-naive:</b> 2×1400 mg FPV oder 1×1400 mg FPV+200 mg Ritonavir oder 2×700 mg FPV + 2×100 mg Ritonavir</p> <p><b>B) PI-erfahrene Pat.</b> 2×700 mg FPV+ 2×100 mg Ritonavir</p>	<p>Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, periorale Parästhesien, Kopfschmerz, Hautausschlag bis Stevens-Johnson Syndrom (1%)</p>	<p>Unabhängig vom Essen, Keine Dosierung für Kinder, wenig Erfahrung in der Pädiatrie, keine Zusatzstoffe wie hoher Vit.-E-Gehalt oder Propylenglycol</p>
<p><b>Tipranavir (TPV)/r</b></p>	<p>2×290–375 mg/m<sup>2</sup> (Dosis-Empfehlungen nicht abgeschlossen) plus Ritonavir 2×115–150 mg/m<sup>2</sup> in Studien</p>	<p>Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, in USA zugelassen</p>	
<p><b>Fusionsinhibitoren</b></p>			
<p><b>Enfuvirtide (T-20)</b> 108 mg lyophilisiertes Pulver + 1,1 ml steriles Wasser = 90 mg/ml</p>	<p><b>Kinder &lt;6 Jahre:</b> nicht zugelassen</p> <p><b>Kinder &gt;6 Jahre:</b> 2×2 mg/kg KG s.c. Max.: 2×90 mg s.c.</p> <p><b>Erwachsenendosis:</b> 2×90 mg s.c.</p>	<p>Lokale Reaktionen an Injektionsstellen (98%) mit Schmerz, Induration, Erythem, Juckreiz</p> <p><b>sehr selten:</b> Hypersensitivitätsreaktion!</p>	<p>Schulung für korrekte steriles Auflösen und korrekte s.c.-Injektion nötig Gelöstes Lyophilisat 24 h im Kühlschrank haltbar</p>

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

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

### 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 vergleichbarem 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 HIVirus 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 Medikamente 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 werden, 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" 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 + <sub>3</sub>TC oder DDI + D<sub>4</sub>T werden wegen der additiven, pankreastoxischen Wirkung beider Medikamente und der erhöhten Inzidenz für metabolische Komplikationen (Hyperlaktatämie, 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 <sub>3</sub>TC + 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], CIII). 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 Monate kontrolliert werden (CD<sub>4</sub>, 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 CD<sub>4</sub> Zellzahl um >30./6 Monate bzw. Reduktion um mehr als 5 .-Punkte der relativen CD<sub>4</sub> Zellzahl/6 Monate.

#### 1c. Klinisches Therapieversagen:

Klinische Kriterien für ein Therapieversagen:

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

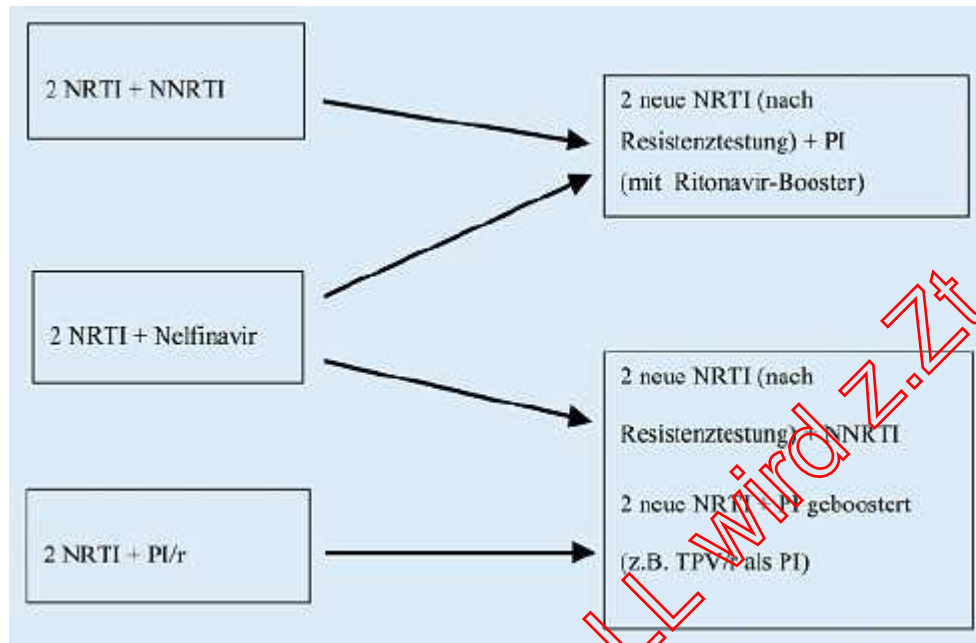
#### 2. Toxizität:

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).



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

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] (**Tab. 7**).

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>		
<b>NRTI/NtRTI-basierte Regime</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Große pädiatrische Erfahrung</li> <li>o Bis auf DDC+TDF alle als Suspension darreichbar</li> <li>o Für ältere Kinder mit Erwachsenenendosis AZT+3TC sowie AZT+3TC+ABC als fixe Kombination mit niedriger Pillenzahl</li> <li>o wenige Medikamenteninteraktionen</li> <li>o PI und NNRTI-sparend</li> <li>o Niedrige Pillenzahl</li> <li>o einfacher Gebrauch und bessere Adhärenz als z.B. PI-Regime</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o AZT+3TC+ABC mit verminderter virologischer Wirkung als Wirkstoffkombinationen mit PI oder NNRTI bei Erwachsenen</li> <li>o Sehr schlechte Wirksamkeit bei TDF+3TC+DDI und TDF+3TC+ABC</li> <li>o Mit allen Meikamenten seltene aber fatale Hepatopathie/Laktatazidose möglich</li> <li>o Bei Regimen mit ABC bis zu 5% Hypersensitivitätsreaktionenmöglich</li> </ul>
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</i>		
<b>NNRTI-basierte Regime</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Große pädiatrische Erfahrung</li> <li>o Bis auf DLV alle als Suspension darreichbar</li> <li>o Einfacher Gebrauch</li> <li>o Weniger Pillen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>o Nur eine Mutation zur Resistenz</li> <li>o Hohe Kreuzresistenz gegenüber anderen NNRTI</li> <li>o Selten, aber gefährliche Steven-Johnson Syndrome</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bessere Adhärenz</li> <li>○ PI-sparend</li> <li>○ Weniger Dyslipidämie, -Lipodystrophie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bedrohliche Hepatotoxizität</li> <li>○ Multiple Interaktionen mit anderen Medikamenten(auch wegen Cyt. P450)</li> <li>○ In Kombination mit 2 NRTI wird nur 1 Schritt der Virusvermehrung gehemmt</li> </ul>
<i>Proteaseinhibitoren</i>		
<b>PI-basierte Regime</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sehr effektiv</li> <li>○ NNRTI-sparend</li> <li>○ Große pädiatrische Erfahrung</li> <li>○ Bis auf IND. SAQ, ATV alle für Kleinkinder gut zu applizieren</li> <li>○ Mehrere Resistenzmutationen bis zu Resistenz</li> <li>○ In Kombination mit NRTI und/oder NNRTI werden 2 Schritte der Virusvermehrung gehemmt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Teilweise hohe Pillenzahl</li> <li>○ Komplizierter Gebrauch</li> <li>○ Oft schlechter Geschmack der Säfte</li> <li>○ Schlechtere Adhärenz</li> <li>○ Häufige Dyslipidämie, Lipodystrophie</li> <li>○ Multiple Interaktionen mit anderen Medikamenten (auch wegen Cyt. P450)</li> </ul>

#### 4.4 Therapieoptionen bei multiplem virologischem Therapieversagen

Zunächst muss eine sorgfältige Medikamentenanamnese erstellt werden. Prinzipiell 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, Verrückung 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 CD<sub>4</sub>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](http://www.pentatrials.org)) untersucht in einer prospektiven, randomisierten Studie 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 RTV. 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 Therapiekombinationen 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 NNRTI-enthaltende Therapien untersucht, unter dem es zu Verbesserung von Cholesterin, Triglyceriden und den einzelnen Lipoproteinfraktionen kam ([69, 70], "Evidenz"grad 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 Fettansammlung am Nacken und intraabdominell 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 ("Evidenz"grad 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]. Tenofvir, 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 Kopien/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 HIVinfizierten 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 (All):

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

## 7. Resistenzenwicklung

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-Databse (<http://hivdb.stanford.edu>) oder Los Alamos-Databse (<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.

## Literatur:

Die vollständige Literaturliste finden Sie im Internet in der elektronischen Version des Beitrags unter [www.MonatsschriftKinderheilkunde.de](http://www.MonatsschriftKinderheilkunde.de) (externer Link)

## Verfahren zur Konsensbildung

### Autoren:

T. Niehues, Universitätskinderklinik Düsseldorf  
U. Baumann, Universitätskinderklinik Hannover  
B. Buchholz, Universitätskinderklinik Mannheim  
D. Dunsch, Universitätskinderklinik Frankfurt  
M. Funk, Universitätskinderklinik Frankfurt  
Ch. Königs, Universitätskinderklinik Frankfurt  
M. Edelhäuser, Universitätskinderklinik Heidelberg  
J. Neubert, Universitätskinderklinik Düsseldorf  
G. Notheis, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der LMU München, München  
U. Wintergerst, Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital, Klinikum der LMU München, München

### Korrespondierender Autor:

PD Dr. U. Wintergerst  
Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen  
Kinderspital, Klinikum der LMU München  
Lindwurmstraße 4  
80337 München  
[uwe.wintergerst@med.uni-muenchen.de](mailto:uwe.wintergerst@med.uni-muenchen.de)

### Redaktion:

R. Urbanek, Wien  
A. Zoubek, Wien

**Interessenkonflikt:** Keine Angaben

## Erstellungsdatum:

12/2001

## Letzte Überarbeitung:

07/2006

## Überprüfung geplant:

k.A.

---

[Zurück zum Index Leitlinien der pädiatrischen Infektiologie](#)

[Zurück zur Liste der Leitlinien](#)

[Zurück zur AWMF-Leitseite](#)

---

**Die "Leitlinien" der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren und sorgen für mehr Sicherheit in der Medizin, sollen aber auch ökonomische Aspekte berücksichtigen. Die "Leitlinien" sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung.**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit - **insbesondere von Dosierungsangaben** - keine Verantwortung übernehmen.

Gültigkeit abgelaufen, LL wird z.Zt. überprüft