

Leitlinien zur **antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen**

AWMF-Register-Nr.: 048-011

Klassifikation: S1

Federführung:

Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft
AIDS (PAAD)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften:

Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI)

Version 03_2013 vom 17.03.2013

Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen (2011)

Konsensus-Statement der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD, www.kinder-aids.de), der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI, www.dgpi.de) und der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG, www.daignet.de)

Leitliniengruppe:

Jennifer Neubert¹, Tim Niehues², Ulrich Baumann³, Bernd Buchholz⁴, Gundula Notheis⁵, Uwe Wintergerst⁶, Joern Blume⁷, Cornelia Feiterna-Sperling⁸, Hans-Juergen Laws¹, Richard Linde⁹, Christoph Königs^{9,*}

¹Universitäts-Kinderklinik Düsseldorf, ²Kinderklinik Helios Klinikum Krefeld, ³Universitäts-Kinderklinik Hannover, ⁴Universitäts-Kinderklinik Mannheim, ⁵Dr. von Haunersches Kinderspital der LMU München, ⁶U.W. Krankenhaus St. Josef Braunau, ⁷Centre for International Health, University of Bergen, Norway, ⁸Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, ⁹Goethe-Universität Frankfurt, Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Stammzelltransplantation und Immunologie

***Kontakt:**

Dr. Dr. Christoph Königs
J.W. Goethe Universität
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Immundefektambulanz
Theodor-Stern-Kai 7
60596 Frankfurt am Main
Tel. 069 6301 83030
Fax. 069 6301 83991
Email. Christoph.Koenigs@kgu.de

Zusammenfassung

Die HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen unterscheidet sich maßgeblich von der HIV-Infektion bei Erwachsenen. Dies spiegelt sich insbesondere im Infektionsmodus, in der viralen Dynamik bei unreifem Immunsystem und im klinischen Verlauf wider und beeinflusst unter anderem auch die Entwicklung des Kindes oder Jugendlichen. Neben virologischen, immunologischen und epidemiologischen Aspekten ist auch die psychosoziale Situation sehr unterschiedlich. Die genannten Aspekte und die Tatsache, dass deutlich weniger Wirkstoffe für die Therapie von Kindern zur Verfügung stehen, erfordern eigene Leitlinien für die HIV-Therapie bei Kinder und Jugendlichen. Die Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) hat diese Leitlinien auf der Basis neuer Studienergebnisse, geänderter internationaler Leitlinien und neuer Medikamente 2011 aktualisiert.

Summary

The HIV-infection in adults or children and adolescent differs substantially. Differences include the mode of infection, viral dynamics facing a developing immune system and the clinical course of the infection. In addition to the virological, immunological and epidemiological aspects, the psychosocial situation is also very different. The above aspects and the decreased number of antiretroviral substances underline the need for specific guidelines of HIV therapy in children and adolescents. The German Pediatric Working group AIDS (PAAD) has formulated this guideline in 2011 based on new study results, changes in international recommendations and newly available drugs.

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	Paediatric European Network for Treatment of AIDS
PI	Proteaseinhibitoren
TDM	Therapeutisches drug monitoring
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Schlüsselwörter:

HIV, AIDS, Pediatric, treatment guidelines, antiretroviral therapy

1. Grundlagen

Die Neuinfektionen mit HIV bei Kindern sind durch die Transmissionsprophylaxe deutlich zurückgegangen. Gemäß des HIV/AIDS Surveillance Berichtes der WHO sind 2009 in Europa 189 Neugeborene neu mit HIV infiziert worden, davon 11 in Deutschland (<http://www.euro.who.int>). Darüber hinaus ist seit Einführung der effektiven antiretroviralen Kombinationstherapie Mitte der neunziger Jahre bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen die Inzidenz opportunistischer Infektionen und anderer AIDS-definierender Erkrankungen dramatisch zurückgegangen. Entsprechend wird die Zahl der AIDS-Fälle bei Kinder unter 15 Jahren in Deutschland 2010 auf weniger als 5 AIDS-Fälle/Jahr geschätzt (www.rki.de), 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 [1-4]. Diese Charakteristika erfordern eine auf das Kindesalter abgestimmte Klassifikation und Therapie (CDC-Klassifikation, www.cdc.org). Der Therapieerfolg bei Kindern hinkt nach wie vor der HIV-Therapie im Erwachsenenalter hinterher [5]. Dementsprechend werden Pädiatrie-spezifische Empfehlungen für Indikationsstellung, Therapiedurchführung und Therapieumstellung vorgelegt. Diese wurden von der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) 1998, 2001 und zuletzt 2006 erstellt [6-8]. Die antiretrovirale Kombinationstherapie ist durch Resistenzentwicklung der HI-Viren, pharmakokinetische Besonderheiten im Kindesalter, zahlreiche Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und durch das Auftreten von Nebenwirkungen sehr komplex geworden. Insbesondere haben neue Wirkstoffe für Kinder und Jugendliche sowie neue Studienergebnisse eine Erneuerung der Leitlinien erforderlich gemacht.

Die Empfehlungen beziehen sich lediglich auf die antiretrovirale Therapie. Die reguläre Betreuung von infizierten Kindern durch niedergelassene Pädiater – insbesondere in Bezug auf Vorsorgeuntersuchung und Impfungen – in enger Zusammenarbeit mit dem pädiatrischen HIV-Schwerpunktzentrum wird hierin nicht behandelt.

2. Methodik

Bei der vorliegenden Leitlinie handelt es sich um eine Aktualisierung der bisherigen AWMF Leitlinie zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen der pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAD) e.V. von 2006. Die Fragestellungen und behandelten Themen der pädiatrischen HIV-Therapie waren entsprechend vorab klar definiert. Ziel war es, die deutsche Leitlinie aufgrund von neuen Studienergebnissen, neuen Substanzen und geänderten internationalen Leitlinien zu aktualisieren.

Von den publizierten Leitlinien wurden vor allem die europäischen PENTA Guidelines als regional relevante Empfehlung zu Rate gezogen. Die aktuellen Leitlinien der Kollegen aus den USA wurden ebenfalls genutzt, da es sich hierbei um aktuelle und sehr ausführliche Leitlinien der US-amerikanischen Kollegen handelt.

Der vorliegende Konsens bildet rationale Empfehlungen zum Einsatz von antiretroviraler Therapie im Kindesalter. Die Empfehlungen basieren auf folgenden Grundlagen:

- 1) Diskussionen im Rahmen der PAAD
- 2) Eine Literatursuche mittels MEDLINE-Datenbank (Stand März 2011) und randomisierte, kontrollierte Doppelblindstudien bei Kindern
- 3) Empfehlungen des Expertengremiums der US-amerikanischen Gesellschaft für Kinderärzte vom August 2010 (<http://www.aidsinfo.nih.gov>), die aktuellen europäischen Therapieempfehlungen der PENTA 2009 (<http://www.pentatrials.org/guidelines.htm>)
- 4) Studienergebnisse zur ART von erwachsenen Patienten

Die Leitliniengruppe hat die neuen Leitlinien (PENTA, USA) und die Literatur bewertet. Dies erfolgte bei einem direkten Treffen und im folgenden durch email-Kommunikation zwischen allen Mitgliedern der Leitliniengruppe. Die Empfehlungen wurden im Konsens der Mitglieder der Leitliniengruppe erstellt. Die Leitliniengruppe hat sich aus den Mitgliedern der PAAD und der Deutschen AIDS-Gesellschaft (DAIG) gebildet. Die Gruppe wie auch die Leitlinie wurde durch die Mitgliederversammlungen der PAAD, der DAIG und durch den Vorstand der DGPI bestätigt.

3. Indikation zur antiretroviralen Kombinationstherapie

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

Die Therapieindikationen in den aktuellen Empfehlungen haben sich im Vergleich zu den Therapieempfehlungen von 2006 nur geringfügig verändert. Erwähnenswert ist jedoch, dass sich die aktuellen amerikanischen (<http://www.aidsinfo.nih.gov>) und europäischen Empfehlungen (<http://www.pentatrials.org/guidelines.htm>) aufgrund von neueren Daten den deutschen Therapieempfehlungen von 2006 deutlich angenähert haben. So wird jetzt in allen Empfehlungen bei Kindern <1 Jahr unabhängig von der Klinik, Viruslast und CD4-Zellzahl eine antiretrovirale Therapie empfohlen. Nach dem 1. Lebensjahr ergibt sich die Therapieindikation aus dem lebensalterspezifischen Risiko, basierend auf klinischen, immunologischen oder virologischen Kriterien. Die Richtwerte in Bezug auf Viruslast bzw. CD4 Zellzahl basieren weiterhin auf der HPPCMS-Studie [10]. In Abhängigkeit von Viruslast und CD4 Zellzahl wird das Risiko für verschiedene Altersgruppen errechnet, innerhalb eines Jahres an AIDS zu erkranken oder zu versterben. Die Konsensusgruppe hat Richtwerte (Viruslast bzw. CD4 Zellzahl) für die Therapieindikation gewählt, die sich an einem Risiko von <5% an AIDS zu erkranken bzw. an einer Mortalität von <2% innerhalb eines Jahres orientieren. Unter <http://hppmcs.org> kann das individuelle Risiko für jeden Patienten, innerhalb eines Jahres an AIDS zu erkranken oder zu versterben, berechnet werden.

Zur Angleichung an internationale Leitlinien und aufgrund von neueren Daten, die zeigen, dass die Krankheitsprogression in Abhängigkeit von der CD4 Zahl bei Kindern > 5 Jahre vergleichbar ist mit der Krankheitsprogression bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, ergeben sich 4 Altersbereiche für die Therapieinitiierung (<1 Jahr, 1-<3 Jahre, 3-<5 Jahre, ≥5 Jahre).

Therapieentscheidungen basieren auf der Messung zweier unabhängig voneinander entnommener Blutproben. Blutuntersuchungen sollen unbedingt im Abstand von mindestens 14 Tagen zu einer Infektion oder Impfung erfolgen, da sowohl Infektionen als 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

Eine randomisierte klinische Studie aus Südafrika (CHER Trial) hat gezeigt, dass eine Therapieinitiierung vor dem 3. Lebensmonat bei asymptomatischen Säuglingen mit einem normalen Immunstatus zu einer deutlich geringeren Mortalität führt als ein Zuwarten, bis eine klinische (WHO Stadium 3 oder 4) oder immunologische Verschlechterung ($CD4 < 25\%$) eintritt [11]. Auch andere Studien (z. B. European Collaborative Study Group) oder die Metaanalysen haben den Benefit einer frühzeitigen Therapie im ersten Lebensjahr in Bezug auf Krankheitsprogression und Mortalität bestätigt [10, 12]. Im Säuglingsalter besteht ein hohes Risiko (bis 35%) an AIDS-definierenden Symptomen, besonders schweren opportunistischen Infektionen (20%) oder an einer HIV-Enzephalopathie (10-15%) zu erkranken [10, 13]. CD4-Zellzahl und Viruslast sind in dieser Altersgruppe in Bezug auf die Krankheitsprogression wenig aussagekräftig. Konsens ist es, alle Kinder <1 Jahr unabhängig von der Viruslast und unabhängig von der CD4 Zahl zu behandeln. Nach dem ersten Lebensjahr werden alle symptomatische Patienten (CDC Klasse B und C) behandelt, unabhängig von der CD4 Zahl oder Viruslast [14].

3.2 Immunologische Kriterien

Bei Kindern >12 Monate korreliert das Risiko, an AIDS zu erkranken, und die Mortalität der HIV-Infektion eng mit der CD4 Zellzahl. In der letzten Auflage der Therapieempfehlungen von 2006 wurde aufgrund der starken altersabhängigen Schwankung der absoluten CD4 Zellzahl die prozentuale CD4 Zahl zur Therapieentscheidung herangezogen. Analysen aus der HPPMCS Studie konnten zeigen, dass die Krankheitsprogression in Abhängigkeit von der CD4 Zellzahl bei Kindern > 5 Jahre vergleichbar ist mit der Krankheitsprogression bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen, und dass die absolute CD4 Zellzahl einen besseren Marker für die Krankheitsprogression darstellt [15]. Auch bei Kindern <5 Jahren hatte die absolute CD4 Zellzahl einen hohen prognostischen Wert in Bezug auf die Krankheitsprogression [16]. In der aktuellen Leitlinie werden bei Kindern <5 Jahren sowohl die absoluten als auch die prozentuellen CD4 Zellzahl-Grenzwerte zur Therapieentscheidung herangezogen, bei Kindern ≥ 5 Jahren nur die absolute CD4 Zellzahl.

3.3 Virologische Kriterien

Die Viruslastbestimmung sollte immer mit derselben Methode (RT-PCR; bDNA-Assay) durchgeführt werden. Bei unbehandelten Kindern konnte eindeutig und übereinstimmend eine inverse Beziehung zwischen Viruslast und individueller Prognose belegt werden [16-18]. Die Viruslastgrenzwerte

gegenüber den Empfehlungen von 2006 haben sich nicht verändert und liegen weiterhin bei allen Kindern > 12 Monate bei 100.000 Kopien/ml (s. Tab. 3).

Tabelle 3: Indikation zur hochaktiven antiretroviralen Therapie

Alter	Klinik (CDC Stadien)	Viruslast	CD4 Zellzahl
<1 Jahr	Alle Stadien	Alle unabhängig von der Viruslast	Alle unabhängig von der CD4 Zahl
1- ≤3 Jahre	B und C	>100.000 Kopien/ml	< 25% oder <1000/μl
3- ≤5 Jahre	B und C	>100.000 Kopien/ml	<20% oder <500/μl
> 5 Jahre	B und C	>100.000 Kopien/ml	< 350/μl

Das Ziel der Therapie ist der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Immunkompetenz. Weitere Therapieziele sind damit die Senkung von Morbidität und Mortalität und eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung der Kinder und Jugendlichen.

Dies soll erreicht werden durch die maximale Senkung der Viruslast unter die Nachweisgrenze (<20 bzw. <50 Kopien/ml). Eine optimale Adhärenz ist dafür eine Voraussetzung (s. Abschnitt Adhärenz), und es erfordert sorgfältige und regelmäßige Untersuchungen der Kinder, um kurzfristige Toxizität und langfristige Nebenwirkungen zu diagnostizieren und wenn möglich zu vermeiden (s. Abschnitt Nebenwirkungen).

4. Durchführung der Therapie

4.1 Generelle Anmerkungen

Generell und somit auch bei der Mutter-Kind-Transmission besteht die Möglichkeit der Infektion mit Viren, die Resistenzen gegen bestimmte Wirkstoffe tragen. Vor Beginn einer antiretroviralen Therapie ist daher eine genotypische Resistenztestung zu empfehlen, um eine optimal wirksame Therapie für das Kind zu wählen (s. Abschnitt Resistenztestung). Ebenso sollte eine Testung auf HLA-B*5701 durchgeführt werden, da Träger dieses Allels ein hohes Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir haben [19].

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

informiert, vor der Einnahme anderer verschreibungspflichtiger und nicht verschreibungspflichtiger Arzneimittel – aufgrund potentieller Wechselwirkungen mit der antiretroviralen Therapie – ihren HIV-Behandler zu konsultieren. Bei genereller Gefahr der Unterdosierung [20] sollte eine Dosisanpassung nach Gewicht bzw. Körperoberfläche in Phasen starken Wachstums, also vor allem in den ersten beiden Lebensjahren, häufiger (alle 1-2 Monate) erfolgen.

Es besteht für alle NNRTIs und PIs die Möglichkeit, Serumspiegel zu messen. Zur Vermeidung subtherapeutischer Serumspiegel, die zu einer ineffektiven Therapie und zur Resistenzentwicklung führen, sollten Bestimmungen der Medikamentenspiegel („therapeutic drug monitoring“ (TDM) erfolgen.

4.2 Zur Ersttherapie empfohlene Therapieregime

In einer randomisierten kontrollierten Studie und in der klinischen Erfahrung ist eine Kombinationstherapie aus drei Wirkstoffen gegenüber einer Kombinationstherapie mit nur 2 NRTI überlegen [21]. Für Kombinationstherapien mit drei Wirkstoffen (2 NRTI + 1 PI oder 2 NRTI + 1 NNRTI) wird in zahlreichen Studien mit verschiedensten Medikamenten ein Therapieerfolg erzielt [22, 23]. Als einzige prospektive Vergleichsstudie im Kindesalter liegt „PENPACT1“ vor: hier wurden therapienaive Kinder und Jugendliche in zwei Arme (1 NNRTI oder 1 PI plus jeweils 2 NRTI) randomisiert – und bei Therapieversagen mit dem jeweils anderen Regime behandelt [24]. Dabei ergab sich in Bezug auf den Therapieerfolg kein Unterschied zwischen den Studienarmen. Unter den Therapieversagern einer Therapie mit NNRTI + 2 NRTI traten jedoch mehr NRTI-Mutationen auf als bei den Therapieversagern mit PI + 2 NRTI. Im Hinblick auf die Effektivität sind die Therapien als gleichwertig anzusehen [24]. In diesem Zusammenhang ist jedoch auch der Vorteil eines NNRTI-basierten Regimes im Vergleich zu einem geboosteten PI in Hinblick auf Geschmack und damit Adhärenz zu erwähnen.

Tabelle 4: Empfehlungen zur Initialtherapie

Empfehlungen zu Arzneimittelkombinationen in der Initialtherapie
Kombinationstherapie
1 PI/r + 2 NRTI
1 NNRTI + 2 NRTI

Eine Besonderheit stellen Kinder dar, die durch Mutter-Kind-Transmission infiziert wurden, und bei denen die Mutter Nevirapin erhalten hat. In diesem Fall ist in einem Teil der Kinder mit Resistenzen zu rechnen und die Therapie mit einem PI (in diesem Fall Lopinavir/r) dem NNRTI (Nevirapin) überlegen [25-27]. Konferenzergebnisse, die eine generelle Überlegenheit des PI bei Säuglingen zeigen, stehen im Gegensatz zu den Daten aus den europäischen Kohortenstudien (EPPICC, persönliche Kommunikation) und bleiben daher unbewertet. In PENPACT 1 wurde auch keine Unterlegenheit der NNRTI-basierten Regime gegenüber solchen mit einem geboostetem PI gesehen [24].

Eine Therapie mit 1-2 NRTI + 1 PI + 1 NNRTI zeigte in kontrollierten Studien eine sehr gute Wirksamkeit [28, 29], ist aber aufgrund der guten Wirkung der oben genannten Kombinationen, der erhöhten Nebenwirkungsrate mit den daraus resultierenden Adhärenzproblemen und den mangelnden Alternativen bei virologischem Therapieversagen mit Kreuzresistenz nicht empfohlen.

Im Hinblick auf NRTIs bestehen die meisten pädiatrischen Erfahrungen für die Kombinationen von AZT + 3TC, AZT + DDI und ABC + 3TC. Gute Erfahrungen bestehen auch mit FTC. PENTA 5 zeigte eine Überlegenheit von 3TC + ABC gegenüber AZT + 3TC sowie AZT + ABC [30, 31]. Die Kombination 3TC + ABC ist daher außer bei Trägern von HLA-B*5701 primär einzusetzen. Generell ist bei Kombinationen mit ABC (z.B. ABC + 3TC oder ABC + AZT) trotz Ausschluss von HLA-B*5701, in einem sehr geringen Prozentsatz weiterhin eine Hypersensitivitätsreaktion möglich [19, 32], worüber die Eltern und ggf. die Kinder und Jugendlichen aufzuklären sind. ABC und 3TC ist ab 12 Jahren als Kombinationspräparat für die einmal tägliche Gabe zugelassen. Die Ergebnisse von PENTA 13 und 15 zeigen die Möglichkeit der einmal täglichen Gabe auch der Einzelwirkstoffe ab dem Alter von 3 Monaten [33, 34]. Kritisch müssen auch die teilweise bei Erwachsenen unter Einsatz von ABC beobachteten erhöhten kardiovaskulären Ereignisse bei Vorliegen zusätzlicher Risiken betrachtet werden [35]. Die Kombination aus FTC und ddl ermöglicht eine einmal tägliche NRTI-Gabe. Gleiches wäre mit der Kombination TDF + FTC als Koformulierung möglich, die in einer Studie bei Erwachsenen ABC + 3TC überlegen war [36], jedoch im Kinder- und Jugendalter nicht zugelassen ist. ddl + 3TC oder ddl + D4T werden wegen der additiven, Pankreas-toxischen Wirkung beider Wirkstoffe, der erhöhten Inzidenz für metabolische und neurologischen Komplikationen [37] und der geänderten Zulassung für d4T nur noch in Ausnahmefällen eingesetzt.

4.3 Empfehlung von Arzneimittelkombinationen

4.3.1 2 NRTI + 1 PI

Die Wirksamkeit von 2 NRTI + geboostetem PI ist in vielen Studien erwiesen. In der Pädiatrie gibt es auch lange und gute Erfahrungen mit (ungeboostetem) NFV. Bei Erwachsenen ist NFV einem geboostetem PI unterlegen. Bei Kindern zeigt sich in einigen Studien auch ein deutlicher Vorteil eines geboosteten PI, der in anderen Untersuchungen nicht gesehen wird (geboostet = pharmakologische Verstärkung durch Zugabe von Ritonavir) [5, 38-41]. Neben der Empfehlung zur Verwendung eines geboostetem PI kann die Gabe von NFV im Kindesalter unter anderem auch aufgrund von Geschmack und Verträglichkeit eine Alternative sein. Vor allem bei der Gabe von NFV im Säuglingsalter besteht die Gefahr der Unterdosierung und des virologischen Versagens mit der Entwicklung von Resistenzen [42]. Mit der Kombination von 2 NRTI + LPV/r (mit Ritonavir geboostetes Lopinavir) können bei Kindern gute Therapieerfolge erzielt werden [43]. Auch Fosamprenavir [44] und Atazanavir [45] (jeweils für Kinder ab 6 Jahren) oder Darunavir ([46] für vorbehandelte Kinder ab 6 Jahren) sowie Tipranavir ([47] für vorbehandelte Kinder ab 2 Jahren) jeweils geboostet mit RTV sind in den letzten Jahren zugelassen worden. Der schlechte Geschmack von RTV-Saft, auch in der Koformulierung mit LPV/r, stellt vor allem bei jungen Kindern ein Adhärenzproblem dar.

4.3.2 2 NRTI + 1 NNRTI (AI)

Die Kombination 2 NRTI + Nevirapin ist wegen der Verfügbarkeit der geschmacksneutralen Nevirapin-Suspension und Dosisempfehlungen auch für kleine Säuglinge gut anwendbar und in Studien bei Kindern erfolgreich getestet ([48-50]. Ab 3 Jahren steht auch die Kombination aus 2 NRTI und Efavirenz zur Verfügung. Die Kombination von 2 NRTI + Efavirenz [51, 52] zeigt einen guten Therapieerfolg mit anhaltender Suppression der Viruslast. Trotz Verfügbarkeit einer Suspension (schlechter Geschmack) ist Efavirenz unter 3 Jahren nicht zugelassen, und es existieren keine Dosisempfehlungen für kleine Säuglinge (<6 Monate oder <7 kg).

Eine Alternative zu 2NRTI + Lopinavir/r bei Säuglingen bietet auch der sogenannte „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 [53]. Neuere Fallserien bestätigen diese Beobachtungen [54].

Tabelle 5: Therapieempfehlungen in Abhängigkeit vom Alter

Empfehlungen zur Medikamentenkombination in der Initialtherapie in Abhängigkeit vom Alter		
	Kombinationstherapie	Bemerkung
2 NRTI + 1 PI/r		
<6 Jahren	LPV/r + 2NRTI	Zulassung erst ab 2 Jahren, Dosisangaben nach FDA, TDM, nicht bei Frühgeborenen
	NFV + 2 NRTI	Mögliche Alternative, Zulassung erst ab 3 Jahren, TDM, geschmacklich besser
>6 Jahren	LPV/r + 2 NRTI	
	ATV/r + 2 NRTI	
	FPV/r + 2 NRTI	
2 NRTI + 1 NNRTI		
<3 Jahre	NVP + 2 NRTI	nicht bei NVP exponierten Kindern
>3 Jahre	NVP + 2 NRTI	nicht bei NVP exponierten Kindern, bei Jugendlichen CD4-Grenzen beachten [49, 50]
	EFV + 2 NRTI	Zulassung ab 3 Jahren
3 NRTI + 1 NNRTI		
<1 Jahr	NVP + AZT + 3TC + ABC	in Ausnahmefällen möglich [53]

Tabelle 6: Antiretrovirale Medikamente zur Therapie der HIV-Infektion im Kindesalter:

Arzneimittel	Dosierung pro Tag	Hauptnebenwirkungen	Einnahme und Kommentar
Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTI)			
Abacavir (ABC): Suspension: 20mg/ml Tabletten: 300mg mit Bruchrille	<u>Alter 1-3 Monate:</u> Studie mit 2x 8mg/kg KG <u>>3 Monate:</u> 2x 8mg/kg KG (in Studien: 1x 16mg/kg KG) Max.: 2x 300mg oder 1x 600mg	Diarrhoe, Bauchschmerz, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Hautausschlag, Kopfschmerz, Überempfindlichkeitsreaktion gewöhnlich in den ersten 6 Wochen der Behandlung vor allem bei HLA B*5701 Positiven	Unabhängig vom Essen, schlechte Wirksamkeit von ABC+3TC+TDF, Bestimmung von HLA-B*5701 vor Therapiebeginn, da bei Vorliegen des Merkmals hohes Risiko der Hypersensitivitätsreaktion
Didanosin (DDI): Suspension: 10mg/ml Magensaftresistente Hartkapseln: 125mg, 200mg, 250mg und 400mg	<u>Alter 2 Wo - 8 Monate:</u> 2x 50mg/ m ² KOF <u>8 Mon. bis 60kg KG:</u> 2x 100-120mg/m ² KOF Max.: 2x 125mg oder 1x 250mg <u>>60kg KG:</u> 1x 400mg oder 2x 200mg	Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen selten: periphere Neuropathie, Hyperurikämie, retinale Depigmentation, Pankreatitis, Elektrolytstörungen	Nüchtern: 30min vor - oder 2h nach Essen, Suspension maximal 30 Tage im Kühlschrank haltbar, einmal tägliche Dosierung möglich; TDF führt zu erhöhtem DDI-Spiegel, schlechte Wirksamkeit der Kombination DDI+3TC oder TDF
Emtricitabin (FTC): Suspension: 10mg/ml Kapseln: 200mg	<u>3 Monate - <18Jahre</u> 1x 6mg/kg (Saft) Max.: 1x 240mg <u>Patienten ab 33kg:</u> 1x 200mg (Kps.)	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Hautausschlag, Hyperpigmentationen, Hepatitis B-Exacerbation nach Absetzen möglich	Unabhängig vom Essen, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz, Wirksamkeit gegen Hepatitis B-Virus, nicht mit 3TC kombinierbar
Lamivudin (3TC): Suspension: 10mg/ml Tabletten: 150mg (mit Bruchrille) und 300mg	<u>Alter <30Tage:</u> 2x 2mg/kg KG <u>>30 Tage:</u> 2x 4mg/kg KG, (in Studien: 1x 8mg/kg) Max.: 2x 150mg <u>Gewichtsbereiche:</u> 14-21kg: 2x ½Tbl. 21-30kg: ½ - 0 - 1Tbl. ab 30kg: 2 x150mg oder 1x 300mg	Kopfschmerz, Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Hautausschlag selten: Neutropenie, periphere Neuropathie, Pankreatitis	Unabhängig von Essen, schlechte Wirksamkeit von der Kombination von DDI+3TC, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz, Wirksamkeit gegen Hepatitis B-Virus, nicht kombinierbar mit FTC
Stavudin (D4T): Suspension: 1mg/ml Kapseln: 15mg, 20mg, 30mg + 40mg	<u>Alter 1 – 13 Tage:</u> 2x 0,5mg/kg <u>14Tage bis 30kgKG:</u> 2x 1mg/kg KG <u>30-60kg KG:</u> 2x 30mg <u>>60kg KG:</u> 2x 40mg	Kopfschmerzen, GI-Probleme, Hautausschlag Lipoatrophie, selten: periphere Neuropathie, Pankreatitis, Leberenzymanstieg, Lactatazidose	Unabhängig vom Essen, liquorgängig, Zulassung nur noch für Gabe bei mangelnden Alternativen

Tenofovir (TDF): Tabletten: 300mg (als Fumarat)	<u>Für Kinder <18Jahre: nicht zugelassen</u> <u>Dosisfindungsstudien:</u> 1x 175mg/m ² /d oder <u>Alter 2-8 Jahre:</u> 1x 8mg/kg <u>> 8 Jahre</u> 1x 210mg/m ² /d <u>>18Jahre:</u> 1x 300mg	gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz), Hypophosphatämie	Zum Essen, Einnahme: 1x täglich, Cave: Bei Kombination von TDF und DDI können DDI-Serumspiegel ansteigen + CD4-Zellen abfallen, vermindert ATV-Spiegel, nicht in Kombination mit D4T+ABC+3TC Wirksamkeit gegen Hepatitis B-Virus
Azidothymidin (AZT) oder Zidovudin (ZDV): Suspension: 10mg/ml Kapseln: 100 + 250mg Tabletten: 300mg i.v.Ampullen: 10mg/ml	<u>Lösung:</u> <u>4-9kg:</u> 2x12mg/kg <u>>9-30kg:</u> 2x 9mg/kg <u>Kapseln:</u> <u>8-14kg:</u> 2x 100mg <u>>14-21kg:</u> 100mg-0-200mg <u>>21-30kg:</u> 2x 200mg <u>>30kg:</u> 2x 250-300mg	Hämatoxizität (Neutropenie und Anämie), Kopfschmerzen selten: Myopathie, Myositis, Hepatotoxizität, Lactatazidose	Unabhängig vom Essen, große Erfahrung in der Pädiatrie inkl. Frühgeborene und Neonaten, liquorgängig, i.v.-Präparation vorhanden Dosis für Frühgeborene und zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Transmission beachten
NRTI-Kombinationspräparate:			
AZT+3TC (erhältlich als Combivir®) Tabletten mit Bruchrille: 300mg AZT + 150mg 3TC	<u>Kinder:</u> 14-21kg: 2x ½Tbl. 21-30kg: ½ - 1Tbl. ab 30kg: 2 x1 Tbl.	Siehe Einzelpräparate	
3TC + ABC (erhältlich als Kivexa®) 300mg 3TC + 600mg ABC	<u>Für Kinder <18 Jahre (bzw. <40kg KG) nicht zugelassen</u> <u>Erwachsenendosis:</u> 1x 1Tbl.	Siehe Einzelpräparate	
AZT, 3TC, ABC (erhältlich als Trizivir®) 300mg AZT + 150mg 3TC + 300mg ABC	<u>Für Kinder <18 Jahre nicht zugelassen</u> <u>Erwachsenendosis:</u> 2x 1Tbl.	Siehe Einzelpräparate	

FTC +TDF (erhältlich als Truvada®) 200mg FTC+ 300mg TDF	Für Kinder <18 Jahre nicht <u>zugelassen</u> <u>Erwachsenendosis:</u> 1x 1Tbl.	Siehe Einzelpräparate	
Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTI)			
Efavirenz (EFV): Lösung: 30mg/ml Kapseln: 50, 100 + 200mg, Tabletten: 600mg	Für Kinder <3Jahre nicht <u>zugelassen</u> <u>Kapseln/Tablette:</u> 10 -<15 kg: 1x 200mg 15 -<20 kg: 1x 250mg 20 -<25 kg:1x 300mg 25 -<32,5 kg:1x 350mg 32,5 -<40kg: 1x 400mg >40 kg: 1x 600mg Max.: 1x 600-800mg <u>Supension:</u> Dosierungstabelle nach Alter + Körpergewicht	ZNS: Somnolenz, Albträume, Verwirrung, Amnesie, Konzentrationsschwäche, Veränderungen der Persönlichkeit, Agitation, Halluzinationen, Euphorie, Hautausschlag, Transaminasenerhöhung, Teratogen bei Primaten	Einnahme auf leeren Magen, Einnahme: einmal täglich, am besten vor dem Einschlafen!! 50mg Kapseln können geöffnet und mit Nahrung eingenommen werden sehr lange HWZ, erniedrigt Spiegel von PI, geringe genetische Barriere Nicht empfohlen bei Frauen im gebärfähigem Alter
Etravirin (ETR): Tabletten: 100mg	Für Kinder <18 Jahre nicht <u>zugelassen</u> Phase II Studie mit 2x 5,2mg/kg	Übelkeit, Hautausschlag	Tabletten auch in Wasser aufgelöst trinkbar
Nevirapin (NVP): Suspension: 10mg/ml Tabletten: 200mg Nevirapin retard (NVP XR) Tabletten: 50mg, 100mg, 400mg	<u>Alter >14d - 8 Jahre:</u> 2 Wochen 1x 4mg/kg NVP, dann: <u>NVP</u> 2x 7mg/kg oder <u>NVP XR</u> 12,5-17,8kg: 1x 200mg 17,9-24,9kg: 1x 300mg ≥25kg: 1x 400mg <u>Alter >8Jahre:</u> 2 Wochen 1x 4mg/kg NVP, dann: <u>NVP</u> 2x 4mg/kg (max. 2x 200mg) oder <u>NVP XR</u> 17,9-31,2kg: 1x 200mg 31,3-43,7kg: 1x 300mg ≥43,8kg: 1x 400mg	Hautausschlag (v.a. in ersten 6 Wochen der Therapie), auch Steven-Johnson-Syndrom möglich, Fieber, Erbrechen, Kopfschmerz selten: Stevens-Johnson Syndrom, Leberenzymerrhöhung, Hepatitis	Unabhängig vom Essen, erniedrigt Spiegel von PI, geringe genetische Barriere
Rilpivirin (TMC278) Tabletten: 25mg	Für Kinder >18 Jahre nicht <u>zugelassen</u> <u>Erwachsenendosis:</u> 1x1Tbl.	Übelkeit, abnorme Träume, Schlafstörungen, Cholesterin- und Triglyceriderhöhung, Hautausschlag	muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden

NRTI-NNRTI-Kombinationspräparate:			
FTC+TDF+EFV (erhältlich als Atripla®) 200mg FTC+ 300mg TDF + 600mg EFV	Für Kinder <18 Jahre nicht zugelassen Erwachsenendosis: 1x 1Tbl.	Siehe Einzelpräparate	Mit dem Essen
FTC+TDF+TMC278 (erhältlich als Eviplera®) 200mg FTC, 300mg TDF, 25mg TMC278	Für Kinder <18 Jahre nicht <u>zugelassen</u> Erwachsenendosis: 1x1Tbl.	Siehe Einzelpräparate	muss mit einer Mahlzeit eingenommen werden
Proteaseinhibitoren (PI)			
Atazanavir (ATV): Kapseln: 100mg, 150mg, 200mg + 300mg	Für Kinder <6 Jahren nicht <u>zugelassen</u> <u>Kinder 15 - <25kg:</u> 1x150mg +80mg RTV <u>Kinder 25 - <32kg:</u> 1x200mg+100mg RTV <u>Kinder 32 - <39kg:</u> 1x250mg+100mg RTV <u>Kinder ≥39kg</u> (Erwachsenendosis): 1x300mg+100mgRTV	Erhöhung indirektes Bilirubin, Ikterus, Kopfschmerz, Fieber, Arthralgien, Depression, Schlaflosigkeit, Schwindel, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesien	Bessere Absorption mit Essen
Darunavir (DRV): Tabletten: 75mg + 150mg + 300mg + 400mg + 600mg	Für Kinder <6 Jahren nicht <u>zugelassen</u> <u>Kinder ≥20-30kg:</u> 2x 375mg+ 2x 50mgRTV <u>Kinder ≥30-40kg:</u> 2x 450mg + 2x60mg RTV <u>Kinder ≥ 40kg:</u> 2x 600mg + 2x100mg RTV	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen Bauchschmerzen, Müdigkeit	Einnahme mit Essen

Fosamprenavir (FPV): Tabletten: 700mg Suspension: 50mg/ml	<u>Für Kinder <6 Jahren nicht zugelassen</u> <u>2- 5 Jahre/ naiv:</u> 2x 30mg/kg FPV <u>>6 Jahre:</u> 2x18mg/kg FPV + 3mg/kgRTV <u>Erwachsenendosis:</u> 2x 700mg FPV+ 2x 100mg RTV	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, periorale Parästhesien, Kopfschmerz, Hautausschlag bis Stevens-Johnson Syndrom (1%), Lipidabnormalitäten.	Unabhängig vom Essen
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r): Suspension: 80mg/ml LPV + 20mg/ml RTV Tabletten: - 200mg LPV + 50mg RTV - 100mg LPV + 25mg RTV	<u>Für Kinder <2Jahre nicht zugelassen</u> <u>Lösung:</u> <u>Alter <6 Monate:</u> 2x300mg/m ² KOF LPV <u>>6 Monate:</u> 2x230 mg/m ² LPV <u>Tabletten:</u> ≥0,5-<0,9m ² KOF 2x 200mg ≥0,9-<1,4m ² KOF 2x 300mg ≥1,4m ² KOF 2x 400mg	Hautausschlag, Durchfall, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen Dyslipidämie selten: gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Leberenzymerrhöhung	Saft: mit dem Essen, Fett erhöht Absorption, mit 42% Alkohol, übler Geschmack, Tabletten: Unabhängig vom Essen Einmal tägliche Gabe in Studie In Kombination mit EFV/NVP höhere Dosierung (ca. 30%) notwendig (s. Packungsbeilage)
Nelfinavir (NFV): Pulver: 50mg/g Tabletten: 250mg	<u>Für Kinder <3 Jahren nicht zugelassen</u> <u>Alter <1Jahr (Studie):</u> 2x 75mg/kg <u>3 -13 Jahre:</u> 2x 50-55mg/kg <u>≥13 Jahre:</u> 2x 1250mg siehe auch Dosierungstabellen für Pulver und Tabletten	Diarrhoe selten: Bauchschmerzen, Hautausschlag, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, CK-Erhöhung	große Erfahrung in der Pädiatrie, mit leichtem Essen einnehmen, nicht in Zitrus Säften oder Apfelsaft geben Pulver wird geschmacklich nicht toleriert. Es kann aber adäquate Menge der Tablette in Wasser gelöst verabreicht werden
Ritonavir (RTV): Suspension: 80mg/ml Tabletten: 100mg	<u>Für Kinder <2 Jahren nicht zugelassen</u> Einsatz nur noch als Boostermedikament Dosis je nach PI	Als Booster-Medikament weniger 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, Wegen fürchterlichem Geschmacks Erdnuss- butter oder Schokoladenmilch vor Einnahme!

Saquinavir (SQV): Tabletten: 500mg	Für Kinder <16 Jahren <u>nicht zugelassen</u> Kinder < 1 Jahr: Dosis unbekannt Kinder > 1 Jahr: 2x 50mg/kg SQV+ 2x 75mg/m ² RTV Erwachsenendosis: 2x 1000mg SQV + 2x 100mg RTV	Diarrhoe, Bauchschmerz, Kopfschmerz, Parästhesien Hautausschlag, Erbrechen, Dyslipidämie selten: gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Photosensitivität	Mit oder bis zu 2h nach Mahlzeit
Tipranavir (TPV): Saft: 100mg/ml Kapseln: 250mg	Für Kinder <2 Jahren <u>nicht zugelassen</u> 2x 375mg/m ² KOF + 2x 150mg/m ² KOF RTV oder 2x 14mg/kg TPV + 2x 6mg/kg RTV Erwachsenendosis: 2x 500mg TPV+ 2x 200mg RTV	Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hautausschlag, Erbrechen, erhöhte Transaminasen + Cholesterin + Triglyzeride	Unabhängig vom Essen; enthält 116U/ml Vitamin E,
Entry- und Fusionsinhibitoren			
Enfuvirtide (T-20): 108mg lyophilisiertes Pulver + 1,1ml steriles Wasser = 90mg/ml	Für Kinder <6 Jahren <u>nicht zugelassen</u> Kinder > 6 Jahre: 2x 2mg/kg KG s.c. Max.: 2x 90mg s.c. Erwachsenendosis: 2x 90mg s.c.	Lokale Reaktionen an Injektionsstellen (98%) mit Schmerz, Induration, Erythem, Juckreiz, Sehr selten: Hypersensitivitätsreaktion	Schulung für korrektes steriles Auflösen und korrekte s.c.-Injektion nötig
Maraviroc (MVC): Tabletten: 150mg + 300mg	Für Kinder <16 Jahren <u>nicht zugelassen</u> Ab 16 Jahre: Mit CYP3A4-Inhibitor: 2x 150mg Ohne CYP3A4- Inhibitor: 2x 300mg Mit CYP3A4-Inducer: 2x 600mg	Husten, Fieber, Infektionen oberer Respirationstrakt, Hautausschlag, Bauchschmerzen, muskuloskelettale Symptome, Müdigkeit	nur bei CCR5- Tropismus, nicht bei CXCR4-Tropismus, Unabhängig vom Essen; Zurzeit pädiatrische Studien
Integraseinhibitoren			
Raltegravir (RAL): Tabletten: 400mg	Für Kinder <16 Jahren <u>nicht zugelassen</u> Ab 16 Jahre: 2x 400mg	Übelkeit, Kopfschmerz, Müdigkeit, Diarrhoe, Juckreiz	Unabhängig vom Essen Zurzeit pädiatrische Studien

5. Effektivität der antiretroviralen Therapie 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 mindestens alle 3 Monate kontrolliert werden. Eine Ausnahme bildet der Therapiebeginn mit NVP: hier sollten die Leberwerte nach 2 Wochen kontrolliert werden. Im Säuglingsalter, bei Auftreten von Nebenwirkungen, relevanten Komorbiditäten oder fraglicher Adhärenz sind häufigere und frühere Kontrollen nötig.

Die ART sollte spätestens nach 12 Wochen zu einer Reduktion der Viruslast um 1 log-Stufe und nach 4-6 Monaten zu einer nicht mehr nachweisbaren Viruslast führen. Schlechte Adhärenz, inadäquate Plasmaspiegel oder zu geringe Potenz der eingesetzten Arzneimittel tragen zum Versagen der Therapie bei [55, 56]. Hierbei können Bestimmungen der Medikamentenspiegel hilfreich sein [57]. Die ART ist zu ändern, wenn entweder ein virologisches, immunologisches oder klinisches Versagen der Therapie oder toxische Nebenwirkungen auftreten (www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/).

1 a) Virologisches Therapieversagen:

Die ART sollte spätestens nach 12 Wochen zu einer Reduktion der Viruslast um eine Log-Stufe und nach 4 – 6 Monaten zu einer nicht mehr nachweisbaren Viruslast (<50 Kopien/ml) führen. Dies ist aber nur bei ca. 50-70% der Patienten der Fall [29, 30, 43]. Werden die obigen Zielvorgaben nicht erreicht, spricht man von einem virologischen Versagen. Weitere Kriterien sind ein wiederholter Nachweis von HIV-RNA bei Patienten, deren Viruslast in der Vergangenheit nicht nachweisbar war, bzw. ein Wiederanstieg der Viruslast. In der Penpact-1-Studie [24] wurde untersucht, ob ein Therapiewechsel bei Viruslastanstieg >1.000 oder >30.000 Kopien/ml erfolgen soll. Hierbei zeigte sich, dass es bei einer ART mit einem NNRTI und einem Wechsel erst bei Anstieg >30.000 Kopien/ml zu einer 10% erhöhten Rate auch von NRTI Mutationen kommt. Dies war bei Verwendung eines PI nicht der Fall. Dies bedeutet, dass bei einer ART mit einem NNRTI anstatt eines PI schon bei einem Viruslastanstieg >1000 Kopien/ml wenn möglich auf ein anderes aktives Therapieregime gewechselt werden sollte.

1 b) Immunologisches Therapieversagen:

Ein immunologisches Therapieversagen ist definiert als ein signifikanter Abfall der absoluten CD4-Zellzahl um mehr als 30% bzw. die Reduktion der relativen CD4-Zellzahl um mehr als 5% in 6 Monaten.

1 c) Klinisches Therapieversagen:

Ein klinisches Therapieversagen liegt vor bei Gedeihstörung, Wachstumsstillstand, Progression in der CDC- bzw. WHO-Klassifikation.

2) Toxizität:

Bei Auftreten spezifischer toxischer Nebenwirkungen ist das verursachende Medikament zu identifizieren und auszutauschen. Hierbei ist auf Interaktionen mit den verbliebenen Medikamenten zu achten. Bei NRTI-bedingter Toxizität (z.B. Laktatazidose, Myopathie, Neuropathie) kommen auch NRTI-freie Kombinationen (2 geboostete PI) oder NNRTI plus PI in Betracht. (siehe Nebenwirkungen).

6. Resistenztestung

Die Resistenzentwicklung in Verbindung mit einem virologischen Therapieversagen wurde bereits diskutiert. Sowohl bei Therapieversagen als auch vor Beginn der Initialtherapie sollte ein genotypischer Resistenztest durchgeführt werden. Im Fall der geplanten Therapie mit einem CCR5-Inhibitor (MVC) ist ebenso eine Tropismusbestimmung entsprechend der Zulassung erforderlich. Im Fall der Initialtherapie ist eine Resistenzbestimmung sinnvoll, da vor allem nach gescheiterter Prophylaxe der Mutter-Kind-Übertragung resistente Viren übertragen werden können und entsprechende Auswirkungen auf den Therapieerfolg haben. Dies wurde kürzlich erneut in einer randomisierten Studie gezeigt [25]. Im Falle der Therapieumstellung konnte in den meisten Studien bei erwachsenen Patienten ein Vorteil für den Therapieerfolg gezeigt werden [58-65]. Die einzige randomisierte pädiatrische Studie zur Resistenztestung (PENTA 8) konnte keinen klinischen oder immunologischen Vorteil der Resistenztestung zeigen [66]. Es ist jedoch zu beachten, dass die in der Studie eingenommenen Therapieregime keine geboosteten PI, TDF oder andere neuere Substanzen enthielten. Der Vorteil der Resistenztestung konnte in retrospektiven Analysen auch bei Kindern gezeigt werden (zusammengefasst in: [67]). Für die Interpretation der genotypischen Resistenztests stehen verschiedene Algorithmen im Internet zur Verfügung, wie zum Beispiel HIV-GRADE, der auch den Vergleich mit anderen Algorithmen ermöglicht (<http://www.hiv-grade.de>).

7. Prinzipien der Umstellung einer ART:

Die Wichtigkeit der Adhärenz wird vor Therapieumstellung erneut deutlich gemacht, und eine genotypische Resistenztestung wird durchgeführt. Die Messung der Medikamentenspiegel kann ebenfalls zielführend sein.

Erhielt ein Patient zuvor zwei NRTI und ein NNRTI sollte auf zwei neue, entsprechend der Resistenztestung nicht kreuzresistente NRTI und einen geboosteten PI umgestellt werden. Erhielt der Patient zwei NRTI und ein PI erfolgt die Umstellung auf zwei wirksame NRTI plus einen NNRTI. Die Penpact I Studie zeigte keinen Vorteil für eine der beiden Therapiestrategien. Bei Versagen einer NNRTI-haltigen Therapie ist zur Vermeidung von Resistenzen eine frühzeitige Umstellung wie oben erwähnt sinnvoll [24].

7.1. Therapieoptionen bei multiplem virologischen Therapieversagen:

Ein multiples virologisches Therapieversagen liegt vor, wenn nach Resistenztest aus den Medikamentenklassen NRTI, NNRTI und PI kein Regime zusammengestellt werden kann, das mindestens 2 aktive Substanzen enthält. In diesem Fall muss zunächst eine sorgfältige Medikamentenanamnese erstellt werden. Prinzipiell ist zu erwarten, dass Resistenzen gegen früher eingesetzte Medikamente in lang lebenden Zellen archiviert werden, d. h. dass diese Viren rasch wieder auftreten, wenn die identische Substanz erneut eingesetzt wird [68]. Gewöhnlich werden in solchen Situationen auf neue, bisher oft nur bei Erwachsenen geprüfte Substanzen gewechselt und ggf. Therapieregime mit mehr als drei Arzneimitteln eingesetzt. In solchen Kombinationen sollte aber nur ein NNRTI (keine Kombination von Nevirapin mit z. B. Efavirenz) und keine antagonistischen Kombinationen von NRTI enthalten sein. Die Gabe von Lamivudin kann auch beim Vorhandensein von Resistenzen sinnvoll sein, da Lamivudin-resistente Viren eine verminderte Fitness aufweisen [69, 70]. Frühere Empfehlungen, vor Beginn einer neuen HAART bei mangelnden Therapieoptionen eine mehrmonatige Therapieunterbrechung durchzuführen, wurden bei Erwachsenen revidiert [71]. Substanzen, die bei multiplem virologischen Versagen im Kindesalter eingesetzt werden, sind das subkutan zu verabreichende Enfuvirtide [72-74], die PIs Darunavir [75] und Tipranavir [76], sowie der Ingraseinhibitor Raltegravir bei Kindern >16 Jahre [77-79]. Die Kombination mit dem Fusionsinhibitor Enfuvirtide wirkt besonders ausgeprägt, wenn zusätzlich ein empfindlicher Proteaseinhibitor eingesetzt wird [80]. Raltegravir kann unter Umständen Enfuvirtide ohne negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg ersetzen [81, 82]. Bei fehlenden Therapieoptionen kann es sinnvoll sein, ein virologisch

versagendes Regime, sofern keine schwere Toxizität auftritt, beizubehalten [83]. Es ist das Ziel, mindestens zwei aktive Substanzen einzusetzen.

8. 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 ist auf seltene, möglicherweise lebensbedrohliche Hypersensitivitätsreaktionen hinzuweisen.

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. Es ist dann 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 [84].

Die individuellen Profile der meisten UAWs eines Wirkstoffes zeigen sich meist innerhalb der ersten 2-3 Monate nach Therapiebeginn. Daneben werden aber auch zunehmend Langzeitfolgen der ART beschrieben.

8.1. 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% [85, 86]. Die Hyperlipidämie wurde auch im Kindesalter am häufigsten mit dem Einsatz von PI assoziiert [87, 88]. Die höchsten Hypercholesterinämie-Raten werden für Mädchen mit Therapiekombinationen mit RTV in therapeutischer Dosis berichtet [89]. 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 [90, 91]. Als therapeutische Intervention wurde bei Kindern und bei Erwachsenen der Wechsel von PI- auf NNRTI-basierte Therapien untersucht, unter dem es zur Verbesserung von Cholesterin, Triglyceriden und den einzelnen Lipoproteinfraktionen kam [92, 93].

Allgemein werden fettreduzierte Diäten empfohlen. Medikamentöse Interventionen durch Statine, werden für Kinder ab dem 10. Lebensjahr mit schwerwiegender Hyperlipidämie von der American Academy of Pediatrics und der American Heart Association empfohlen [94, 95]. Allerdings gibt es nur eingeschränkte Erfahrungen bei Kindern mit einer HIV-Infektion. Aufgrund der Interaktion von PIs mit dem CYP450 System, sollten Simvastatin und Lovastatin nicht verwendet werden, während Rosuvastatin eine Möglichkeit darstellt, die bei Erwachsenen auch erfolgreich geprüft wurde [96].

Bei einem Viertel 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 vor allem mit dem Einsatz von PI und D4T in Verbindung gebracht [89, 97, 98].

Als Intervention zur Senkung der Serum-Lipide wird neben diätetischen Maßnahmen, sofern möglich, der Wechsel auf eine nicht-PI-haltige Kombination empfohlen. Zur Vermeidung oder Besserung einer Lipodystrophie unter D4T sollte auf eine D4T-freie Kombination umgestellt werden [99]. Eine medikamentöse Intervention mit Statinen wird von den Autoren zum jetzigen Zeitpunkt nicht generell empfohlen.

8.2. Hyperlaktatämie und Laktatazidose

Die perinatale Hyperlaktatämie ist ein häufiges, transientes Ereignis, das bei Neugeborenen von Müttern unter HAART oder nach postpartaler AZT Prophylaxe beschrieben wird [100]. In einer französischen Studie wird die Prävalenz nach 18 Monaten für eine symptomatische Mitochondriopathie mit 0,26% beschrieben [101], während andere Studien keine darauf zurückzuführenden Erkrankungen oder Todesfälle fanden [102, 103].

Auch Kinder und Jugendliche unter HAART haben in ca. 30% der Fälle eine asymptomatische Hyperlaktatämie. Diese ist insbesondere mit einem frühen Beginn der Therapie assoziiert [104]. Hingegen ist die schwere Laktatazidose (Plasma-Laktat >5 mmol/l) mit Erbrechen, Schwindel, Kopfschmerzen und Gewichtsverlust eine seltene, aber potentiell lebensbedrohliche Komplikation der ART. Sie wurde in Einzelfällen auch bei Kindern beschrieben [99, 105].

Bei Patienten mit symptomatischer Hyperlaktatämie und Laktatazidose soll ggf. die HAART für 3-6 Monate unterbrochen werden und kann nach Stabilisierung mit einem NRTI verzichtenden oder

modifizierten Regime fortgesetzt werden. Im Falle einer schweren Laktatazidose sind intensivmedizinische Maßnahmen erforderlich. Der Einsatz von Antioxidantien und L-Carnitin kann hilfreich sein.

8.3. Störungen des Knochenaufbaus

HIV-infizierte Kinder und Erwachsene haben ein höheres Risiko für Osteonekrosen und Osteopenien [106, 107]. Querschnittsstudien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Osteopenie und Dauer der Therapie hin [99]. Es gibt Hinweise, dass antiretrovirale Therapien zur verminderten Knochendichte beitragen können. Normaldosiertes RTV und D4T führen dabei signifikant häufiger zu einer verminderten Knochendichte [108]. TDF steht im Verdacht, eine Osteoporose zu verstärken. Die pädiatrischen Daten sind widersprüchlich: zeigte sich im ersten Jahr nach Therapiebeginn ein verstärkter Knochenabbau [109], so konnte dies in einer 5jährigen Longitudinalstudie nicht mehr beobachtet werden [110]. Ein generelles Screening der Knochendichte bzw. der Perfusion des Femurkopfes ist nicht empfehlenswert.

9. Therapeutisches Drug Monitoring (TDM)

Eine Assoziation der Plasmaspiegel von NNRTIs und PIs mit dem therapeutischen Ansprechen und auch mit unerwünschten Wirkungen ist seit langem bekannt [111, 112]. Bei Erwachsenen konnte in einer Cochrane Analyse kein Vorteil eines routinemäßigen TDMs gezeigt werden [113]. Für Kinder fehlen Studien, die einen Nutzen des TDM belegen. Kinder werden regelmäßig als Population angegeben, in der TDM sinnvoll sein kann. Dies basiert unter anderem auf den erforderlichen Spiegeln für eine erfolgreiche Therapie und den bei Kindern tatsächlich gemessenen Spiegeln (zusammengefasst in: [111]). Konform mit dem Leitlinienentwurf der Sektion Klinische Pharmakologie der Deutschen AIDS-Gesellschaft e.V. sollte TDM bei Kindern unter 12 Jahren bei Verdacht auf Toxizität, mangelnde Adhärenz, Medikamentenwechselwirkungen und Nieren- oder Leberdysfunktion durchgeführt werden.

10. Adhärenz

Für eine langfristig erfolgreiche antiretrovirale Therapie mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze ist eine hohe Adhärenz von zentraler Bedeutung [114, 115]. Non-Adhärenz ist ein großes Problem der pädiatrischen HIV-Therapie [116]. Es wird angenommen, dass zwischen 20 und 40% der pädiatrischen

Patienten mehr als 5% der Medikamenteneinnahmen auslassen [117, 118]. Die Gruppe der Adoleszenten und der Säuglinge bedarf besonderer Beachtung. Während Säuglinge teilweise schlecht schmeckende Säfte einnehmen müssen, zeigen adoleszente Patienten in ihrer besonderen Lebenssituation eine deutlich schlechtere Adhärenz mit dem doppelten Risiko für ein Therapieversagen [119]. Die Adhärenz wird beeinflusst durch das familiäre Umfeld, Drogen- oder Alkoholkonsum und die psychische Gesundheit [120].

Der Erhalt einer hohen Adhärenz oder die Verbesserung einer unzureichenden Adhärenz ist daher zentraler Bestandteil der Betreuung von HIV-positiven Kindern und Jugendlichen. Je nach Alter des Patienten wird die unterschiedliche Rolle des sozialen Umfeldes (Eltern, Pflegeeltern, Erzieher, etc.) berücksichtigt.

Folgende Empfehlungen werden zur Verbesserung der Adhärenz vorgeschlagen:

- Altersgemäßes Miteinbeziehen des Patienten in die Therapieplanung (stufenweise Steigerung der Eigenverantwortung)
- Gespräch mit allen Beteiligten (Patient, Eltern, Sorgeberechtigten, Sozialarbeitern) über die Therapie
- Aufklärung über Ziele, Dauer, Komplikationen, Notwendigkeit einer ART bzw. des Wechsels einer ART
- Vorstellen und Austesten der individuellen Medikamenten-Kombination
- Möglichst einfache Therapieregime (z.B. einmal täglich, wenige Tabletten, keine Beschränkungen im Hinblick auf Nahrungsaufnahme)
- Vermeiden von schlecht schmeckenden Säften und frühzeitige Umstellung auf Tabletten (ggf. Tabletteneinnahme mit Placebo üben)
- Regelmäßiges Thematisieren der Tabletteneinnahme
- Verwenden eines standardisierten Adhärenz-Fragebogens
- „Therapeutisches Drug Monitoring“ nach dem Therapiebeginn und im Verlauf
- ggf. Unterstützung durch beobachtete / assistierte Medikamenteneinnahme

Aufgrund der Komplexität der HIV-Therapie im Kindes- und Jugendalter sollte die Betreuung dieser Patientengruppe unbedingt in oder zumindest in Kooperation mit einem spezialisierten pädiatrischen Zentren (siehe www.kinder-aids.de) erfolgen.

11. Literatur:

1. Delbeck D, Siepermann M, Feyen O, Wirth S, Baumann U, Wintergerst U, *et al.* Terminally differentiated CD8 cells in HIV-infected children: HIV-GAG/POL specificity and IFN-gamma production. *Klin Padiatr* 2011,**223**:214-220.
2. Brunner J, Boehler T, Ehemann V, Kassam S, Otto H, Sergi C. Decreased apoptosis despite severe CD4 depletion in the thymus of a human immunodeficiency virus-1 infected child. *Klin Padiatr* 2011,**223**:246-248.
3. Feiterna-Sperling C, Edelmann A, Nickel R, Magdorf K, Bergmann F, Rautenberg P, *et al.* Pandemic Influenza A (H1N1) Outbreak in 15 School-Aged HIV-Infected Children *Klin Padiatr* 2010,**222**:FV_4.
4. Buchholz B, Hien S, Weichert S, Tenenbaum T. Pediatric aspects of HIV1-infection--an overview. *Minerva Pediatr* 2010,**62**:371-387.
5. Castro H, Judd A, Gibb DM, Butler K, Lodwick RK, van Sighem A, *et al.* Risk of triple-class virological failure in children with HIV: a retrospective cohort study. *Lancet* 2011,**377**:1580-1587.
6. Niehues T, Wintergerst U, Funk M, Notheis G, (PAAD) fdKdPAA. Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern - Vollständig überarbeitetes und aktualisiertes Konsensus-Statement der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2001,**12**:1372-1382.
7. Niehues T, Baumann U, Buchholz B, Dünsch D, Edelhäuser M, Funk M, *et al.* Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern 2006 - Vollständig überarbeitetes und aktualisiertes Konsensus-Statement der Pädiatrischen Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD) und der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI). *Monatsschr Kinderheilkunde* 2006,**154 (6)**:563-573.
8. Wahn V, Bialek R, Böhler T. Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 1998,**146**:1081-1091.
9. Feldmann. Evidence -based Pediatrics. *BC Decker, Hamilton, 1st edition* 2000.
10. Dunn D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003,**362**:1605-1611.
11. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, *et al.* Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008,**359**:2233-2244.
12. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, *et al.* Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS* 2009,**23**:597-604.
13. Study TEC. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. The European Collaborative Study. *Pediatrics* 1994,**94**:815-819.
14. Galli L, de Martino M, Tovo PA, Gabiano C, Zappa M. Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. *Int J Epidemiol* 2000,**29**:573-578.
15. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, *et al.* Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis* 2008,**197**:398-404.
16. Group HPPMCS. Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS* 2006,**20**:1289-1294.

17. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, 3rd, Bethel J, Rich K, Pahwa S, *et al.* The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. *J Infect Dis* 1997,**175**:1029-1038.
18. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, *et al.* Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA* 1998,**279**:756-761.
19. Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, *et al.* HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008,**358**:568-579.
20. Menson EN, Walker AS, Sharland M, Wells C, Tudor-Williams G, Riordan FA, *et al.* Underdosing of antiretrovirals in UK and Irish children with HIV as an example of problems in prescribing medicines to children, 1997-2005: cohort study. *BMJ* 2006,**332**:1183-1187.
21. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, Pelton S, Wiznia A, Lee S, *et al.* Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. *JAMA* 2000,**283**:492-498.
22. Giaquinto C, Morelli E, Fregonese F, Rampon O, Penazzato M, de Rossi A, *et al.* Current and future antiretroviral treatment options in paediatric HIV infection. *Clin Drug Investig* 2008,**28**:375-397.
23. van Rossum AM, Fraaij PL, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 2002,**2**:93-102.
24. Babiker A, Castro nee Green H, Compagnucci A, Fiscus S, Giaquinto C, Gibb DM, *et al.* First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis* 2011,**11**:273-283.
25. Palumbo P, Lindsey JC, Hughes MD, Cotton MF, Bobat R, Meyers T, *et al.* Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure. *N Engl J Med* 2010,**363**:1510-1520.
26. Lockman S, Shapiro RL, Smeaton LM, Wester C, Thior I, Stevens L, *et al.* Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007,**356**:135-147.
27. Hunt GM, Coovadia A, Abrams EJ, Sherman G, Meyers T, Morris L, *et al.* HIV-1 drug resistance at antiretroviral treatment initiation in children previously exposed to single-dose nevirapine. *AIDS* 2011.
28. Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, Yong FH, Fenton T, Brundage RC, *et al.* Combination therapy with efavirenz, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 382 Team. *N Engl J Med* 1999,**341**:1874-1881.
29. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, Britto P, Graham B, Sullivan JL. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *N Engl J Med* 2004,**350**:2471-2480.
30. 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* 2002,**359**:733-740.
31. Green H, Gibb DM, Walker AS, Pillay D, Butler K, Candeias F, *et al.* Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS* 2007,**21**:947-955.

32. Kline MW, Blanchard S, Fletcher CV, Shenep JL, McKinney RE, Jr., Brundage RC, *et al.* A phase I study of abacavir (1592U89) alone and in combination with other antiretroviral agents in infants and children with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 330 Team. *Pediatrics* 1999,**103**:e47.
33. Pharmacokinetic study of once-daily versus twice-daily abacavir and lamivudine in HIV type-1-infected children aged 3-<36 months. *Antivir Ther* 2010,**15**:297-305.
34. Bergshoeff A, Burger D, Verweij C, Farrelly L, Flynn J, Le Prevost M, *et al.* Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13). *Antivir Ther* 2005,**10**:239-246.
35. Sabin CA, Worm SW, Weber R, Reiss P, El-Sadr W, Dabis F, *et al.* Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet* 2008,**371**:1417-1426.
36. Sax PE, Tierney C, Collier AC, Fischl MA, Mollan K, Peeples L, *et al.* Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med* 2009,**361**:2230-2240.
37. Van Dyke RB, Wang L, Williams PL. Toxicities associated with dual nucleoside reverse-transcriptase inhibitor regimens in HIV-infected children. *J Infect Dis* 2008,**198**:1599-1608.
38. De Luca M, Miccinesi G, Chiappini E, Zappa M, Galli L, De Martino M. Different kinetics of immunologic recovery using nelfinavir or lopinavir/ritonavir-based regimens in children with perinatal HIV-1 infection. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005,**18**:729-735.
39. Gathe JC, Jr., Ive P, Wood R, Schurmann D, Bellos NC, DeJesus E, *et al.* SOLO: 48-week efficacy and safety comparison of once-daily fosamprenavir /ritonavir versus twice-daily nelfinavir in naive HIV-1-infected patients. *AIDS* 2004,**18**:1529-1537.
40. Resino S, Larru B, Maria Bellon J, Resino R, de Jose MI, Navarro M, *et al.* Effects of highly active antiretroviral therapy with nelfinavir in vertically HIV-1 infected children: 3 years of follow-up. Long-term response to nelfinavir in children. *BMC Infect Dis* 2006,**6**:107.
41. Walmsley S, Bernstein B, King M, Arribas J, Beall G, Ruane P, *et al.* Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002,**346**:2039-2046.
42. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, Compagnucci A, Darbyshire J, Debre M, *et al.* Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS* 2004,**18**:237-245.
43. Saez-Llorens X, Violari A, Deetz CO, Rode RA, Gomez P, Handelsman E, *et al.* Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003,**22**:216-224.
44. Palladino C, Briz V, Policarpo SN, Silveira LF, de Jose MI, Gonzalez-Tome MI, *et al.* Long-term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 2010,**29**:563-566.
45. Kiser JJ, Rutstein RM, Samson P, Graham B, Aldrovandi G, Mofenson LM, *et al.* Atazanavir and Atazanavir/Ritonavir Pharmacokinetics in HIV-Infected Infants, Children, and Adolescents. *AIDS* 2011.
46. Blanche S, Bologna R, Cahn P, Rugina S, Flynn P, Fortuny C, *et al.* Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS* 2009,**23**:2005-2013.
47. Salazar JC, Cahn P, Yogev R, Negra MD, Castelli-Gattinara G, Fortuny C, *et al.* Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. *AIDS* 2008,**22**:1789-1798.

48. Luzuriaga K, Bryson Y, McSherry G, Robinson J, Stechenberg B, Scott G, *et al.* Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis* 1996,**174**:713-721.
49. Luzuriaga K, Bryson Y, Krogstad P, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M, *et al.* Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997,**336**:1343-1349.
50. Verweel G, Sharland M, Lyall H, Novelli V, Gibb DM, Dumont G, *et al.* Nevirapine use in HIV-1-infected children. *AIDS* 2003,**17**:1639-1647.
51. Teglas JP, Quartier P, Treluyer JM, Burgard M, Gregoire V, Blanche S. Tolerance of efavirenz in children. *AIDS* 2001,**15**:241-243.
52. Funk MB, Notheis G, Schuster T, Elanjkal Z, von Hentig N, Sturmer M, *et al.* Effect of first line therapy including efavirenz and two nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV-infected children. *Eur J Med Res* 2005,**10**:503-508.
53. Tudor-Williams. Baby Cocktail! A protease-sparing 4 drug combination for symptomatic infants. *XIV International AIDS Conference .Barcelona, Spain 2002:July 7–12*, Abstract MoOrB1129.
54. Ghosh S, Neubert J, Niehues T, Adams O, Morali-Karzei N, Borkhardt A, *et al.* Induction Maintenance Concept for HAART as Initial Treatment in HIV Infected Infants. *Eur. J. Med. Res.* 2011,**16**:234-288.
55. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1999,**18**:682-689.
56. Reddington C, Cohen J, Baldillo A, Toyé M, Smith D, Kneut C, *et al.* Adherence to medication regimens among children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2000,**19**:1148-1153.
57. Wintergerst U, Hoffmann F, Jansson A, Notheis G, Huss K, Kurowski M, *et al.* Antiviral efficacy, tolerability and pharmacokinetics of efavirenz in an unselected cohort of HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother* 2008,**61**:1336-1339.
58. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P, *et al.* Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. *Lancet* 1999,**353**:2195-2199.
59. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA, *et al.* A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS* 2000,**14**:F83-93.
60. Cingolani A, Antinori A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A, Baldini F, *et al.* Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS* 2002,**16**:369-379.
61. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Schapiro J, Viciano P, Gonzalez J, *et al.* Clinical utility of HIV-1 genotyping and expert advice: the Havana trial. *AIDS* 2002,**16**:209-218.
62. Cohen CJ, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S, *et al.* A randomized trial assessing the impact of phenotypic resistance testing on antiretroviral therapy. *AIDS* 2002,**16**:579-588.
63. Vray M, Meynard JL, Dalban C, Morand-Joubert L, Clavel F, Brun-Vezinet F, *et al.* Predictors of the virological response to a change in the antiretroviral treatment regimen in HIV-1-infected patients enrolled in a randomized trial comparing genotyping, phenotyping and standard of care (Narval trial, ANRS 088). *Antivir Ther* 2003,**8**:427-434.

64. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert L, Race E, Descamps D, Peytavin G, *et al.* Phenotypic or genotypic resistance testing for choosing antiretroviral therapy after treatment failure: a randomized trial. *AIDS* 2002,**16**:727-736.
65. Wegner SA, Wallace MR, Aronson NE, Tasker SA, Blazes DL, Tamminga C, *et al.* Long-term efficacy of routine access to antiretroviral-resistance testing in HIV type 1-infected patients: results of the clinical efficacy of resistance testing trial. *Clin Infect Dis* 2004,**38**:723-730.
66. Green H, Gibb DM, Compagnucci A, Giacomet V, de Rossi A, Harper L, *et al.* A randomized controlled trial of genotypic HIV drug resistance testing in HIV-1-infected children: the PERA (PENTA 8) trial. *Antivir Ther* 2006,**11**:857-867.
67. Gupta RK, Gibb DM, Pillay D. Management of paediatric HIV-1 resistance. *Curr Opin Infect Dis* 2009,**22**:256-263.
68. Persaud D, Zhou Y, Siliciano JM, Siliciano RF. Latency in human immunodeficiency virus type 1 infection: no easy answers. *J Virol* 2003,**77**:1659-1665.
69. Van Rompay KK, Matthews TB, Higgins J, Canfield DR, Tarara RP, Wainberg MA, *et al.* Virulence and reduced fitness of simian immunodeficiency virus with the M184V mutation in reverse transcriptase. *J Virol* 2002,**76**:6083-6092.
70. Turner D, Brenner BG, Routy JP, Petrella M, Wainberg MA. Rationale for maintenance of the M184v resistance mutation in human immunodeficiency virus type 1 reverse transcriptase in treatment experienced patients. *New Microbiol* 2004,**27**:31-39.
71. Lawrence J, Mayers DL, Hullsiek KH, Collins G, Abrams DI, Reiser RB, *et al.* Structured treatment interruption in patients with multidrug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 2003,**349**:837-846.
72. Church JA, Hughes M, Chen J, Palumbo P, Mofenson LM, Delora P, *et al.* Long term tolerability and safety of enfuvirtide for human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004,**23**:713-718.
73. Lalezari JP, Henry K, O'Hearn M, Montaner JS, Piliero PJ, Trottier B, *et al.* Enfuvirtide, an HIV-1 fusion inhibitor, for drug-resistant HIV infection in North and South America. *N Engl J Med* 2003,**348**:2175-2185.
74. Lazzarin A, Clotet B, Cooper D, Reynes J, Arasteh K, Nelson M, *et al.* Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *N Engl J Med* 2003,**348**:2186-2195.
75. McKeage K, Scott LJ. Darunavir: in treatment-experienced pediatric patients with HIV-1 infection. *Paediatr Drugs* 2010,**12**:123-131.
76. Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs* 2005,**65**:1669-1677; discussion 1678-1669.
77. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, Taburet AM, Colin C, Roquebert B, *et al.* High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis* 2009,**49**:1441-1449.
78. Imaz A, del Saz SV, Ribas MA, Curran A, Caballero E, Falco V, *et al.* Raltegravir, etravirine, and ritonavir-boosted darunavir: a safe and successful rescue regimen for multidrug-resistant HIV-1 infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,**52**:382-386.
79. Steigbigel RT, Cooper DA, Tepler H, Eron JJ, Gatell JM, Kumar PN, *et al.* Long-term efficacy and safety of Raltegravir combined with optimized background therapy in treatment-experienced patients with drug-resistant HIV infection: week 96 results of the BENCHMRK 1 and 2 Phase III trials. *Clin Infect Dis* 2010,**50**:605-612.

80. Palladino C, Briz V, Gonzalez-Tome MI, Leon Leal JA, Navarro ML, de Jose MI, *et al.* Short communication: evaluation of the effect of enfuvirtide in 11 HIV-1 vertically infected pediatric patients outside clinical trials. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2010,**26**:301-305.
81. Makinson A, Reynes J. The fusion inhibitor enfuvirtide in recent antiretroviral strategies. *Curr Opin HIV AIDS* 2009,**4**:150-158.
82. De Castro N, Braun J, Charreau I, Pialoux G, Cotte L, Katlama C, *et al.* Switch from enfuvirtide to raltegravir in virologically suppressed multidrug-resistant HIV-1-infected patients: a randomized open-label trial. *Clin Infect Dis* 2009,**49**:1259-1267.
83. Miller V, Sabin C, Hertogs K, Bloor S, Martinez-Picado J, D'Aquila R, *et al.* Virological and immunological effects of treatment interruptions in HIV-1 infected patients with treatment failure. *AIDS* 2000,**14**:2857-2867.
84. Schieferstein C BT. *Management von Nebenwirkungen*; 2011.
85. Farley J, Gona P, Crain M, Cervia J, Oleske J, Seage G, *et al.* 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* 2005,**38**:480-487.
86. Jaquet D, Levine M, Ortega-Rodriguez E, Faye A, Polak M, Vilmer E, *et al.* Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000,**14**:2123-2128.
87. Cheseaux JJ, Jotterand V, Aebi C, Gnehm H, Kind C, Nadal D, *et al.* Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002,**30**:288-293.
88. Lainka E, Oezbek S, Falck M, Ndagijimana J, Niehues T. Marked dyslipidemia in human immunodeficiency virus-infected children on protease inhibitor-containing antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2002,**110**:e56.
89. European PLG. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004,**18**:1443-1451.
90. Bergersen BM, Sandvik L, Bruun JN, Tonstad S. 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* 2004,**23**:625-630.
91. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 2003,**348**:702-710.
92. McComsey G, Bhumbra N, Ma JF, Rathore M, Alvarez A. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics* 2003,**111**:e275-281.
93. Fisac C, Fumero E, Crespo M, Roson B, Ferrer E, Virgili N, *et al.* Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005,**19**:917-925.
94. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008,**122**:198-208.
95. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, Jacobson MS, Steinberger J, Rocchini AP, *et al.* Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007,**115**:1948-1967.
96. Aslangul E, Assoumou L, Bittar R, Valantin MA, Kalmykova O, Peytavin G, *et al.* Rosuvastatin versus pravastatin in dyslipidemic HIV-1-infected patients receiving protease inhibitors: a randomized trial. *AIDS* 2010,**24**:77-83.

97. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000,**14**:F25-32.
98. Chene G, Angelini E, Cotte L, Lang JM, Morlat P, Rancinan C, *et al.* Role of long-term nucleoside-analogue therapy in lipodystrophy and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002,**34**:649-657.
99. Church JA, Mitchell WG, Gonzalez-Gomez I, Christensen J, Vu TH, Dimauro S, *et al.* Mitochondrial DNA depletion, near-fatal metabolic acidosis, and liver failure in an HIV-infected child treated with combination antiretroviral therapy. *J Pediatr* 2001,**138**:748-751.
100. Noguera A, Fortuny C, Munoz-Almagro C, Sanchez E, Vilaseca MA, Artuch R, *et al.* Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics* 2004,**114**:e598-603.
101. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, *et al.* Persistent mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS* 2003,**17**:1769-1785.
102. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000,**25**:261-268.
103. Brogly SB, Ylitalo N, Mofenson LM, Oleske J, Van Dyke R, Crain MJ, *et al.* In utero nucleoside reverse transcriptase inhibitor exposure and signs of possible mitochondrial dysfunction in HIV-uninfected children. *AIDS* 2007,**21**:929-938.
104. Noguera A, Fortuny C, Sanchez E, Artuch R, Vilaseca MA, Munoz-Almagro C, *et al.* Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2003,**22**:778-782.
105. Vigano A, Giacomet V. Nucleoside analogues toxicities related to mitochondrial dysfunction: focus on HIV-infected children. *Antivir Ther* 2005,**10 Suppl 2**:M53-64.
106. Gaughan DM, Mofenson LM, Hughes MD, Seage GR, 3rd, Ciupak GL, Oleske JM. Osteonecrosis of the hip (Legg-Calve-Perthes disease) in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatrics* 2002,**109**:E74-74.
107. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, *et al.* Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000,**14**:F63-67.
108. Zuccotti G, Vigano A, Gabiano C, Giacomet V, Mignone F, Stucchi S, *et al.* Antiretroviral therapy and bone mineral measurements in HIV-infected youths. *Bone* 2010,**46**:1633-1638.
109. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC, Maldarelli F, Tullio AN, DeCarlo E, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral density in HIV-infected children. *Pediatrics* 2006,**118**:e711-718.
110. Vigano A, Zuccotti GV, Puzzovio M, Pivetti V, Zamproni I, Cerini C, *et al.* Tenofovir disoproxil fumarate and bone mineral density: a 60-month longitudinal study in a cohort of HIV-infected youths. *Antivir Ther* 2010,**15**:1053-1058.
111. Neely MN, Rakhmanina NY. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet* 2011,**50**:143-189.
112. Nso Roca AP, Larru B, Bellon JM, Mellado MJ, Ramos JT, Gonzalez MI, *et al.* HIV-infected adolescents: relationship between atazanavir plasma levels and bilirubin concentrations. *J Adolesc Health* 2011,**48**:100-102.
113. Kredo T, Van der Walt JS, Siegfried N, Cohen K. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD007268.

114. Lima VD, Harrigan R, Bangsberg DR, Hogg RS, Gross R, Yip B, *et al.* The combined effect of modern highly active antiretroviral therapy regimens and adherence on mortality over time. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009,**50**:529-536.
115. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, *et al.* Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000,**133**:21-30.
116. Simoni JM, Montgomery A, Martin E, New M, Demas PA, Rana S. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. *Pediatrics* 2007,**119**:e1371-1383.
117. Van Dyke RB, Lee S, Johnson GM, Wiznia A, Mohan K, Stanley K, *et al.* Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 2002,**109**:e61.
118. Giacomet V, Albano F, Starace F, de Franciscis A, Giaquinto C, Gattinara GC, *et al.* Adherence to antiretroviral therapy and its determinants in children with human immunodeficiency virus infection: a multicentre, national study. *Acta Paediatr* 2003,**92**:1398-1402.
119. Farley JJ, Montepiedra G, Storm D, Sirois PA, Malee K, Garvie P, *et al.* Assessment of adherence to antiretroviral therapy in perinatally HIV-infected children and youth using self-report measures and pill count. *J Dev Behav Pediatr* 2008,**29**:377-384.
120. Vreeman RC, Wiehe SE, Pearce EC, Nyandiko WM. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis J* 2008,**27**:686-691.