

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II  
der Universität Würzburg  
Direktor Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Einfluss des Therapeutischen Drug Monitoring von Lopinavir auf das klinische  
Management bei HIV-infizierten Kindern in Südafrika

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Bayerischen Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Felix Schulte-Kemna, geb. Pommer  
aus  
München

Würzburg, Januar 2017

**Referent:** Prof. Dr. Hartwig Klinker

**Korreferent:** Prof. Dr. Johannes Liese

**Dekan:** Prof. Dr. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 18.12.2017

**Der Promovend ist Arzt**

Meiner Familie gewidmet

## Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung .....	1
1.1.	HIV-Epidemiologie .....	1
1.1.1.	HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten 2012 .....	1
1.1.2.	HIV/AIDS in Südafrika.....	2
1.2.	HI-Virus und Infektionsverlauf.....	3
1.3.	Monitoring bei HIV-Infektion .....	6
1.3.1.	HI-Viruslast .....	6
1.3.2.	CD4+-Zahl .....	6
1.3.3.	Resistenztestung .....	6
1.3.4.	Therapeutisches Drug Monitoring .....	7
1.4.	Antiretrovirale Therapie .....	10
1.4.1.	Antiretrovirale Therapie bei Kindern.....	11
1.4.2.	Antiretrovirale Behandlung in Südafrika.....	12
1.4.3.	Substanzklassen.....	13
1.4.3.1.	Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTIs).....	15
1.4.3.2.	Nicht Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs) .....	16
1.4.3.3.	Protease Inhibitoren (PIs).....	16
1.4.3.3.1.	Unerwünschte Wirkungen von PIs.....	17
1.5.	Medikamenteninteraktionen.....	19
1.6.	Erfahrungsbericht .....	21
2.	Fragestellung .....	23
3.	Patienten und Methodik .....	24
3.1.	Patientenkollektiv.....	24
3.2.	Datenerhebung.....	24
3.2.1.	Lopinavir (LPV)-Serumspiegel-Bestimmung .....	25
4.	Ergebnisse .....	26
4.1.	Patientenkollektiv.....	26
4.2.	Indikation für das Therapeutische Drug Monitoring von LPV .....	27
4.3.	LPV-Spiegel.....	28
4.4.	Einzelergebnisse .....	29

4.5. LPV-Dosierung .....	32
4.6. Zeitraum zwischen letzter LPV-Dosis und LPV-Messung.....	33
4.7. CD4+-Zellzahl und Viruslast .....	34
4.8. Komedikation mit Rifampicin .....	35
4.9. Einzelergebnisse im klinischen Kontext.....	36
4.9.1. LPV-Konzentrationen, infolge derer eine Dosisanpassung durchgeführt wurde .....	37
4.9.2. LPV-Konzentrationen, welche zu intensiverer Adhärenzberatung führten.....	41
4.9.3. LPV-Konzentrationen, infolge derer ein intensives Training der Medikamenteneinnahme durchgeführt wurde .....	45
4.9.4. LPV-Konzentrationen, welche zur Wiederholung der Durchführung des TDM führten .....	46
4.9.5. LPV-Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich.....	47
4.9.6. Sonstige LPV-Konzentration, die als adäquat gewertet wurden ...	49
4.10. Klinische Indikationsstellung zum TDM und Ergebnis der Serumkonzentrationsmessung- Zusammenfassende Darstellung .....	52
4.11. Kontrolle der Medikamenteneinnahme .....	56
4.12. Serumspiegel, welche zu einem zufälligen Zeitpunkt gemessen wurden.. .....	57
5. Diskussion .....	62
5.1. Indikationsstellung .....	63
5.2. Höhe der LPV-Spiegel .....	65
5.3. LPV-Toxizität .....	69
5.4. Resistenzentstehung .....	71
5.5. Therapieadhärenz.....	72
5.6. Einfluss des LPV-TDM auf klinische Entscheidungen .....	75
6. Zusammenfassung .....	77
7. Anhang .....	80
8. Literaturverzeichnis.....	87

## Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Anti-retrovirale Therapie
AZT	Azidothymidin
BSA	Körperoberfläche (BSA= Body surface area)
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CD4	Cluster of differentiation 4
CYP	Cytochrom P450-Enzymsystem
HAART	Hochaktive anti-retrovirale Therapie
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HPLC	High performance liquid chromatographie
KID-CRU	Children infectious diseases - clinical research unit
LLQ	Lower limit of quantification
LPV	Lopinavir
n.d.	Nicht durchgeführt
NNRTI	Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
PHRU	Perinatal HIV Research Unit
PI	Protease-Inhibitor
RTV	Ritonavir
Tb	Tuberkulose
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
SD	Standardabweichung
ULQ	Upper limit of quantification
VL	Viruslast
2xtgl.	Zweimal täglich
3TC	Lamivudin

## **1. Einleitung**

### **1.1. HIV-Epidemiologie**

Auch 50 Jahre nach der ersten gesicherten HIV (Human Immunodeficiency Virus) -Infektion 1959 in Zaire und 30 Jahre seit dem Beginn der pandemischen Ausbreitung des Virus in den 1980er Jahren nimmt die Zahl der Erkrankten noch immer zu [1-2]. Weltweit wurden mittlerweile über 60 Millionen Menschen infiziert, 2011 lebten von der WHO geschätzt 33 Millionen mit dem Virus [12]. Die WHO ging 2007 von 2.7 Millionen Neuinfektionen und 2 Millionen mit HIV in Verbindung stehenden Todesfällen aus. Damit ist AIDS die sechsthäufigste Todesursache weltweit [3].

Es leben circa 2 Millionen Kinder unter 15 Jahren mit einer HIV-Infektion. Die meisten von Ihnen wurden peripartal von ihrer Mutter angesteckt [4]. Am stärksten von HIV betroffen sind Länder im subsaharischen Afrika, in denen mehr als zwei Drittel aller Infizierten leben.

#### **1.1.1. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten 2012**

In Deutschland waren Ende 2012 circa 78.000 Menschen von einer HIV-Infektion betroffen. Dies entspricht einer Prävalenz von 0,09% der Gesamtbevölkerung. Die große Mehrheit gehört zu speziellen Risikogruppen: Ungefähr 80% der Infizierten sind Männer. Der häufigste Übertragungsweg der 3400 Neuinfektionen im Jahr 2012 war mit circa 73% der homosexuelle Kontakt unter Männern. Jedoch steigt die Infektionsrate durch heterosexuelle Kontakte an. An dritter Stelle der HIV-Übertragungshäufigkeiten ist mit ungefähr 6% der intravenöse Drogenabusus zu nennen.

Die Häufigkeit von Mutter-zu-Kind Transmission ist in Folge von Präventivmaßnahmen mit unter 1% gering. Insgesamt leben weniger als 200 HIV-positive Kinder in Deutschland.

Seit Beginn der Epidemie wurden insgesamt circa 94.000 Menschen mit HIV infiziert, von denen 27.000 verstarben.

Epidemiologische Kurzinformationen des Robert-Koch-Instituts (Stand: Ende 2012) befinden sich im Anhang [5].

### 1.1.2. HIV/AIDS in Südafrika

Südafrika ist weltweit das Land mit den meisten HIV-Infizierten. Hier lebten 2012 circa 6 Millionen Menschen mit dem Virus, was einer Prävalenz von 18% der über 15- Jährigen entspricht. Heterosexueller Kontakt spielt bei der Verbreitung die größte Rolle, gefolgt von Mutter-zu-Kind Transmissionen. Jährlich sind über 400.000 Neuinfektionen zu vermelden, davon fast 60.000 bei Kindern. Mehr als zwei Millionen Kinder sind durch AIDS bereits zu Waisen geworden [2, 4, 6].

Es ergeben sich auch viele ökonomische und soziale Probleme aus der HIV-Epidemie, da HIV primär den sexuell aktiven, jüngeren Teil der Bevölkerung trifft. Dieser ist eigentlich für die wirtschaftliche Entwicklung und Produktivität einer Gesellschaft verantwortlich, welche in der Folge stark einbricht. Sekundär wird das Virus an die Nachkommen weitergegeben, die die Zukunft des Landes sichern sollten.

Es ist ein deutlicher Prävalenzunterschied in verschiedenen Regionen zu erkennen. In KwaZulu-Natal sind über 15 % der Bevölkerung HIV-positiv, in Western Cape dagegen sind es zwischen 2 und 3 %.

Die Anzahl der HIV-Infizierten, die unter antiviraler Behandlung sind, lag 2012 bei den über 15-Jährigen bei knapp 2 Millionen, bei Kindern bei 105.000 [6,104].

Unter Präsident Thabo Mbeki und dessen Gesundheitsminister Tshabalala-Msimang wurde HIV von Seiten der Politik falsch bewertet und wenig in Richtung Aufklärung, Prävention und Behandlung unternommen. Der jetzige Präsident Jakob Zuma scheint jedoch mit der Linie seiner Vorgänger zu brechen: In einer Rede zum Welt-Aids-Tag 2009 erklärte er unter anderem, alle Südafrikaner sollten ihren HIV-Status kennen, sie sollten über ihr individuelles Krankheitsrisiko und Therapieoptionen informiert sein und das Stigma rund um HIV und AIDS solle gebrochen werden. 2013 wurde in Südafrika eine neue 3-in-1 Tablette auf den Markt gebracht, wodurch die Kosten für eine antiretrovirale Therapie drastisch sanken, und so eine antiretrovirale Therapie für mehr Patienten ermöglicht wurde.



## 1.2. HI-Virus und Infektionsverlauf

Das AIDS verursachende HI-Virus, das zur Familie der Retroviren gehört, wurde im Jahre 1983 von einer französischen Forschergruppe um Luc Montagnier erstmals beschrieben [11]. Es wird zwischen zwei verschiedenen Typen der lymphotropen Lentiviren unterschieden.

Während HIV-1 für die weltweite Pandemie verantwortlich ist, kommt HIV-2 hauptsächlich in Westafrika vor [13-14]. Die verschiedenen Viruslinien sind von Menschenaffen, genauer Schimpansen (HIV-1), beziehungsweise grünen Meerkatzen (HIV-2), auf den Menschen übergegangen [15]. Als Übertragungsweg zwischen den Arten wird der Verzehr von Affen diskutiert, der genaue Vorgang der Übertragung ist jedoch unklar.

Die HI-Virus-Population ist inter-, aber auch intraindividuell sehr heterogen, da es bei der Vermehrung des viralen Erbguts häufig zu Punktmutationen kommt.

Die Viren infizieren vorwiegend T-Zellen, Makrophagen und andere Zellen des Körpers, die den CD4-Rezeptor an ihrer Oberfläche exprimieren [16-17].

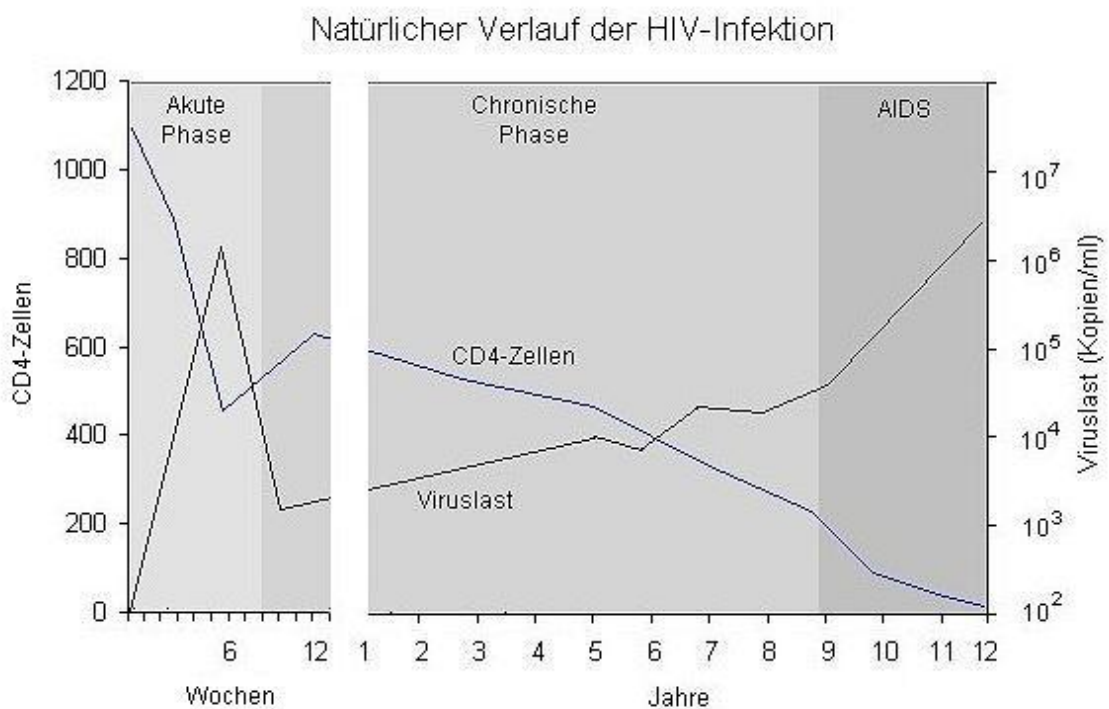
Die Übertragung erfolgt parenteral vor allem über Sexualkontakt, daneben durch Bluttransfusion, kontaminierte Nadeln bei intravenösem Drogengebrauch, peripartal, seltener intrauterin oder postpartal beim Stillen durch Mikrotraumen. Der Infektionsverlauf wird in Stadien eingeteilt. Im Folgenden wird ein typischer Krankheitsverlauf skizziert:

Die Primärinfektion verläuft oft subklinisch. Es können jedoch auch grippeartige Symptome, ein Exanthem und eine Lymphadenopathie auftreten, die nach ein bis zwei Wochen wieder abklingen. Zu diesem Zeitpunkt findet man im Blut des Patienten eine hohe Viruslast (bis >1 Mio. Kopien/ml). Die Zahl der CD4+ Lymphozyten nimmt stark ab. Unbehandelt folgt der Primärinfektion eine Phase der Latenz, die in der Regel einige Jahre dauert. Während dieser Zeit pendelt sich die Viruslast auf ein bestimmtes, interindividuell unterschiedliches, niedrigeres Niveau ein. Die CD4+ Zellzahl nimmt vorübergehend zu. In den folgenden Jahren kommt es mit individuell unterschiedlicher Dynamik zu einem Anstieg der Viruslast, die Zahl der CD4+ Lymphozyten nimmt ab. Die Höhe der

Viruslast in der Latenzphase ist ein guter prognostischer Marker für den weiteren Verlauf der HIV-Infektion.

Ohne medikamentöse Behandlung wird das Immunsystem nach und nach zerstört, da die durchschnittliche Lebensdauer der Lymphozyten abnimmt. Um diesen Verlust zu kompensieren, wird die Neusyntheserate der Lymphozyten maximal erhöht. Dennoch kommt es schließlich zu einem Nettoverlust an Lymphozyten. Die Folgen sind verminderte Leistungsfähigkeit, ungewollte Gewichtsabnahme, Fieberschübe und Diarrhöen, oft ohne nachweisbare darmpathogene Erreger. Im Durchschnitt nach acht bis zehn Jahren kommt es zu ersten opportunistischen Erkrankungen und endogene Reinfektionen durch Erreger, welche häufig ubiquitär vorkommen und für das intakte Immunsystem keine Gefahr darstellen. Das Auftreten bestimmter definierter Infektionen oder bösartiger Neoplasien wird als AIDS (acquired immuno deficiency syndrome) bezeichnet. Ohne Therapie kommen fast alle Infizierten nach variablen Zeiträumen in das AIDS-Stadium. Die HIV-Infektion endet letal.

Eine mögliche Laborverlaufskurve bei einer HIV-Infektion wird in der folgenden Abbildung dargestellt.



**Abb.1:** Mögliche Laborverlaufskurve der HIV-Infektion [18].

Der Krankheitsverlauf bei vertikaler Transmission unterscheidet sich von dem bei horizontaler Infektion. Unbehandelte HIV-infizierte Kinder entwickeln schneller AIDS als Jugendliche oder Erwachsene, auch wenn sich die Zahl der CD4+ Zellen im Normbereich befindet [22-23]. Ohne jegliche Maßnahmen zur Vermeidung der Mutter-Kind-Transmission von HIV werden bis zu 40% der Nachkommen infiziert. Eine starke mütterliche Virämie ist ein Risikofaktor für die Infektion des Kindes [22]. Bei Müttern unter Behandlung ist das Risiko einer Mutter-Kind-Transmission gering [20, 24-25]. Grundvoraussetzung zur Vermeidung einer Mutter-zu-Kind Übertragung ist das Wissen um eine HIV-Infektion. In Deutschland wird allen Schwangeren deshalb ein HIV-Test angeboten.

Die HIV-Infektion bei Kindern lässt sich in zwei Verlaufsformen unterteilen: Circa 25% der Kinder zeigen einen raschen Krankheitsprogress innerhalb des ersten Lebensjahres mit hochgradiger Immundefizienz und einem letalen Verlauf meist innerhalb von vier Jahren. Ein großer Teil der vertikal infizierten Kinder zeigt einen oligosymptomatischen Infektionsverlauf und entwickelt erst im Schulalter Erkrankungen der Kategorie C nach CDC (siehe unten) [27].

Risikofaktoren für einen rapiden Infektionsprogress sind eine hohe Viruslast und eine niedrige Zahl an CD4+ T-Lymphozyten [7].

Die Infektion mit HIV wird in verschiedene Stadien eingeteilt. Die am weitesten verbreitete Klassifikation wurde vom Center for Disease Control and Prevention (CDC) 1993 veröffentlicht. Die HIV-Infektion wird einerseits nach dem Vorliegen klinischer Symptome in die Stadien A-C, sowie je nach Zahl der CD4-Zellen in die Gruppen 1-3 eingeteilt.

Die CDC-.Klassifikation der HIV-Infektion befindet sich im Anhang.

## **1.3. Monitoring bei HIV-Infektion**

### **1.3.1. HI-Viruslast**

Die Bestimmung der HI-Viruslast im Blut ist ein bedeutender Parameter zur Beurteilung des Infektionsverlaufs. Ohne antivirale Therapie kann das HI-Virus ungehindert replizieren.

Hohe HIV-RNA Blutspiegel korrelieren mit der Progression der Erkrankung und der Mortalität [27, 57]. Insbesondere für eine Beurteilung des Ansprechens auf eine antivirale Therapie ist die Bestimmung der Viruslast der wichtigste Indikator. Das Ziel einer antiviralen Behandlung ist es, die Virusreplikation zu hemmen und die Viruslast dauerhaft unter die Nachweisgrenze zu supprimieren.

### **1.3.2. CD4+-Zahl**

Die CD4+-Lymphozyten sind die wichtigste Zielzellen einer HIV-Infektion. Des Weiteren ist die CD4+ Zellzahl ein Marker für die Funktionstüchtigkeit des Immunsystems.

Führt man ein immunologisches Monitoring bei Kindern durch, muss das Alter als Einflussgröße auf die Interpretation der CD4-Zellzahlen berücksichtigt werden. Die absoluten CD4+ Zellzahlen und ihr Prozentsatz an allen Lymphozyten variiert bei Kindern stärker als bei Erwachsenen [58-59]. Da der Prozentsatz jedoch geringeren Schwankungen unterliegt, wird dieser häufig bei Kindern verwendet [60].

### **1.3.3. Resistenztestung**

Angriffspunkte der antiviralen Medikamente sind verschiedene Enzyme im Replikationszyklus des HI-Virus. Die Reverse Transkriptase ist ein Enzym mit hoher Fehlerrate. Aufgrund der fehlenden Korrekturfunktion liegt die Fehlerrate bei etwa  $10^3$  bis  $10^4$ . Dies kommt in geringerem Ausmaß auch bei anderen

viralen Enzymen wie der Protease oder der Integrase vor. Bei Anwesenheit zu geringer Wirkspiegel von virustatischen Medikamenten kommt es aufgrund dieser hohen Fehlerrate und aus Gründen des Selektionsdrucks rasch zu einer Mutation hin zu resistenten Viruskopien und damit zu Therapieversagen. Aussagen über die Wirksamkeit von Medikamenten lassen sich durch eine HIV-Resistenzbestimmung treffen [61]. Ist eine Resistenztestung ein fester Bestandteil des Monitoring, kann ein virologisches Versagen schon bei einem geringen Anstieg der Viruslast erkannt werden, und so die Therapie optimiert und angepasst werden [62].

#### **1.3.4. Therapeutisches Drug Monitoring**

Als Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) bezeichnet man die Messung der systemischen Wirkkonzentration eines Arzneistoffes und eine auf diese Konzentrationsmessung beruhende Dosisanpassung einer Medikation.

Neben der Bestimmung der Viruslast, der CD4-Zellzahl und der Resistenztestung hat sich das TDM in der therapiebegleitenden Diagnostik der HIV-Infektion in bestimmten klinischen Situationen etabliert [63, 64].

Bei der Therapie von HIV Patienten spielen neben empirisch belegter Wirksamkeit der Medikamente eine Menge anderer Faktoren eine Rolle. Ein wesentlicher Aspekt ist die Therapieadhärenz, also die Einhaltung der gemeinsam von Patient und Arzt gesetzten Therapieziele im Rahmen des Behandlungsprozesses [65].

Die Therapieadhärenz bei einer HAART hat großen Einfluss auf einen dauerhaften Therapieerfolg [66-67]. Mangelnde Therapieadhärenz führt zu virologischem Versagen. Die Adhärenz nimmt mit der notwendigen Häufigkeit der Medikamenteneinnahme ab. Die Hochaktive antivirale Therapie, die aus einer Kombination aus verschiedenen Präparaten besteht, stellt somit große Ansprüche an das Durchhaltevermögen der Patienten, die oft klinisch gesund sind. Ein wertvolles Instrument, die Adhärenz zu überprüfen und dadurch gegebenenfalls zu verbessern, ist das Therapeutische Drug Monitoring [68].

Des Weiteren lassen sich durch das TDM individuelle pharmakokinetische und pharmakogenetische Differenzen überprüfen: Jeder Mensch hat eine individuell unterschiedliche, genetisch festgelegte Enzymausstattung und –aktivität, wodurch Medikamente interindividuell unterschiedlich schnell verstoffwechselt werden. So wird zwischen so genannten „Fast-Metabolizern“, die Stoffe rasch in ihre aktive Form überführen oder aber Wirkstoffe rasch in ihr Abbauprodukt umwandeln, und „Poor-Metabolizern“, bei denen beispielsweise ein Wirkstoff lange aktiv im Körper verbleibt, unterschieden.

### Voraussetzungen für TDM

Das TDM ist nicht bei allen Medikamentenklassen sinnvoll. Folgende Voraussetzungen sollten optimaler Weise erfüllt sein: Für die kontrollierte Substanz muss durch verfügbare pharmakokinetische Daten ein therapeutischer Bereich definiert werden können, in dem sich die Wirkstoffkonzentration befinden soll.

Für den Serumspiegel des Pharmakons sollen eine große interindividuelle Schwankung und eine niedrige intraindividuelle Variabilität bestehen.

Des Weiteren ist eine Korrelation zwischen der Serumkonzentration und der Wirkung sowie der Toxizität der Substanz erforderlich.

Um das TDM allgemein zugänglich zu machen, bedarf es aus ökonomischen und logistischen Gründen außerdem eines schnellen und preiswerten Verfahrens, um die Serumkonzentration zu bestimmen.

Bei der Interpretation eines Serumspiegels darf jedoch nicht der absolute Wert allein beurteilt werden, sondern es bedarf immer einer Betrachtung der Gesamtsituation des Infektionsverlaufs, der Komedikation, der vermuteten Therapieadhärenz des Patienten und der Resistenzlage des Virus.

### Talspiegel

Routinemäßig werden beim TDM Talspiegel gemessen. Um einen Talspiegel zu bestimmen, findet die Blutentnahme unmittelbar vor einer Medikamenteneinnahme statt, sodass der Abstand zur letzten eingenommenen

Dosis maximal groß ist. Ein adäquater Serumspiegel zu diesem Zeitpunkt weist auf eine mutmaßlich den ganzen Tag wirksame Konzentration hin.

Davon unterschieden werden Zufallsspiegel, welche unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme zu einem beliebigen Zeitpunkt gemessen werden. Die Aussagekraft von Zufallsspiegeln ist beschränkt.

### Therapeutischer Bereich

Antivirale Medikamente erreichen erst ab einer gewissen Konzentration ihren virostatistischen Effekt. Ist dagegen die Konzentration zu hoch, steigt das Risiko für unerwünschten Wirkungen und Toxizität, der virostatistische Effekt wird dabei nicht verstärkt. Als therapeutischer Bereich gilt der Konzentrationsbereich zwischen der mittleren therapeutischen Konzentration und der unteren toxischen Konzentrationen eines Arzneimittels.

### Steady State- Konzentration

Bei einmaliger Einnahme eines Medikamentes steigt der Serumspiegel des Wirkstoffes erst an, erreicht dann ein gewisses Niveau und sinkt, abhängig von Halbwertszeit bzw. Eliminationsgeschwindigkeit wieder ab. Bei regelmäßiger Medikamenteneinnahme befindet sich immer noch ein Rest Wirkstoff im Organismus. Dadurch entsteht ein Kumulationseffekt und der Serumspiegel steigt auf höhere Werte an. Nach einer gewissen Zeit, je nach Abbaugeschwindigkeit, pendelt sich die Wirkstoffkonzentration auf einen bestimmten Wirkstoffspiegel ein. Dieser Spiegel wird als Steady State-Konzentration bezeichnet.

#### **1.4. Antiretrovirale Therapie**

Ziel der antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion ist es, die Virusreplikation zu hemmen und damit die Viruslast im Plasma zu senken. Damit kommt es bei den meisten Patienten zu einem Wiederanstieg der CD4+ Zellzahl. Dadurch treten seltener opportunistische Infektionen auf und eine Krankheitsprogression kann verhindert werden [29-30]. Die Prognose HIV-infizierter Patienten hat sich hierdurch deutlich verbessert [31-32].

Zwischen der Entdeckung des HI-Virus 1983 und dem Jahr 1987 beschränkte sich die Behandlung von HIV-positiven Patienten allein auf die Therapie AIDS-assoziiierter Infektionen. Erst danach wurde eine Bekämpfung des Virus mit Einführung des Nukleosidanalogon Azidothymidin (AZT) möglich. Weitere Wirkstoffe dieser Medikamentenklasse folgten in den nächsten Jahren. Sie werden als falsche Substrate der Reversen Transkriptase in die provirale DNA eingebaut und führen so zum Kettenabbruch.

Ohne Suppression der Virusreplikation werden pro Tag circa  $10^7$  neue Viruskopien gebildet. Die Reverse Transkriptase arbeitet dabei sehr unpräzise, die Fehlerrate liegt bei etwa 1 zu  $10^3$  bis  $10^4$ . Nach falschem Baseneinbau in die DNA entstehen unter dem Selektionsdruck antiviraler Wirkstoffe häufig und rasch resistente Viruskopien. Bei Monotherapie mit AZT kommt es schon innerhalb weniger Monate zur Resistenzentwicklung. Trotz aller Fortschritte in der Behandlung ergibt sich, um Resistenzentwicklungen bis hin zu multiresistenten Viren entgegen zu wirken, die Notwendigkeit, andere Wirkstoffe und Medikamentenkombinationen zur Therapie der HIV-Infektion einzusetzen.

Der Replikationszyklus des HI-Virus bietet verschiedene Angriffspunkte für die Therapie. Zugelassen sind CCR5-Korezeptor-Inhibitoren, Fusionsinhibitoren, Reverse Transkriptase-inhibitoren, Proteaseinhibitoren und Integraseinhibitoren. Weitere Wirkstoffgruppen wie Maturationsinhibitoren werden erforscht. (Siehe hierzu 1.4.3)

Heute wird eine Kombinationstherapie aus drei oder mehr antiviralen Substanzen als HAART (Hochaktive antivirale Therapie) eingesetzt [93].



### 1.4.1. Antiretrovirale Therapie bei Kindern

Eine besondere Herausforderung stellt die Behandlung HIV-infizierter Kinder dar. Allgemein haben Kinder mit einer HIV-Infektion durch die Unreife ihres Immunsystems eine Tendenz zu einer höheren Viruslast. Um der Krankheitsprogression entgegen zu wirken, wäre ein möglichst früher Behandlungsbeginn anzustreben [40]. Dem gegenüber stehen die Problematik der Notwendigkeit einer kontinuierlichen Therapie, Adhärenzprobleme, die Langzeittoxizität der Medikamente, das Risiko einer Resistenzentwicklung und die begrenzte Verfügbarkeit potenter antiviraler Wirkstoffe.

Kinder benötigen aufgrund ihres kleineren Körpers und damit eines kleineren Verteilungsvolumens eine individuelle Dosierung, welche permanent dem Gedeihen angepasst werden muss, wobei sowohl Körpergröße als auch Gewicht in die Kalkulation einbezogen werden müssen. Dies geschieht, indem, man die Körperoberfläche (nach Mosteller) berechnet [41]:

$$KOF[m^2] = \sqrt{\frac{\text{Gewicht}[kg] \cdot \text{Größe}[cm]}{3600}}$$

Es existieren derzeit keine Präparate, die eine für die individuelle Substanz benötigte exakte Dosierung ermöglichen. Einige antivirale Medikamente, wie zum Beispiel manche Protease-Inhibitoren, werden normalerweise als Weichkapseln verordnet. Gelegentlich werden diese Kapseln aus pragmatischen Gründen geöffnet und der Inhalt wird nach Augenmaß in die benötigten Dosen eingeteilt.

Des Weiteren bestehen noch keine präzisen Richtlinien, die ein Therapieschema für Kinder vorschlagen und damit die Behandlung erleichtern. Welche Substanzklassen in der First-Line Therapie bei Kindern angewandt werden sollen, ist Gegenstand der kontinuierlichen wissenschaftlichen Diskussion [22, 26, 93-94].

Bei Kindern kommen bevorzugt Substanzen zum Einsatz, die schon mehrere Jahre im Einsatz sind, und für deren Wirksamkeit und Verträglichkeit viele

Daten vorliegen. Ist ein Protease-Inhibitor Teil des Regimes, so wird vorwiegend Lopinavir eingesetzt (Siehe hierzu auch 1.4.3.3) [101].

#### **1.4.2. Antiretrovirale Behandlung in Südafrika**

In Südafrika wird mit mehr als einer Million Patienten das weltgrößte antivirale Behandlungsprogramm durchgeführt. Da hier jedoch HIV auch am weitesten verbreitet ist, ist der generelle Zugang zur Behandlung gering. Dies gilt sowohl für den Behandlungsbeginn, als auch für eine kontinuierliche Therapie und ist ebenso auf mangelnde Adhärenz, wie auf schlechte Medikamentenverfügbarkeit zurückzuführen [37-38].

Eine antivirale Therapie wird in Südafrika ab einer CD4+ Zahl < 350 Zellen/ $\mu$ l, entsprechend den internationalen Standards (2012) begonnen. Die Umsetzung dieser Richtlinie ist jedoch schwierig: Durchschnittlich wird in der Realität erst bei einer CD4+ Zellzahl von circa 124/ $\mu$ l mit einer antiviralen Medikation begonnen [103].

Bei Kindern wird eine ART in Südafrika dann begonnen, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- häufige Krankenhausaufenthalte
- CD4+-Zahl  $\leq$ 20% bei Kindern  $\leq$  18 Monate
- CD4+-Zahl  $\leq$ 15% bei Kindern  $\geq$  18 Monate
- Fürsorgeperson, welche sich um die Medikation kümmert
- bereits 3 Besuche einer HIV-Klinik

Die First-Line Therapie besteht aus zwei Nukleosidalen Reverse Transkriptase Inhibitoren, Stavudine oder Abacavir und Lamivudine, und dazu Efavirenz, ein Nicht-Nukleosidaler Reverse Transkriptase Inhibitor oder Lopinavir, ein Protease Inhibitor, geboostert mit Ritonavir (Vgl. hierzu 1.4.3).

### **1.4.3. Substanzklassen**

In den letzten Jahren wurden verschiedene neue Medikamente mit unterschiedlichen Angriffspunkten im Replikationsszyklus von HIV zugelassen [42]. CCR5-Hemmer, die an einem Corezeptor, den das Virus zum Eindringen in die Zelle benötigt, blockieren, Fusionsinhibitoren, die die Verschmelzung der Virusmembran mit der Zellmembran verhindern und Integrase-Hemmer, die die Einlagerung des viralen Erbguts in die humane DNA verhindern, seien hier genannt.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die derzeit in Deutschland zugelassenen antiretroviralen Medikamente (Stand Juli 2015).

Medikamentenklasse	Medikamentenname
Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren	Emtricitabin (FTC)
	Azidothymidin (AZT)
	Stavudin (D4T)
	Didanosin (DDI)
	Lamivudin (3TC)
	Tenofovir (TDF)
	Abacavir (ABC)
Nicht Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren	Efavirenz (EFV)
	Etravirin (ETV)
	Rilpirivin (RPV)
	Nevirapin (NVP)
Protease-Inhibitoren	Darunavir (DRV)
	Saquinavir (SQV)
	Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV-booster)
	Atazanavir (ATV)
	Fosamprenavir (FPV)
	Tipranavir (TPV)/r
Entry-Inhibitoren	Enfuvirtide (T-20)
	Maraviroc (MVC)
Integrase-Inhibitoren	Raltegravir (RAL)
	Dolutegravir (DTG)
	Elvitegravir (EVG)

**Tab. 1:** Liste der in Deutschland zugelassenen antiretroviralen Medikamente

In Südafrika sind bislang ausschließlich die klassischen drei Substanzklassen (NRTIs, NNRTIs und PIs) verfügbar, welche im Folgenden näher charakterisiert werden.

#### **1.4.3.1. Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NRTIs)**

NRTIs stellen die am weitesten verbreitete Substanzklasse in der antiviralen Therapie dar.

Die NRTIs zeichnen sich durch eine zuverlässige intestinale Resorption, relativ gute Verträglichkeit und eine geringe Nebenwirkungsrate aus. Die meisten Therapieschemata enthalten trotz der Einführung neuer Medikamentenklassen und Präparate häufig zwei NRTIs [43].

Der Serumspiegel der NRTIs korreliert im Gegensatz zu dem der PIs (siehe 1.4.3.3) nur unzureichend mit dem virustatischen Effekt. NRTIs sind sog. Pro-Drugs. Sie werden intrazellulär zunächst zu Triphosphat-Metaboliten phosphoryliert und damit in ihre aktive Form übergeführt. Sie gleichen den normalen Triphosphaten der Wirtszelle und konkurrieren mit ihnen als Metabolite der reversen Transkriptase. Werden die falschen Nukleotidanaloga in die virale DNA eingebaut, kommt es zum Kettenabbruch. Es kommt folglich auf die intrazelluläre Konzentration und nicht auf die Serumkonzentration an. Ein Therapeutisches Drug Monitoring ist daher nicht sinnvoll [78].

### **1.4.3.2. Nicht Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren (NNRTIs)**

NNRTIs blockieren die Reverse Transkriptase durch nicht-kompetitive Bindung. Dadurch wird das aktive Zentrum des viralen Enzyms blockiert.

NNRTIs werden intestinal gut und gleichmäßig resorbiert und erreichen eine Bioverfügbarkeit von circa 90%. Vorteile einer auf NNRTIs basierenden Therapie gegenüber einer auf PIs basierenden Therapie sind das geringere Risiko für Fettverteilungsstörung und Dyslipidämie. Die Nachteile sind eine rasche Resistenzentwicklung durch eine Singlemutation, die Kreuzresistenz und eine Lebertoxizität [44, 68, 78].

Wie die PIs werden sie unter Beteiligung des Cytochrom P 450 Systems verstoffwechselt und führen deshalb zu Interaktionen mit anderen Medikamenten. Durch die langen Halbwertszeiten der NNRTIs kann es zu einem länger dauernden Einfluss der Interaktionen auf die Wirkkonzentrationen kommen. Hier besteht die Gefahr, dass unzureichende oder toxische Wirkkonzentrationen vorkommen. Ein Therapeutisches Drug Monitoring ist daher als sinnvoll zu bewerten [79].

### **1.4.3.3. Protease Inhibitoren (PIs)**

Die Wirkung von Vertretern dieser Medikamentenklasse besteht in der Hemmung der viralen Protease. Dieses Enzym spaltet das Gag-Pol-Polypeptid hydrolytisch und führt sie in ihre funktionelle Form über. Durch eine Hemmung des Enzyms können keine neuen infektiösen Viruspartikel heranreifen.

PIs werden unzuverlässig intestinal resorbiert, haben ein sehr hohes Potential für Medikamenten-Interaktionen, werden hepatisch durch CYP 450 metabolisiert und haben eine kurze Serumhalbwertszeit [45,47]. Es besteht sowohl eine große interindividuelle, als auch eine große intraindividuelle Varianz der Serumkonzentrationen. PIs haben ein großes Potential für Medikamenteninteraktionen, was zu starken Schwankungen der Serumkonzentrationen führen kann [75-77].

Besonders für PIs hat sich das TDM als wertvoll erwiesen, denn der Serumspiegel korreliert direkt mit dem virustatischen Effekt [69-71, 85]. Subtherapeutische Wirkstoffspiegel ermöglichen eine fortlaufende Replikation des Virus mit dem Risiko der Selektion resistenter Virusmutanten.

#### **1.4.3.3.1. Unerwünschte Wirkungen von PIs**

Zu hohe Medikamentenkonzentrationen sind mit vermehrter Toxizität verbunden. Typische unerwünschte Wirkungen bei zu hohen PI-Serumspiegeln sind Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden. Neben diesen akuten Unverträglichkeiten spielen bei Kindern durch die erforderliche lebenslange Therapie insbesondere Langzeitnebenwirkungen eine bedeutende Rolle. Bei PIs sind hier vor allem Störungen im Fettstoffwechsel wie erhöhte Triglycerid- und Cholesterinwerte, die zu Lipodystrophie und Dyslipidämie führen, zu nennen. Hiermit geht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko sowie einem metabolischen Syndrom einher [48, 49, 53, 73]. Unter dem Begriff Lipodystrophie-Syndrom versteht man sowohl Veränderungen in der Körperfettverteilung wie Lipohyper- und Lipoatrophie, als auch im Fettstoffwechsel.

Die Prävalenz einer Lipodystrophie bei HIV-positiven Kindern unter einer PI-Therapie beträgt bis zu 50% [92]. Durch eine Lipodystrophie kann aufgrund der Fettverteilungsstörung und der damit möglicherweise einhergehenden Stigmatisierung die Adhärenz negativ beeinflusst werden.

#### **Lopinavir/Ritonavir**

Im Folgenden wird die PI-Koformulation Lopinavir/Ritonavir näher beschrieben, deren Lopinavir-Anteil als Serumkonzentration im Rahmen des TDM in der vorliegenden Arbeit gemessen wurde.

Lopinavir (LPV) wird sowohl intestinal als auch durch hepatische Monooxygenasen (v.a. CYP3A4) rasch oxidativ metabolisiert. Bei alleiniger Gabe von LPV würde aufgrund dieses Metabolismus keine ausreichende Wirkung erreicht. Ritonavir (RTV) ist ein potenter Inhibitor des CYP3A4-

Systems. Durch die Hemmung des Stoffwechselforgangs wird der LPV-Spiegel gesteigert. Diesen Effekt nennt man Boosterung.

LPV wird als Fix-Kombinationspräparat mit RTV verabreicht.

LPV hat eine von Mensch zu Mensch unterschiedliche Bioverfügbarkeit zwischen 5 und 40%. Nach Einnahme über drei bis vier Tage pendelt sich der Spiegel von LPV im Steady-State vor der morgendlichen Dosisaufnahme bei  $5,5 \pm 4 \text{ mg/l}$  ein. Spitzenspiegel liegen bei  $9,6 \pm 4,4 \text{ mg/l}$ .

Aufgrund der relativ guten Verträglichkeit, der guten Unterdrückung der viralen Replikation und der seltenen Resistenzentstehung wird die Koformulation LPV/RTV sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern angewandt.

Die Nebenwirkungen von LPV/RTV bestehen in Diarrhöen, einem erhöhtem Triglyceridspiegel, einem erhöhtem Cholesterinspiegel und einem Anstieg des Leberenzym  $\gamma$ -GT im Blut [28, 54-55, 97].

Die angestrebte Höhe der Serumspiegel, die einen ausreichenden virostatistischen Effekt bewirken, ist Gegenstand kontinuierlicher, wissenschaftlicher Diskussionen [99, 100].

Bei erwachsenen Patienten wird ein Talspiegel  $>1 \text{ mg/l}$ , bzw.  $>4 \text{ mg/l}$  bei therapieerfahrenen Patienten, die also früher bereits eine ART erhalten haben, empfohlen. Man nimmt an, dass bei diesen Patienten aufgrund einer möglichen Resistenzentwicklung geringe Medikamentenspiegel nicht ausreichend wirksam sind. Als obere Grenze wird für Talspiegel ein Wert von über  $6 \text{ mg/l}$  angenommen.

Bei Kindern werden ähnliche Konzentrationen angestrebt: Im Tygerberg Hospital in Stellenbosh/Südafrika werden LPV-Konzentrationen von  $\geq 1 \text{ mg/l}$  im steady state, bei therapieerfahrenen Kindern  $\geq 5 \text{ mg/l}$ , als adäquat angesehen [56].

Wie bei Erwachsenen gilt bei Kindern eine Konzentration von  $6 \text{ mg/l}$  als ein oberer Grenzwert. Konzentrationen über  $10 \text{ mg/l}$  gehen vermehrt mit unerwünschten Wirkungen einher. Im Tygerberg Hospital wird meist nur, falls der Patient Zeichen von Nebenwirkungen oder Symptomen hat, die auf eine hohe LPV-Konzentration hinweisen, die Dosierung angepasst.



## 1.5. Medikamenteninteraktionen

Werden mehrere Medikamente gleichzeitig eingenommen, kann es zu Arzneimittelinteraktionen kommen. Hierbei können Wirkungen von Medikamenten verstärkt, abgeschwächt, verlängert oder verkürzt werden. Je mehr Wirkstoffe interagieren, desto größer ist das Potential für Interferenzen. Dabei spielen verschiedene Mechanismen eine Rolle:

- Funktioneller Synergismus
- Einfluss auf die Resorption
- Wechselwirkung am Rezeptor
- Konkurrenz um die Eiweißbindung
- Veränderte Verstoffwechslung in der Leber
- Konkurrenz um renale Elimination

In der antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion haben vor allem pharmakokinetische Interaktionen eine Bedeutung. Insbesondere PIs, aber auch NNRTIs, werden durch das Cytochrom P450 (CYP) 3A4 in der Leber und in der Darmmukosa metabolisiert [45]. Durch eine Induktion dieses Enzymsystems werden Serumspiegel und Halbwertszeit eines Pharmakons verringert, umgekehrt kann durch eine Inhibition von Cytochrom P450 die Konzentration und die Wirkung eines Pharmakons gesteigert werden. Im Rahmen der HAART macht man sich diese Interaktionen zunutze. RTV als potenter Inhibitor des CYP 3A4 wird als Kombinationspräparat von LPV angewandt. Hierdurch kann sowohl die Dosierung von LPV vermindert werden, als auch die Wirkdauer verlängert werden, wodurch ein größeres Einnahmeintervall möglich wird [84].

Besondere Bedeutung erlangen Medikamenteninteraktion in der HIV-Therapie z.B. bei einer Koinfektion mit Tuberkulose (Tb). Das Tuberkulostatikum Rifampicin ist ein potenter Induktor von metabolischen Enzymen, wie dem CYP3A4, und kann daher zu starken Veränderungen im Metabolismus von anderen Medikamenten wie Protease-Inhibitoren führen [19]. in Südafrika

erhalten HIV-positive Kinder nach Exposition mit einem Tb-Patienten eine Chemoprophylaxe mit Isoniazid oder Rifampicin [21, 39].

Um dem durch Rifampicin beschleunigten Metabolismus von Lopinavir entgegen zu wirken, wird den Patienten zusätzlich RTV gegeben, um so die Serumkonzentration zu erhöhen (Booster) (siehe hierzu auch 1.4).

## **1.6. Erfahrungsbericht**

Als erstes internationales Graduiertenkolleg zwischen Deutschland und einem afrikanischen Land wurde 2008 das IRTG 1522 (international research training group) gegründet. Schwerpunktthema des IRTG sind HIV/AIDS und assoziierte Infektionserkrankungen in Südafrika. Der Fokus der zwölf Arbeitsgruppen, welche sich jeweils aus einem deutschen und einem südafrikanischen Team zusammensetzten, lag auf der Verknüpfung von klinischer Forschung und Grundlagenforschung. Neben der internationalen Zusammenarbeit hatten die Mitglieder des IRTGs die Möglichkeit, an einem Forschungsaustausch im jeweils anderen Land teilzunehmen.

In diesem Rahmen war ich von Februar bis Juli 2009 in Südafrika am Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch, um die Untersuchung für diese Arbeit durchzuführen. Die Datenerhebung fand auf der KID-CRU (Children's Infectious Diseases Clinical Research Unit) statt, eine reine Forschungsstation mit Schwerpunkt HIV und Tuberkulose. Unter anderem werden hier Studien zur Prävention von HIV-Mutter-zu-Kind-Transmission, zur antiretroviralen Therapie von Kindern und zur Tuberkuloseprophylaxe durchgeführt.

Als Teilnehmer an Studien profitieren die Kinder nicht nur in Bezug auf Ihre HIV-Infektion. Sie erhalten bei den Verlaufsuntersuchungen eine Mahlzeit, und den meist armen Eltern oder Erziehungsberechtigten wird etwas Geld ausgezahlt, so dass sie sich die oft lange Fahrt ins Krankenhaus leisten können. Die Therapiekosten werden sowohl für die HIV-Medikamente, als auch für andere nötige Präparate und Nahrungsergänzungsmittel vom Krankenhaus getragen.

Neben der Datenerhebung hatte ich die Möglichkeit, im Rahmen einer Famulatur Einblicke in den südafrikanischen Krankenhausalltag auf pädiatrischen Stationen zu erlangen, welcher sich deutlich von dem deutschen unterscheidet. Viele Patienten befanden sich in schlechtem Allgemein- und Ernährungszustand und litten an Erkrankungen, welche in Deutschland selten sind, wie Tuberkulose oder auch Pertussis. Die Möglichkeit, medizinische Einrichtungen zu erreichen, war für die Patienten oft begrenzt. Hindernisse

waren lange Anfahrtswege oder auch mangelnde finanzielle Möglichkeiten. Beim Tygerberg Hospital handelt es sich um ein staatliches Krankenhaus, in dem Patienten auch ohne Krankenversicherung behandelt werden. Die Ausstattung war aufgrund der finanziellen Situation wegen mangelhafter staatlicher Förderung, in vielen Bereichen schlecht. Hierunter litt auch die Hygiene. Teilweise gab es auf den Stationen weder Handschuhe oder Desinfektionsmittel. Aufgrund der Kosten für apparative Diagnostik wurde sehr viel Wert auf die klinische Untersuchung gelegt.

Zur antiretroviralen Behandlung stand nur eine begrenzte Auswahl an Wirkstoffen zur Verfügung. Die First-Line-Therapie bestand aus den NRTIs Zidovudin und Lamivudin, sowie dem PI LPV/RTV. Des Weiteren standen EFV und ABC zur Verfügung. TDM wurde nicht routinemäßig eingesetzt, sondern nur sehr begrenzt innerhalb von Studien. Auf der KID-CRU, der Station im Tygerberg Hospital, wo die Daten für die vorliegende Arbeit erhoben wurden, wurde bei 32 von 377 Kindern, welche dort innerhalb von Studien betreut wurden, im Zeitraum vom 3.7.2007 bis 12.6.2009 ein TDM durchgeführt. Auch Bestimmungen der Viruslast fanden nicht regelmäßig statt.

## 2. Fragestellung

An der UCT (University of Capetown) befindet sich das einzige Labor ganz Afrikas, in dem Lopinavir-Serumspiegel bestimmt werden. Die Kosten und der logistische Aufwand für ein LPV-TDM sind jedoch enorm.

Ziel dieser Arbeit war es daher, den Einfluss des Therapeutischen Drug Monitoring von Lopinavir bei HIV-positiven Kindern auf das klinische Management zu analysieren und Schlussfolgerungen für die weitergehende Anwendung wie eine routinemäßige Einführung des TDM zu ziehen.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Wie setzte sich das Patientenkollektiv zusammen?
- Handelte es sich um Talspiegel oder um zu einem zufälligen Zeitpunkt gemessene Spiegel?
- Worin bestand der klinische Anlass bzw. die Indikation das TDM durchzuführen?
- Wie hoch waren die LPV-Serumspiegel?
- Welche Komedikation erhielten die Patienten? Welches Interaktionspotential hatte eine evtl. Komedikation bezüglich der antiretroviralen Medikation?

Darüber hinaus sollten die einzelnen Patienten vor ihrem individuellen Behandlungshintergrund dargestellt werden. Hierbei sollten insbesondere folgende Aspekte herausgearbeitet werden:

- Wie ist die Therapieadhärenz zu beurteilen?
- Wann wurde eine intensivierete Adhärenzberatung durchgeführt?
- Welche Probleme bestanden bei der Applikation der Medikamente?
- Bei welchen Patienten wurden Dosisanpassungen durchgeführt?
- Welche LPV-Konzentrationsbestimmungen wurden wiederholt?
- Welche Daten waren zur CD4-Zellzahl und zur Viruslast vorhanden?
- Welche Korrelation bestand zwischen der LPV-Dosierung und den LPV-Serumspiegeln?

### **3. Patienten und Methodik**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

Es wurden alle Kinder, bei welchen im Zeitraum vom 03.07.2007 bis zum 12.06.2009 eine Lopinavir-Serumspiegelbestimmung durchgeführt wurde, in die vorliegende Untersuchung eingeschlossen.

#### **3.2. Datenerhebung**

Alle Daten wurden aus den Patientenakten erhoben.

Folgende Daten wurden erhoben:

- Alter und Geschlecht der Patienten
- Krankenvorgeschichte
- Laufendes HAART-Regime
- Vorheriges HAART-Regime
- Indikation für das Lopinavir-TDM
- Datum und Zeit des LPV-TDM
- Datum und Zeit der letzten Mahlzeit
- Datum und Zeit der letzten drei LPV-Dosen
- Derzeitige LPV-Dosis
- Körperoberfläche (BSA= Body surface area; Berechnung:  $\sqrt{\text{Gewicht in kg} \times \text{Größe in cm}}/3600$ )
- Ergebnis des LPV-TDM
- Klinische Entscheidung, welche aus dem TDM resultierte
- Kontrollierte Medikamenteneinnahme (Kalkulierte Adhärenz) der letzten sechs Monate
- Gleichzeitige Medikation, inklusive pflanzlicher Präparate
- CD4-Zahl und Viruslast der letzten sechs Monate

Die Vorlage für den Datenerhebungsbogen befindet sich im Anhang.

### 3.2.1. Lopinavir (LPV)-Serumspiegel-Bestimmung

Es wurden sowohl LPV-Talspiegel, als auch zu einem zufälligen Zeitpunkt gemessene Spiegel bestimmt.

Die Serumspiegelbestimmung wurde an der pharmakologischen Abteilung der Universität von Kapstadt am Groote Schuur Krankenhaus in Kapstadt durchgeführt.

Hierfür wurde eine Flüssigkeitschromatographie mit Tandemmassenspektrometrie-Kopplung (LC-MSMS) mit geringer Veränderung nach Dickinson et al. (2005) verwendet [86]. 50 µl jeder Probe wurden mit 200 µl eines Reagenz zur Proteinausfällung (80% Methanol, 20% 0,2 M. Zinksulfat) versetzt, welches Reserpin als internen Standard enthielt. Die Proben wurden verwirbelt, umfassend mit Ultraschall behandelt und bei Raumtemperatur für fünf Minuten bei 13.000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. 2 ml der Probe wurden in eine 50 x 2,00 mm Mikron Phenomenex® Gemini C18 Säule injiziert. Die Auswaschung wurde mit einem Gradienten von 10% Methanol zu 90% Methanol und 10mM Ammoniumacetat in Eisessig durchgeführt. Das LC-MSMS System bestand aus einem API 4000 tripel Quadrupol-Massenphotospektrometer von Applied Biosystems, Deutschland. Dieses wurde an ein HPLC (high performance liquid chromatography) -Gerät von Agilent, Deutschland angeschlossen. Die untere Nachweisgrenze dieser Methode (LLQ [lower limit of quantification] beträgt 0,1 mg/l, das ULQ (upper limit of quantification) beträgt 20 mg/l.

## **4. Ergebnisse**

LPV-Talspiegel und zu einem zufälligen Zeitpunkt bestimmte Spiegel wurden getrennt ausgewertet. Unter den folgenden Punkten 4.1-4.11 werden ausschließlich die Talspiegel beschrieben, Zufallsspiegel werden separat unter 4.12 beschrieben.

### **4.1. Patientenkollektiv**

Es wurden 36 LPV-Serumspiegelmessungen bei 26 Patienten durchgeführt.

#### Altersverteilung

Der jüngste Patient war fünf Monate und 16 Tage alt, der älteste drei Jahre, ein Monat und ein Tag.

Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Lopinavirspiegelmessung ein Jahr und sieben Monate, im Mittel 1,66 Jahre (SD 0,61 Jahre) und der Median betrug 1,69 Jahre.

Die 25. Perzentile lag bei 1,07 Jahren und die 75. Perzentile bei 2,12 Jahren.

Die Altersverteilung in diesem Patientenkollektiv war normalverteilt, daher sind der Mittelwert und die Standardabweichung valide Beschreibungen des kollektiven Patientenalters.

#### Geschlechterverteilung

12 der Patienten (46%) waren weiblich und 14 männlich (54%).

#### Antivirale Medikation der Patienten

Alle Patienten erhielten eine antivirale Kombinationstherapie (HAART).

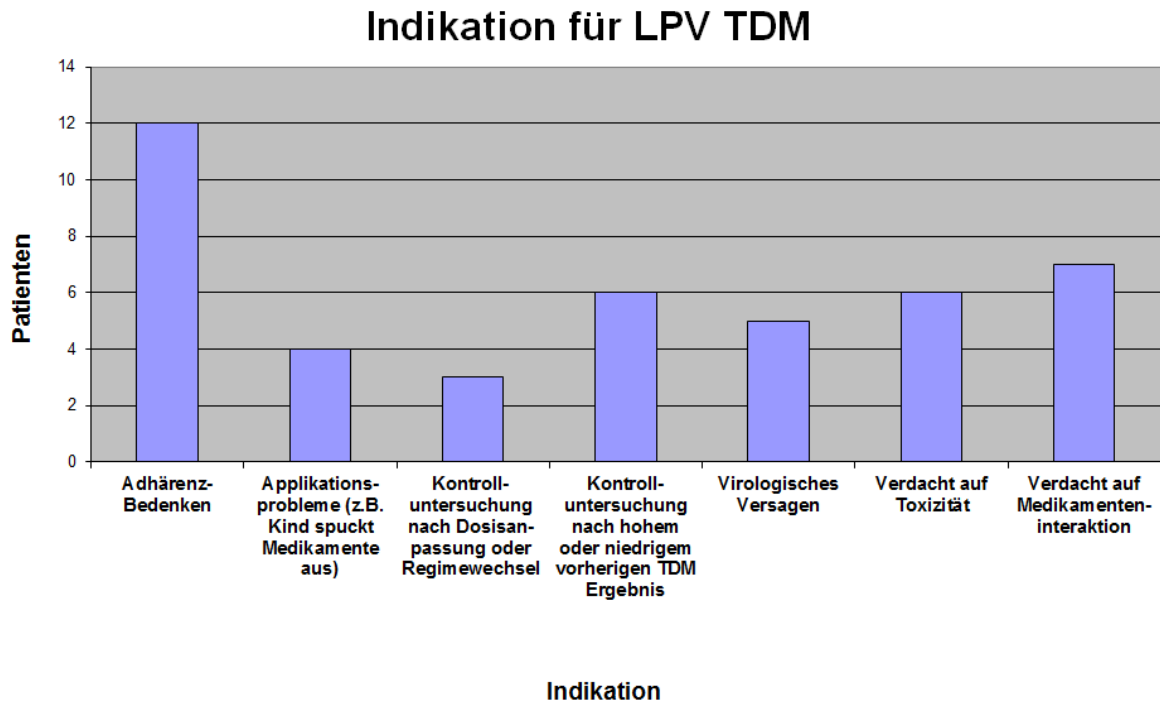
Die Therapie bestand aus den NRTIs Zidovudin und Lamivudin, des Weiteren erhielten 24 Patienten LPV/RTV als Kombinationspräparat als Sirup und zwei Patienten in Tablettenform. Ein Patient erhielt zusätzlich Abacavir.

Neun Patienten erhielten zusätzlich RTV, um einen gesteigerten Booster-Effekt zu erzielen, da von ihnen eine Komedikation mit Rifampicin zur Chemoprophylaxe nach Tb-Kontakt eingenommen wurde (Siehe hierzu 1.4),



## 4.2. Indikation für das Therapeutische Drug Monitoring von LPV

Die Indikationen für das LPV-TDM sind in Abbildung 2 zusammengefasst.



**Abb. 2:** Indikationen für das LPV-TDM. Keine Angaben oder Mehrfachnennungen kamen vor (n= 43).

### 4.3. LPV-Spiegel

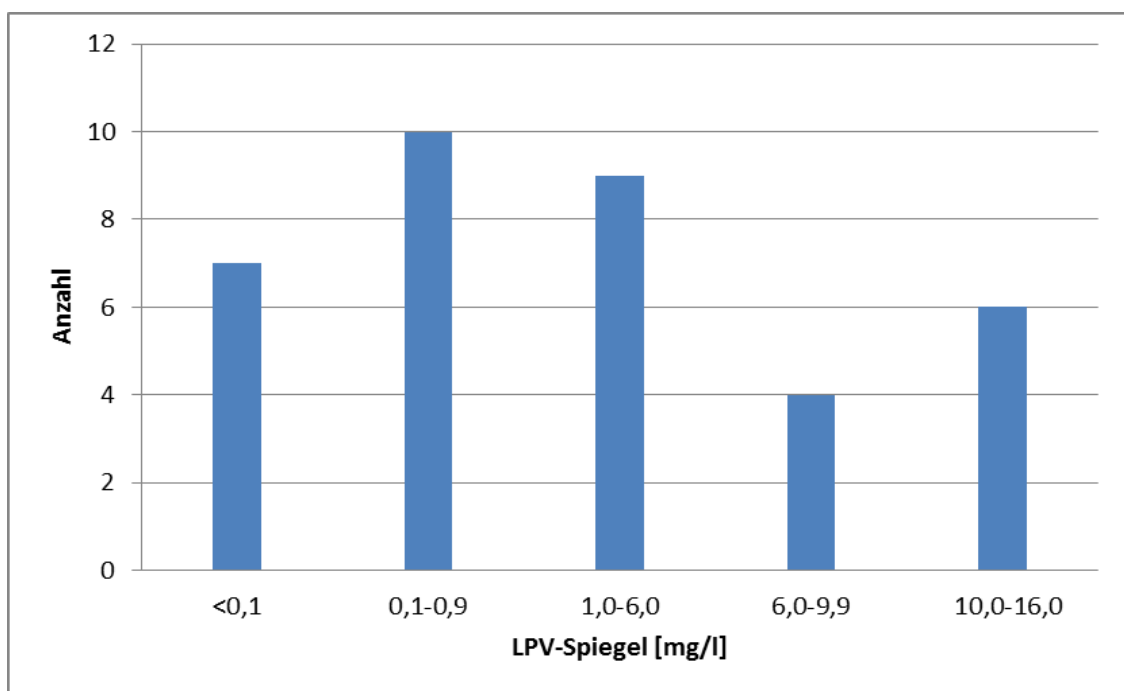
Insgesamt wurden 36 Talspiegel gemessen.

Der Wertebereich reichte von <0,1 mg/l bis 16 mg/l.

Der Mittelwert lag bei  $3.86 \pm 5.13$  mg/l.

Der Median lag bei 1.2 mg/l.

Die einzelnen Werte sind in der folgenden Abbildung zusammengefasst:



**Abb. 3:** Verteilung der LPV-Spiegel, n=36

#### 4.4. Einzelergebnisse

Eine Übersicht über die einzelnen Patienten findet sich in der folgenden Tabelle.

Patientennummer	Alter [Jahr. Monat]	LPV-Spiegel [mg/l]	Besonderheit	Dosis/BSA* [mg/m <sup>2</sup> /d]	CD4 [μl]	CD4 [%]	Viruslast [Kopien/ml]	Zeit zwischen letzter LPV-Dosis und TDM [h,min]	Kalkulierte Adhärenz [%]
Pat.Nr.1	01.11	9,80		522	710	28,1	Nicht durchgeführt (n.d.)	11,35	103
Pat.Nr.1	01.09	15,10	Dosisreduktion + Wiederholung (WH) des TDM	610	560	n.d.	n.d.	12	104
Pat.Nr.2	02.05	<0,1	Adhärenzberatung +RTV Zusatzdosis	564	847	26,2	<50	13,2	143
Pat.Nr.2	01.08	0,10	TB-Prophylaxe abgesetzt+ RTV Zusatzdosis	496	1021	n.d.	n.d.	13	131
Pat.Nr.3	01.09	8,80		542	1141	34,4	1.800	12,45	115
Pat.Nr.4	01.10	0,80	Adhärenzberatung + WH. des TDM	532	1349	26,8	n.d.	13,5	127
Pat.Nr.4	01.12	3,10		532	1226	44,0	n.d.	13,5	117
Pat.Nr.5	02.03	0,68	Dosissteigerung + WH. des TDM +RTV Zusatzdosis	604	1338	19,9	n.d.	13,45	110
Pat.Nr.5	02.03	13,10	RTV Zusatzdosis	710	1561	31,4	n.d.	14,15	118

\*BSA: Körperoberfläche (BSA= Body surface area)

**Tab. 2:** HIV-assoziierte Laborparameter und Ergebnisse des TDM im untersuchten Patientenkollektiv I

Patienten- nummer	Alter [Jahr. Monat]	LPV- Spiegel [mg/l]	Besonderheit	Dosis/ BSA* [mg/m <sup>2</sup> /d]	CD4 [ $\mu$ l]	CD4 [%]	Viruslast [Kopien/ml ]	Zeit zwischen letzter LPV- Dosis und TDM [h,min]	Kalkulierte Adhärenz [%]
Pat.Nr.6	02.04	0,10	Adhärenzberatung	586	1682	45,1	n.d.	15,5	102
Pat.Nr.7	01.06	1,90		522	1433	n.d.	n.d.	13,37	109
Pat.Nr.8	01.07	<0,1	Adhärenzberatung	472	580	15,2	n.d.	12,45	108
Pat.Nr.9	02.02	10,90		576	1434	43,4	<50	13,3	115
Pat.Nr.10	01.03	2,80		506	2474	n.d.	<50	12,45	118
Pat.Nr.11	01.01	9,00		506	1532	37,6	n.d.	13	108
Pat.Nr.12	00.11	1,40		532	1645	38,3	n.d.	14	104
Pat.Nr.13	01.08	0,30	Adhärenzberatung + WH. des TDM	552	1421	28,7	n.d.	11,45	115
Pat.Nr.13	01.08	1,50		552	1421	28,7	n.d.	13,2	
Pat.Nr.14	01.05	13,10		552	1315	25,4	7.300	13	148
Pat.Nr.15	01.01	3,60		506	2921	35,1	n.d.	15,3	110
Pat.Nr.16	0.10	<0,1	Adhärenzberatung	630	1268	18,9	n.d.	14,2	72
Pat.Nr.17	0.10	0,10	Dosissteigerung, Training zur Methodik der Medikamenteneinnahme	520	4351	39,8	n.d.	14,2	111
Pat.Nr.17	0.11	0,70	Training zur Methodik der Medikamenteneinnahme	626	4351	39,8	n.d.	13,35	141

\*BSA: Körperoberfläche (BSA= Body surface area)

**Tab. 2:** HIV-assoziierte Laborparameter und Ergebnisse des TDM im untersuchten Patientenkollektiv II

Patientennummer	Alter [Jahr. Monat]	LPV-Spiegel [mg/l]	Besonderheit	Dosis/BSA* [mg/m <sup>2</sup> /d]	CD4 [μl]	CD4 [%]	Viruslast [Kopien/ml]	Zeit zwischen letzter LPV-Dosis und TDM [h,min]	Kalkulierte Adhärenz [%]
Pat.Nr.17	00.12	1,60		626	3630	39,4	n.d.	15	132
Pat.Nr.18	00.11	1,00		482	1751	43,0	n.d.	14,2	109
Pat.Nr.19	02.07	11,30	+RTV Zusatzdosis	626	741	n.d.	n.d.	n.d.	103
Pat.Nr.20	01.09	<0,1	Adhärenzberatung	514	1900	n.d.	n.d.	n.d.	146
Pat.Nr.20	02.06	<0,1	Adhärenzberatung	488	1077	n.d.	n.d.	13	103
Pat.Nr.21	00.05	0,60	Training zur Methodik der Medikamenten-einnahme +RTV Zusatzdosis	630	3367	n.d.	<400	n.d.	151
Pat.Nr.22	01.12	<0,1	Adhärenzberatung, WH. des TDM +RTV Zusatzdosis	542	1024	n.d.	<400	n.d.	123
Pat.Nr.22	02.01	0,10	Adhärenzberatung, WH. des TDM +RTV Zusatzdosis	542	n.d.	n.d.	<400	n.d.	103
Pat.Nr.22	02.02	0,40	Dosissteigerung + RTV Zusatzdosis	554	n.d.	n.d.	<400	n.d.	104
Pat.Nr.23	01.09	2,20	+RTV Zusatzdosis	586	1400	n.d.	<400	n.d.	n.d.
Pat.Nr.24	01.01	<0,1	Adhärenzberatung	486	1880	30,1	n.d.	13,1	120
Pat.Nr.25	02.06	16,00		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
Pat.Nr.26	03.01	9,00		n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.

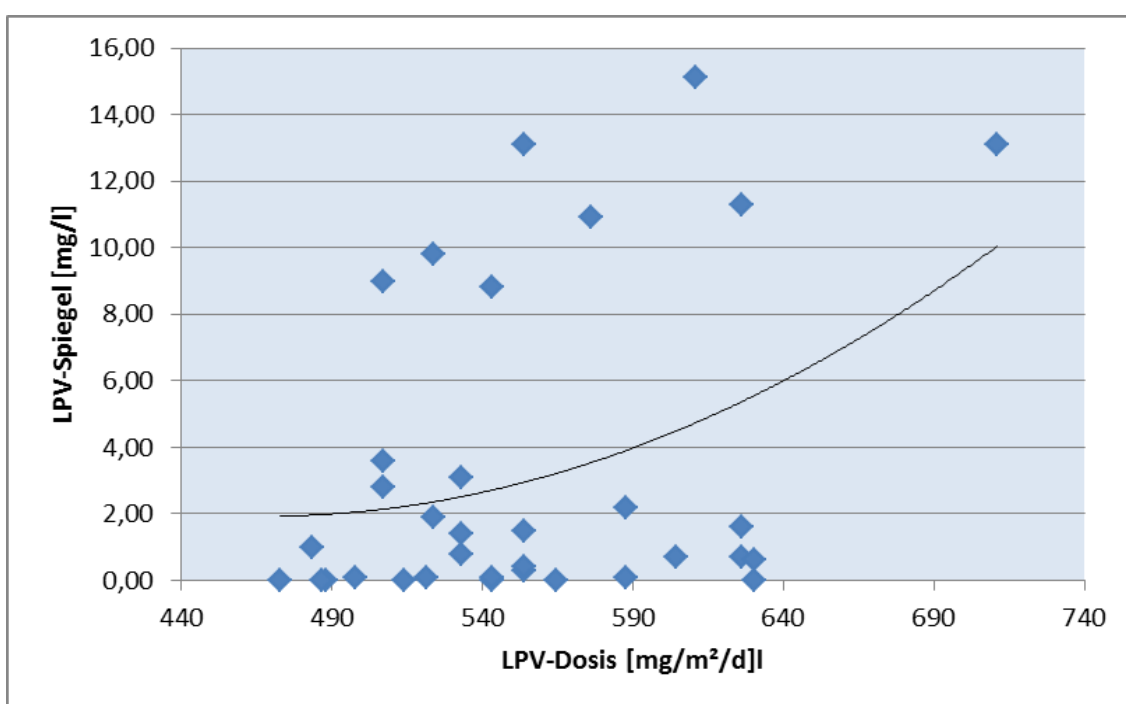
\*BSA: Körperoberfläche (BSA= Body surface area)

**Tab. 2:** HIV-assoziierte Laborparameter und Ergebnisse des TDM im untersuchten Patientenkollektiv III

#### 4.5. LPV-Dosierung

Die applizierten LPV-Dosierungen betragen im Mittelwert  $554 \pm 54 \text{ mg/m}^2/\text{d}$  und der Median lag bei  $542 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ . Die minimale Dosierung betrug  $482 \text{ mg/m}^2/\text{d}$  und die maximale Dosis  $710 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ .

In der folgenden Abbildung wird der Zusammenhang zwischen der LPV-Dosierung und den LPV-Serumspiegeln dargestellt.



**Abb. 4:** LPV-Spiegel und LPV-Dosis; n= 34; mit polynomischer Trendlinie

Für die LPV-Spiegel und die Dosis pro  $\text{m}^2$  Körperoberfläche bei Kindern unter LPV-haltiger ART ergab sich ein Korrelationskoeffizient von 0.46.

#### 4.6. Zeitraum zwischen letzter LPV-Dosis und LPV-Messung

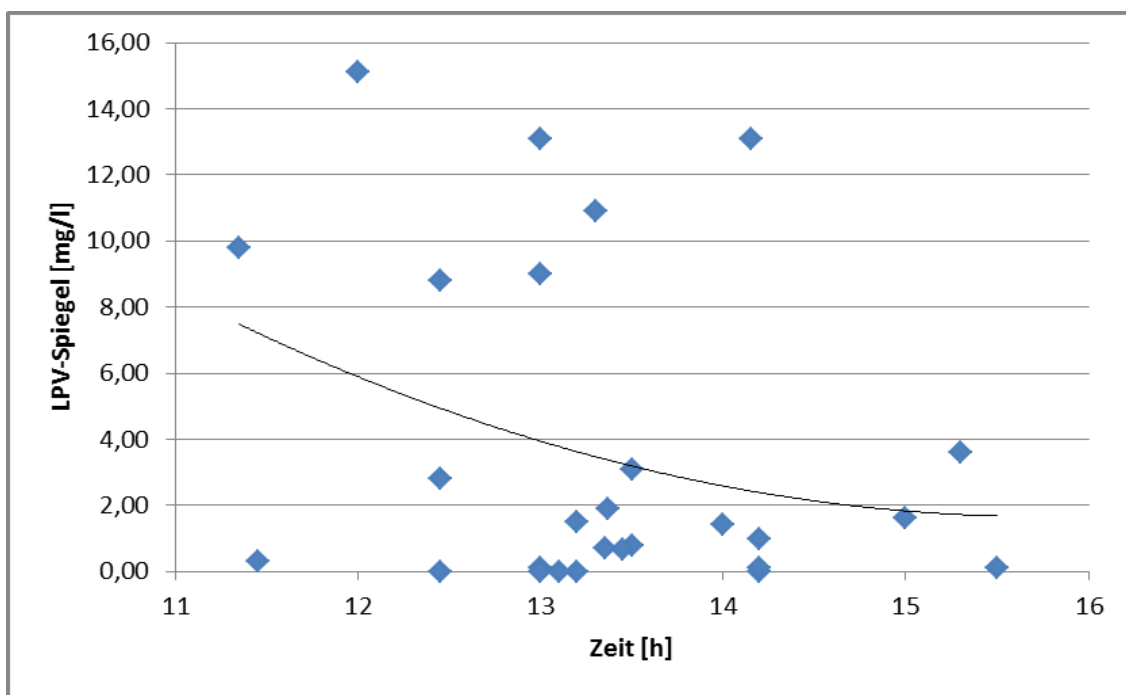
Der Zeitpunkt der letzten Medikamenteneinnahme wurde bei 27 LPV-Serumspiegelbestimmungen dokumentiert.

Der maximale Zeitraum zwischen letzter LPV-Dosis und Zeitpunkt der Probeentnahme betrug 15 Stunden (h) und 50 Minuten (min).

Der minimale Zeitraum zwischen letzter LPV-Dosis und Zeitpunkt der Probeentnahme betrug 11h 35min.

Der Mittelwert des Zeitraums zwischen letzter LPV-Dosis und Zeitpunkt der Probeentnahme betrug 13h 36min  $\pm$ 1h 1min.

Die Zeiträume zwischen letzter LPV-Dosis und LPV-Messung sind in der folgenden Abbildung dargestellt:



**Abb. 5:** LPV-Spiegel und die Zeit zwischen letzter LPV-Einnahme und LPV-Spiegelbestimmung mit polynomischer Trendlinie, n=27.

Zwischen gemessener LPV-Konzentration und Zeitraum zwischen letzter Medikamenteneinnahme und LPV-Spiegelmessung ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von -0.29.

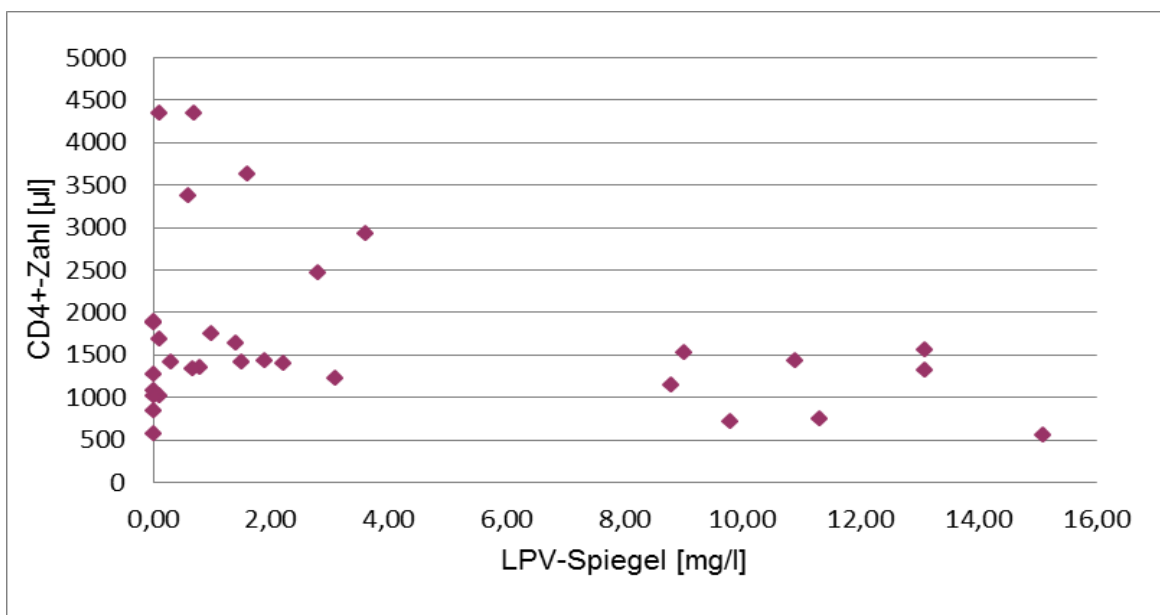
#### 4.7. CD4+-Zellzahl und Viruslast

Die Zahl der CD4 + Zellen lag bei 32 LPV-Spiegelbestimmungen vor.

Der Mittelwert lag bei  $1.698 \pm 996/\mu\text{l}$ .

Der Median lag bei  $1.421/\mu\text{l}$  (IQR 1.125- 1.783).

Die einzelnen CD4+-Zellzahlen sowie die LPV-Spiegel sind in der folgenden Abbildung dargestellt:



**Abb. 6:** CD4+-Zellzahl und LPV-Spiegel

Zwischen CD4+-Zellzahlen sowie die LPV-Spiegel ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von -0.3.

Die Viruslast wurde bei neun Patienten zum Zeitpunkt der durchgeführten LPV-Spiegelmessung bestimmt.

Bei acht von ihnen lag sie unter der Nachweisgrenze.

Bei einem Patienten (Pat.Nr.3) betrug die Viruslast 1.800 Kopien/ml, der LPV-Spiegel betrug 8,8  $\text{mg/l}$ .

Fünf LPV-Spiegelbestimmungen wurden bei vier Patienten aufgrund eines vorherigen virologischen Versagens durchgeführt. Die Bestimmung der



Viruslast wurde bei diesen Patienten circa einen Monat vor dem TDM durchgeführt

Eine erneute Bestimmung der Viruslast zum Zeitpunkt der LPV-Serumspiegelmessung fand nicht statt.

Die LPV-Spiegel, welche aufgrund vorherigen virologischen Versagens gemessen wurden sind in folgender Tabelle zusammengefasst:

Patient	Viruslast [Kopien/ml]	LPV-Spiegel [mg/l]
Pat.Nr.5	47.000	0.68
Pat.Nr.13 (2 x TDM)	88.000	0.3 1,5
Pat.Nr.14	7.300	13.1
Pat.Nr.19	>750.000	11.3

**Tab. 3:** LPV-Spiegel, welche aufgrund vorherigen virologischen Versagens bestimmt wurden

#### 4.8. Komedikation mit Rifampicin

Sechs Patienten erhielten eine Tuberkuloseprophylaxe mit Rifampicin, bei ihnen wurden insgesamt neun LPV-Spiegelbestimmungen durchgeführt. Um der Induktion des Metabolismus durch das Tuberkulostatikum entgegen zu wirken, erhielten die Patienten neben dem Kombinationspräparat LPV/RTV zusätzlich RTV in einer Dosierung von 192-208 mg.

Der Mittelwert der LPV-Spiegel lag hier mit  $3,16 \pm 5,18$  mg/l niedriger als der Mittelwert aller LPV-Spiegel bei  $3,86 \pm 5,13$  mg/l.

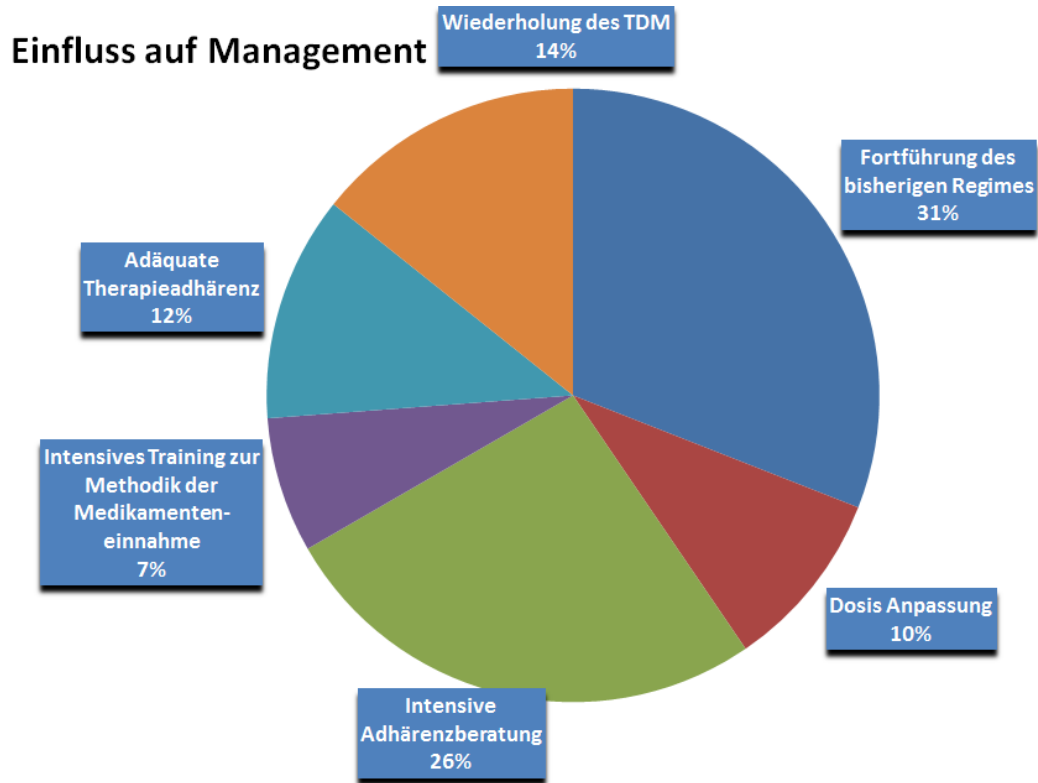
Der Mittelwert der LPV-Dosierung betrug bei diesen Patienten  $588 \pm 64$  mg/m<sup>2</sup>/d

.

Sechs der neun LPV-Spiegelmessungen ergaben einen LPV-Spiegel  $\leq 1$  mg/l.

#### 4.9. Einzelergebnisse im klinischen Kontext

Die Einflüsse des LPV-TDM auf das klinische Management werden in Abbildung 7 zusammengefasst.



**Abb. 7:** Einfluss der Ergebnisse des Therapeutischen Drug Monitorings von Lopinavir auf das klinische Management.

#### **4.9.1. LPV-Konzentrationen, infolge derer eine Dosisanpassung durchgeführt wurde**

In vier Fällen deutete das Resultat der Lopinavirspiegelbestimmung auf eine inadäquate Dosierung hin. Bei einem Patienten wurde daraufhin die Dosis reduziert, bei drei Patienten wurde die Dosis erhöht.

Im Folgenden werden die einzelnen Patienten beschrieben:

(Die Nummernvergabe der Patienten erfolgte konsekutiv)

Dosissenkung:

- Die Patientin Nr.1 wurde beginnend im Alter von anderthalb Monaten mit dem regulärem Regime bestehend aus AZT, 3TC und LPV/RTV antiviral behandelt. Bei ihr wurden insgesamt zwei LPV-Serumkonzentrationsbestimmungen durchgeführt. Die Viruslast vor Behandlungsbeginn betrug  $>750.000$  Kopien/ml. Die Lopinavirdosis wurde an die Körperoberfläche angepasst. Zum Zeitpunkt der ersten LPV-Serumspiegelmessung nahm sie eine Lopinavirdosis von  $610 \text{ mg/m}^2/\text{d}$  ein. Das erste Mal wurde das TDM wegen des Verdachts auf eine toxische Medikamentenwirkung durchgeführt. Der Verdacht auf Toxizität begründete sich damit, dass die Patientin an Gewicht verlor. Das Resultat der Spiegelbestimmung lag bei  $15,1 \text{ mg/l}$ . Die Dosis wurde auf  $524 \text{ mg/m}^2/\text{d}$  gesenkt und eine Wiederholung des TDM wurde angeordnet. Die Indikation für das nächste TDM ist eine Kontrollmessung nach Dosissenkung. Nach zwei Monaten lag der Spiegel bei  $9,8 \text{ mg/l}$ . Obwohl der Serumspiegel damit immer noch nicht im therapeutischen Bereich lag, wurde keine weitere Dosisreduktion durchgeführt, da die Patientin keine Nebenwirkungen zu haben schien. Sie nahm wieder an Gewicht zu. Die Zahl der CD4+ Zellen stieg von  $560/\mu\text{l}$  auf  $710/\mu\text{l}$ .

Dosiserhöhung:

Ein Überblick über die Patienten, bei denen die LPV-Dosis erhöht wurde, wird in der folgenden Tabelle gegeben:

Patient Nr.	LPV-Dosis [mg/m <sup>2</sup> /d]	LPV-Spiegel [mg/l]	Tbc-Prophylaxe mit Rifampicin
5	604	0,68	Nein
17	522	0,1	Ja
22	544	0,4	Ja

**Tab. 4:** Übersicht über LPV-Spiegelbestimmungen, infolge derer eine Dosiserhöhung durchgeführt wurde

- Der zwei Jahre alte Patient Nr.5 erhielt neben der HAART eine Tuberkulosetherapie, bestehend aus einem Kombinationspräparat aus Rifampicin, Isoniazid und Pyrazinamid. Diese Kombination kann zu Medikamenteninteraktionen führen. Um subtherapeutischen Protease-Inhibitor-Spiegeln entgegenzuwirken, nahm der Patient zusätzlich Ritonavir zur Erhöhung des Boostereffekts. Das TDM war indiziert wegen des Verdachts auf Medikamenteninteraktion und wegen virologischen Versagens, da die Viruslast zwei Wochen vor dem TDM 47.000 Kopien/ml betrug. Das Ergebnis der Spiegelbestimmung lautete 0,68 mg/l. Daraufhin wurde die Lopinavir-Dosis von 604 mg/m<sup>2</sup>/d auf 710 mg/m<sup>2</sup>/d angehoben. Außerdem wurde eine Wiederholung des Tests angeordnet. Nach zwei Wochen lag der LPV-Spiegel bei 13,1 mg/l. Hierauf erfolgte keine neue Anpassung der LPV-Dosierung. Die Viruslast wurde drei Monate später erneut bestimmt und betrug 14.000 Kopien/ml. Die CD4+ Zahl stieg leicht von 1.338/μl zum Zeitpunkt des ersten TDM auf 1561/μl beim zweiten TDM an.
- Bei der Patientin Nr.17 wurden insgesamt drei LPV-Serumspiegelbestimmungen durchgeführt. Die Viruslast der Patientin wurde vor Beginn der HAART gemessen und lag bei 467.000 Kopien/ml. Spätere Messungen wurden nicht durchgeführt, ebenso wenig eine

Bestimmung der CD4+ Zellen. Die erste LPV-Serumspiegelmessung wurde im Alter von zehn Monaten durchgeführt, da Probleme bei der Einnahme der Medikamente bestanden, bzw. die Patientin die Medikamente immer wieder ausspuckte. Das Ergebnis der Spiegelmessung zeigte einen subtherapeutischen LPV-Spiegel, welcher bei 0,1 mg/l lag. Es wurde ein intensives Beratungsgespräch mit den Fürsorgepersonen geführt und Ratschläge zur Erleichterung der Medikamentenverabreichung gegeben: Die Patientin sollte die antiviralen Medikamente mit Sirup vermischt bekommen. Außerdem wurde die LPV-Dosis von 522 mg/m<sup>2</sup>/d auf 626 mg/m<sup>2</sup>/d erhöht. Die nächste Kontrolle des LPV-Spiegels fand einen Monat später statt. Die Indikation hierfür war nun ein vorheriger unzureichender LPV-Spiegel und eine Kontrolle der Dosisanpassung. Das Testergebnis lag mit 0,7 mg/l wieder im subtherapeutischen Bereich. Der Einfluss auf das klinische Management bestand darin, dass ein erneutes intensives Beratungsgespräch mit den Fürsorgepersonen geführt wurde: Nun sollten Sie die Medikamente mit Erdnussbutter vermischen und so die Verabreichung verbessern. Zudem wurde eine erneute Kontrolle des LPV-Spiegels angeordnet. Einen Monat später wurde das TDM wiederholt. Das Resultat lag bei 1,6 mg/l.

- Bei dem Patienten Nr.22 wurden insgesamt drei Lopinavir-Spiegelmessungen durchgeführt. Der Patient hatte zum Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit HAART eine Viruslast von 403.000 Kopien/ml und eine CD4+ Zellzahl von 1.024/µl. Das erste TDM wurde in einem Alter von fast zwei Jahren aufgrund des Verdachts auf Medikamenteninteraktionen durchgeführt, da der Patient Rifampicin zur Tb-Prophylaxe einnahm. Der Patient erhielt zusätzlich zu dem regulären antiviralen Regime RTV zur vermehrten Boosterung des LPV-Spiegels. Bei einer Dosierung von 544 mg/m<sup>2</sup>/d lag das Resultat der Serumspiegelbestimmung unter der Nachweisgrenze. Als Reaktion auf dieses Testergebnis wurde ein intensives Aufklärungsgespräch mit den Fürsorgeberechtigten geführt. Dabei wurde die Wichtigkeit der

regelmäßigen Medikamenteneinnahme betont. Des Weiteren wurde eine Kontrolle des LPV-Spiegels angeordnet. Diese wurde zwei Monate später durchgeführt. Die Indikation hierfür stellten nun Adhärenzbedenken dar. Das TDM ergab einen LPV-Serumspiegel von 0.1 mg/l. Mit den Erziehungsberechtigten wurde erneut ein Beratungsgespräch über die Therapieadhärenz geführt, ein erneutes TDM sollte durchgeführt werden. Einen Monat später wurde die dritte LPV-Spiegelbestimmung durchgeführt. Die Indikation lautete neben Adhärenzbedenken auch Verdacht auf Medikamenteninteraktion, da der Patient immer noch Tuberkulostatika erhielt. Der Patient verlor in dieser Zeit an Gewicht, was Zeichen einer toxischen Wirkung der Medikamente gewesen sein könnte. Bei gleicher Dosis stieg durch den Gewichtsverlust die Dosis/m<sup>2</sup> Körperoberfläche von 544 auf 554 mg/m<sup>2</sup>/d an. Der LPV-Serumspiegel lag mit 0.4 mg/l wiederum im subtherapeutischen Bereich. Nun wurde sowohl die LPV/RTV-Kombinationsdosis, als auch die RTV-Zusatzdosis erhöht: Das Kombinationspräparat mit LPV von 288mg auf 368mg und RTV von 224mg auf 288mg. Die Viruslast des Patienten wurde mehrmals kontrolliert, und lag immer unter der Nachweisgrenze. Eine erneute, vierte Kontrolle des LPV-Serumspiegels wurde daraufhin nicht durchgeführt.

#### **4.9.2. LPV-Konzentrationen, welche zu intensiverer Adhärenzberatung führten**

Bei elf LPV-Serumspiegelbestimmungen wurden Spiegel im subtherapeutischen Bereich gemessen, bei diesen Patienten ging man im klinischen Kontext von einer mangelhaften Therapieadhärenz aus. Der Einfluss des TDM bestand bei diesen elf Fällen darin, dass aufgrund des subtherapeutischen Spiegels, ein Aufklärungsgespräch mit den Fürsorgepersonen der Patienten zur Bedeutung der Regelmäßigkeit und Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme geführt wurde, wodurch man sich eine Verbesserung der Therapieadhärenz erhoffte.

- Der Patient Nr.2 hatte vor Beginn der HAART eine Viruslast von >750.000 Kopien/ml. Bei dem Patienten wurde insgesamt zweimal eine LPV-Serumspiegelbestimmung durchgeführt, das erste Mal im Alter von einem Jahr und acht Monaten wegen des Verdachts auf Medikamenteninteraktionen. Der Patient erhielt Tuberkulostatika (Rifampicin) zur Tb-Prophylaxe und zur Erhöhung des Booster Effekts zusätzlich Ritonavir. Bei einer LPV-Dosis von 498 mg/m<sup>2</sup>/d hatte der Patient einen LPV-Serumspiegel von 0.1 mg/l. Zu diesem Zeitpunkt hatte der Patient eine CD4+ Zellzahl von 1.021/μl. Die Tb-Prophylaxe wurde einen Monat darauf abgesetzt. Die nächste LPV-Serumspiegelbestimmung wurde acht Monate später durchgeführt. Als Indikation wurden ein früherer subtherapeutischer Spiegel und Adhärenzbedenken angegeben. Das TDM ergab einen Wert unter der Nachweisgrenze. Da die LPV-Dosis mit 564 mg/m<sup>2</sup>/d adäquat kalkuliert war, wurde diese nicht verändert. Aufgrund des Testresultats ging man von einer mangelnden Therapieadhärenz aus. Mit den Fürsorgepersonen des Patienten wurde ein Aufklärungsgespräch über die Wichtigkeit der Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme geführt. Die CD4+ Zellzahl lag bei 847/μl bzw. 26.2%. Die Viruslast lag unter der Nachweisgrenze.

- Bei Patient Nr.4 wurden insgesamt zwei LPV-Spiegelbestimmungen durchgeführt, die erste aufgrund des Verdachts auf Toxizität in einem Alter von einem Jahr und zehn Monaten. Der Patient litt unter einem chronischen Ekzem. Er erhielt eine LPV Dosis von 534 mg/m<sup>2</sup>/d. Das Ergebnis dieser Serumspiegelmessung betrug 0,8 mg/l. Es wurde angenommen, dass der Grund für den niedrigen Wirkspiegel ungenügende Adhärenz war. Mit den Erziehungsberechtigten des Patienten wurde ein intensives Beratungsgespräch über die Therapieadhärenz geführt. Eine Erhöhung der Dosis fand nicht statt. Die CD4+ Zellzahl lag zum damaligen Zeitpunkt bei 1.349/μl bzw. 26,8%. Es wurde weiterhin angeordnet, das TDM erneut durchzuführen. Die Indikation für das darauffolgend durchgeführte TDM war also ein früherer subtherapeutischer Spiegel. Das Resultat des Tests lag zwei Monate später bei gleicher Dosis bei 3,1 mg/l. Die CD4+ Zahl lag bei 1.226/μl und 44%. Eine Messung der Viruslast wurde bei diesem Patienten nicht durchgeführt.
- Bei Patienten Nr.6 wurde mit zwei Jahren und fünf Monaten ein TDM durchgeführt, da der Verdacht auf eine toxische Wirkung von LPV bestand. Dieser Verdacht begründete sich in einem schlechten Gedeihen des Kindes. Der Patient erhielt eine LPV-Dosis von 588 mg/m<sup>2</sup>/d. Die CD4+ Zellzahl lag bei 1.682/μl bzw. 45,1%. Eine Bestimmung der Viruslast wurde nicht durchgeführt. Das TDM ergab einen subtherapeutischen Spiegel von 0,1 mg/l. Ein toxischer Spiegel wurde somit ausgeschlossen, und man ging von mangelnder Therapieadhärenz aus. Die Gedeihstörung des Patienten wurde auf eine andere Ursache als auf einen toxischen Spiegel zurückgeführt. Mit dem Patienten bzw. seinen Erziehungsberechtigten wurde ein Aufklärungsgespräch zur Adhärenz geführt.



- Bei dem Patienten Nr.8 bestanden Adhärenzbedenken. Im Alter von einem Jahr und sieben Monaten wurde das TDM durchgeführt. Die Viruslast vor Beginn der antiviralen Therapie war  $> 750.000$  Kopien/ml. Die Dosierung von LPV lag bei  $472 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ . Die Zahl der CD4+ Lymphozyten lag bei  $580/\mu\text{l}$  bzw. 15.2%. Der LPV-Serumspiegel lag unter der Nachweisgrenze. Als Konsequenz wurde ein intensives Beratungsgespräch über die Bedeutung der Adhärenz geführt. Die Viruslast wurde zu dem Zeitpunkt des TDM nicht bestimmt. Drei Monate später betrug sie 150 Kopien/ml.
- Bei der Patientin Nr.13 lag ein virologisches Versagen vor. Die Viruslast betrug einen Monat vor dem TDM 80.800 Kopien/ml. Die CD4+ Zahl lag bei  $1421/\mu\text{l}$  (28,7%). Die Patientin erhielt eine LPV-Dosis von  $554 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ . Das TDM des ein Jahr und acht Monate alten Mädchens zeigte einen subtherapeutischen LPV-Spiegel von 0,3 mg/l. Man ging bei dieser Patientin nicht von einer zu geringen Dosierung der antiviralen Medikamente aus, sondern von mangelnder Therapieadhärenz. Daher wurde als Konsequenz auf den insuffizienten Serumspiegel ein Aufklärungsgespräch über die Therapie geführt. Weiterhin wurde nach einer Woche das TDM wiederholt. Als Indikation für das zweite TDM ist ein früherer subtherapeutischer LPV-Serumspiegel zu nennen. Das Resultat des Tests lag nun bei 1,5 mg/l. Nach drei Monaten sank bei dieser Patientin die Viruslast unter die Nachweisgrenze.
- Bei dem Patienten Nr.16 wurde ein TDM im Alter von knapp elf Monaten durchgeführt. Die Indikation hierfür lautete Verdacht auf mangelnde Adhärenz. Der Patient erhielt eine LPV-Dosis von  $430 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ . Im Serum des Patienten war jedoch kein LPV nachweisbar, was als ein Hinweis auf mangelnde Therapieadhärenz gedeutet wurde. Die CD4+ Zellzahl lag zum Zeitpunkt des TDM bei  $1.268/\mu\text{l}$  bzw. 18.9%. Durch ein Aufklärungsgespräch zur Bedeutung der Therapieadhärenz wurde

versucht, die Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme zu erhöhen. Die Viruslast wurde drei Monate nach dem TDM erneut bestimmt und lag bei 100.000 Kopien/ml.

- Bei dem Patienten Nr.20 wurde zweimal eine LPV-Serumspiegelbestimmung durchgeführt. Das erste TDM wurde im Alter von einem Jahr und neun Monaten auf Grund von Adhärenzbedenken durchgeführt. Die LPV-Dosierung betrug  $514 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ . Die CD4+-Lymphozytenzahl lag bei  $1.900/\mu\text{l}$ . Im Serum des Patienten war keine LPV-Konzentration nachweisbar. Es wurde versucht, die Therapieadhärenz durch ein Aufklärungsgespräch zu verbessern. Sieben Monate später wurde erneut ein TDM durchgeführt. Die Indikation hierfür waren wiederum Adhärenzbedenken. Bei einer LPV-Dosis von  $488 \text{ mg/m}^2/\text{d}$  ergab sich erneut ein LPV-Spiegel unter der Nachweisgrenze im Serum. Die Zahl der CD4+ Zellen lag bei  $1.077/\mu\text{l}$ . Als Einfluss auf das klinische Management ist wiederum mit den Fürsorgepersonen des Patienten ein intensives Aufklärungsgespräch zur Adhärenz geführt worden.
- Der Patient Nr.22 wurde bereits unter 4.9.1 beschrieben. Bei ihm wurden dreimal LPV-Serumspiegelbestimmungen durchgeführt, wovon bei zweien von ungenügender Therapieadhärenz ausgegangen wurde. Beide Male wurde als Folge auf die subtherapeutischen LPV-Spiegel ein intensives Aufklärungsgespräch zur Therapieadhärenz mit den Fürsorgeberechtigten geführt. Außerdem wurde beide Male eine Wiederholung des TDM angeordnet.
- Der Patient Nr.24 hatte vor der antiviralen Behandlung mit HAART eine Viruslast von 419.000 Kopien/ml. Das TDM war aufgrund von Bedenken zur adäquaten Therapieadhärenz indiziert. Der Patient war zu dem Zeitpunkt ein Jahr und zwei Monate alt. Der Patient erhielt eine LPV-Dosis von  $486 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ . Die Zahl der CD4+ T-Lymphozyten lag zu dem

Zeitpunkt des TDM bei 1.880/µl (30.1%). Es war kein LPV-Serumspiegel messbar. Um die Therapieadhärenz zu verbessern, wurde mit den Fürsorgeberechtigten ein Beratungsgespräch zur Bedeutung der regelmäßigen Medikamenteneinnahme geführt. Daten zur Viruslast des Patienten unter Therapie lagen nicht vor.

#### **4.9.3. LPV-Konzentrationen, infolge derer ein intensives Training der Medikamenteneinnahme durchgeführt wurde**

Die korrekte Einnahme eines Medikaments ist Grundvoraussetzung dafür, dass ein Wirkstoff am Wirkort ankommt. Insbesondere bei Kleinkindern hat diese Problematik Bedeutung, da hier beispielsweise Hindernisse durch Verweigerung der Medikamenteneinnahme oder Erbrechen bestehen können. Hier werden TDM-Resultate zusammengefasst, die einen unzureichenden Wirkspiegel von LPV im Serum aufwiesen, welcher auf mangelhafte Applikation zurückzuführen war. Dies war bei zwei Patienten der Fall.

- Die Patientin Nr.17 wurde bereits unter 4.9.1 beschrieben. Zweimal wurde ein TDM aufgrund von Problemen bei der Medikamenteneinnahme durchgeführt. Der Patient spuckte die verabreichte Medizin immer wieder aus. Die LPV-Spiegel lagen beide Male im subtherapeutischen Bereich bei 0.1 mg/l und 0.7 mg/l. Als Konsequenz wurde beide Male ein intensives Training zur Methodik der Medikamenteneinnahme mit den Fürsorgepersonen durchgeführt. Zusätzlich wurde die Dosis erhöht.
- Bei Patient Nr.21 wurde ein TDM im Alter von fünf Monaten durchgeführt. Als Indikation galten Probleme mit der Medikamentenapplikation, das Kind spuckte die Medikamente wiederholt aus. Weiterhin bestand der Verdacht auf Medikamenteninteraktionen, da der Patient Rifampicin zur Tb-Prophylaxe erhielt. Der Patient hatte eine Viruslast vor Therapiebeginn

von 258.000 Kopien/ml. Zum Zeitpunkt der LPV-Spiegelbestimmung lag die Viruslast unter der Nachweisgrenze. Die CD4+ Zahl lag bei 3.367 Zellen/ $\mu$ l. Der Patient erhielt eine LPV-Dosis von 630 mg/m<sup>2</sup>/d. Zur Verstärkung des Booster Effekts des LPV-Spiegels erhielt der Patient RTV. Das Ergebnis des TDM lag bei 0.6 mg/l. Als klinische Konsequenz wurde ein intensives Training zur Methodik der Medikamenteneinnahme mit den Fürsorgepersonen durchgeführt.

#### **4.9.4. LPV-Konzentrationen, welche zur Wiederholung der Durchführung des TDM führten**

In sechs Fällen wurde das TDM erneut durchgeführt.

- Der Patient Nr.1 wurde bereits unter 4.9.1 beschrieben. Es wurde eine Wiederholung des TDM angeordnet, da bei dem Patienten ein toxischer LPV-Blutspiegel gemessen wurde, und daraufhin die Dosis angepasst wurde.
- Der Patient Nr.4 wurde bereits unter 4.9.2 beschrieben. Bei dem Patienten wurde ein subtherapeutischer LPV-Serumspiegel von 0.8 mg/l gemessen. Mit den Fürsorgepersonen wurde ein Aufklärungsgespräch zur Therapieadhärenz geführt. Des Weiteren sollte das TDM wiederholt werden, um die Adhärenz zu überprüfen.
- Der Patient Nr.5 wurde schon unter 4.9.1 beschrieben. Bei dem Patienten wurde ein subtherapeutischer LPV-Serumspiegel von 0.68 mg/l gemessen. Nach einer Steigerung der Dosis sollte der Spiegel kontrolliert werden.
- Die Patientin Nr.13 wurde bereits ausführlich unter 4.9.2 beschrieben. Bei der Patientin ging man nach einer LPV-Serumspiegelmessung, die einen Spiegel im subtherapeutischen Bereich zeigte, von mangelnder Therapieadhärenz aus. Durch ein intensives Beratungsgespräch sollte

diese verbessert werden. Nach zwei Wochen sollte das TDM wiederholt werden, um die Therapieadhärenz erneut zu kontrollieren.

- Der Patient Nr.22 wurde bereits ausführlich unter 4.9.1 und 4.9.2 beschrieben. Bei dem Patienten wurde zweimal eine Wiederholung des TDM angeordnet. Es wurde vermutet, dass der Patient ungenügend therapieadhärent war. Zur Kontrolle der Therapieadhärenz, wurden insgesamt drei LPV-Serumspiegelmessungen durchgeführt.

#### **4.9.5. LPV-Serumkonzentrationen im therapeutischen Bereich**

Bei insgesamt neun durchgeführten TDM-Untersuchungen lag der LPV-Spiegel im therapeutischen Bereich. Das klinische Management wurde nicht verändert. Bei diesen elf Patienten war anzunehmen, dass die Höhe der applizierten LPV-Dosis angemessen war.

- Bei Patient Nr.10 indizierte ein vorheriger niedriger LPV-Serumspiegel infolge mangelnder Adhärenz die Messung des Serumspiegels. Der Patient war zum Zeitpunkt der Messung ein Jahr und drei Monate alt. Die Dosierung betrug  $506 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ , der Spiegel lag bei  $2,8 \text{ mg/l}$ . Die Laborwerte des Patienten deuteten auf ein adäquates Ansprechen der Therapie hin: zum Zeitpunkt des TDM betrug die Viruslast  $<50/\text{ml}$  und die Zahl der CD4+ Zellen lag bei  $2.474/\mu\text{l}$ .
- Die Patientin Nr.12 war zum Zeitpunkt der Messung elf Monate alt. Die Indikation für das TDM lautete Verdacht auf Medikamenteninteraktionen, da die Patientin neben der ART das Antazidum Aluminiumhydroxid einnahm. Die Patientin erhielt eine LPV-Dosis von  $534 \text{ mg/m}^2/\text{d}$ . Das Ergebnis des TDM lag mit  $1,4 \text{ mg/l}$  im therapeutischen Bereich. Die CD4+ Zahl lag bei  $1.645/\mu\text{l}$  (38,3 %), die Viruslast wurde nicht gemessen.

- Bei dem ein Jahr und einen Monat alten Patienten Nr.15 wurde das TDM wegen des Verdachts auf Toxizität durchgeführt. Dieser Verdacht beruhte darauf, dass der Patient nicht an Gewicht zunahm und an Appetitlosigkeit litt. Der Patient nahm eine Dosis von 508 mg/m<sup>2</sup>/d LPV ein. Die CD4+ Zahl lag bei 2.921/μl (35,1%). Eine Messung der Viruslast wurde nicht vorgenommen. Das Ergebnis der LPV-Spiegelmessung lag bei 3,6 mg/l. Es wurde angenommen, dass der verminderte Appetit und die Gedeihstörung nicht auf eine zu hohe LPV-Dosierung zurückzuführen war, sondern dass dafür andere Gründe vorlagen. Eine Anpassung der Dosis erfolgte nicht.
- Die elf Monate alte Patientin Nr.18 bekam zum Zeitpunkt des LPV-Spiegelbestimmung seit sieben Tagen antiretrovirale Medikamente. Die Viruslast vor Therapiebeginn betrug >750.000/ml. Die Anzahl der CD4+ Lymphozyten lag bei 1.751/μl (43%). Die Patientin litt an Appetitlosigkeit, dies wurde als Anzeichen einer Unverträglichkeit der Medikamente gewertet. Das TDM war aufgrund des Verdachts auf einen zu hohen LPV-Spiegel indiziert. Bei einer Dosis von 484 mg/m<sup>2</sup>/d ergab das TDM einen LPV-Spiegel von 1 mg/l.
- Der ein Jahr und neun Monate alte Patient Nr.23 litt neben seiner HIV-Infektion an einer Lungentuberkulose. Diese wurde mit einer Kombinationstherapie bestehend aus Rifampicin, Isoniazid, Pyrazinamid und Ethionamid behandelt. Aufgrund der Medikamenteninteraktionen erhielt der Patient zur Steigerung des Booster Effekts zusätzlich Ritonavir. Die Viruslast vor Beginn der HAART lag bei 340.000 Kopien/ml. Zu dem Zeitpunkt des TDM war sie auf <400 Kopien abgesunken. Die Anzahl der CD4+ Lymphozyten lag zu diesem Zeitpunkt bei 1.400/μl. Das TDM wurde auf Grund der Medikamenteninteraktion durchgeführt. Der Patient erhielt eine LPV-Dosis von 592 mg/m<sup>2</sup>/d. Der LPV-Spiegel lag mit 2,2 mg/l im therapeutischen Bereich.

- Bei der Patientin Nr.7 war das TDM aufgrund von Bedenken zur Therapieadhärenz indiziert. Die Patientin war zum Zeitpunkt des TDM ein Jahr und sechs Monate alt. Die CD4+ Zahl lag bei 1.433 Zellen/ $\mu$ l, die Viruslast wurde nicht bestimmt, und lag vor Behandlungsbeginn bei 100.000 Kopien/ml. Die LPV-Dosis lag bei 524 mg/m<sup>2</sup>/d. Das TDM ergab einen LPV-Spiegel von 1.9 mg/l.
- Auch bei Pat. 4, Pat. 13 und Pat. 17 wurden LPV-Spiegel im therapeutischen Bereich gemessen. Diese Patienten wurden bereits unter 4.9.1 und 4.9.2 beschrieben und werden hier nicht erneut aufgeführt.

#### **4.9.6. Sonstige LPV-Konzentration, die als adäquat gewertet wurden**

Hier werden LPV-Spiegelbestimmungen zusammengefasst, welche einen Wert über dem therapeutischen Bereich ergaben. Bei diesen sechs Patienten ging man jedoch vor dem klinischen Hintergrund davon aus, dass der Spiegel angemessen war. Möglicherweise lagen hier keine Talspiegel vor.

- Die Patientin Nr.11 nahm kaum an Körpergewicht zu. Hieraus entstand der Verdacht auf eine toxische Medikamentenwirkung. Die ein Jahr und zwei Monate alte Patientin erhielt eine LPV-Dosis von 508 mg/m<sup>2</sup>/d. Die Viruslast vor Beginn der antiviralen Therapie lag bei 336.000 Kopien/ml. Eine spätere Bestimmung der Viruslast wurde nicht durchgeführt. Die Zahl der CD4+ Lymphozyten lag zum Zeitpunkt des TDM bei 1.532/ $\mu$ l (37.6%). Der LPV-Serumspiegel lag bei 9 mg/l. Das Gedeihen der Patientin besserte sich spontan. Eine Anpassung der Dosierung wurde nicht vorgenommen.
- Der zwei Jahre und sechs Monate alte Patient Nr.25 erhielt LPV/RTV nicht als Sirup, sondern als Tablette. Der Patient verweigerte vor der

Umstellung von Sirup auf Tabletten jegliche Medikamenteneinnahme. Im Verlauf entwickelte sich ein virologisches Versagen. Die Therapieadhärenz verbesserte sich nach der Umstellung, da der Patient lernte, Tabletten zu schlucken. Neben LPV/RTV wurden auch AZT und 3TC in Tablettenform verabreicht. Als Indikation für das TDM galt eine Kontrolluntersuchung aufgrund des Wechsels des PI-Präparats. Werte der Viruslast und der CD4+ Zahlen lagen nicht vor. Die LPV-Dosis betrug 690 mg/m<sup>2</sup>/d. Der LPV-Spiegel lag bei 16 mg/l. Es wurde keine Änderung der Dosierung vorgenommen, da der Patient klinisch keine Anzeichen von Toxizität hatte. Eventuell handelte es sich hierbei nicht um einen Talspiegel.

- Die drei Jahre und einen Monat alte Patientin Nr.26 wies in ihrer Vorgeschichte ein virologisches Versagen auf und es bestand der Verdacht auf eine Resistenzentwicklung. Im Verlauf wurde die Darreichungsform von Sirup auf Tablettenform umgestellt. Die LPV-Dosis lag bei 624 mg/m<sup>2</sup>/d. Blutwerte wie die Viruslast oder die CD4+ Zellzahl lagen nicht vor. Das TDM ergab einen LPV-Serumspiegel von 9 mg/l. Die Dosierung wurde nicht gesenkt, da die Patientin keine Anzeichen von Toxizität aufwies, und sie eine „Therapie-erfahrene Patientin“ war, bei welchen höhere Serumspiegel angestrebt werden.
- Die Patientin Nr.3 war zum Zeitpunkt der LPV-Spiegelmessung ein Jahr und neun Monate alt. Ihre Viruslast lag bei 1.800 Kopien/ml, die Zahl der CD4+ Zellen lag bei 1.141/μl (34.4%). Die LPV-Dosis betrug 544 mg/m<sup>2</sup>/d. Es bestand der Verdacht auf mangelnde Adhärenz. Der LPV-Spiegel lag bei 8.8 mg/l. Da die Patientin jedoch keine Anzeichen von Toxizität aufzeigte, wurde die Dosis in ihrer Höhe belassen. Die Viruslast wurde drei Monate nach dem TDM erneut bestimmt und lag dann unter der Nachweisgrenze.



- Der Patient Nr.9 hatte vor Beginn von HAART eine Viruslast > 750.000 Kopien/ml. Zum Zeitpunkt des TDM war der Patient zwei Jahre und zwei Monate alt. Die Viruslast lag unter der Nachweisgrenze und die Zahl der CD4+ Lymphozyten betrug 1.434/ $\mu$ l (43.4%). Als Indikation für das TDM galten Bedenken zur Therapieadhärenz. Der LPV-Serumspiegel betrug 10.9 mg/l bei einer Dosis von 576 mg/m<sup>2</sup>/d. Da der Patient keine Anzeichen einer toxischen Wirkung hatte, wurde die Dosis beibehalten.
- Der Patient Nr.14 war zum Zeitpunkt der LPV-Spiegelmessung ein Jahr und fünf Monate alt. Das TDM wurde durchgeführt, da sowohl virologisches Versagen, als auch der Verdacht auf mangelnde Adhärenz bestand. Die Viruslast betrug einen Monat vor dem TDM 7.300/ml. Der LPV-Spiegel betrug 13.1 mg/l. Es wurde von einer angemessenen Adhärenz ausgegangen. Da der Patient keine Symptome einer Toxizität zeigte, wurde die Dosis 554 mg/m<sup>2</sup>/d nicht gesenkt. Die Zahl der CD4+ Zellen lag bei 1.315/ $\mu$ l (25.4 %).
- Bei der Patientin Nr.19 wurde das TDM aufgrund eines virologischen Versagens und aufgrund des Verdachts auf mangelnde Therapieadhärenz durchgeführt. Die Viruslast einen Monat vor dem Zeitpunkt des Tests betrug >750.000 Kopien/ml. Die Patientin war zwei Jahre und sieben Monate alt. Die Zahl der CD4+ Zellen lag bei 741/ $\mu$ l. Bei einer Dosis von 626 mg/m<sup>2</sup>/d und zusätzlich RTV zur Erhöhung der Boosterung lag der LPV-Serumspiegel bei 11.3 mg/l. Dieser Wert wurde als angemessen gewertet, da der Patient keine Zeichen von Toxizität aufwies.

#### **4.10. Klinische Indikationsstellung zum TDM und Ergebnis der Serumkonzentrationsmessung- Zusammenfassende Darstellung**

Aufgrund der Kosten eines TDM wird dieser Test in Südafrika nur bei besonderen Fragestellungen durchgeführt. Die Indikationsstellungen des TDM und die Resultate der jeweiligen LPV-Serumspiegelbestimmung sind in Tabelle 4 dargestellt.

Anmerkung: Bei manchen Patienten lagen mehrere Indikationen vor, deshalb werden hier 43 Indikationen bei 36 Untersuchungen aufgeführt.

Indikation \ TDM-Resultat	Kein nachweisbarer Spiegel	Subtherapeutischer Spiegel [≤1mg/l]	Therapeutischer Spiegel [1-6mg/l]	Spiegel über therapeut. Bereich [≥6mg/l]	Gesamt
Verdacht auf Toxizität	0	2	3	1	6
Virologisches Versagen	0	2	3	0	5
Verdacht auf Nicht-Adhärenz	6	1	5	0	12
Verdacht auf Interaktionen	1	4	2	0	7
Problem der Applikation	0	3	1	0	4
Vorausgehende Dosisanpassung/ Regimewechsel	0	0	3	0	3
Kontrolluntersuchung nach inadäquatem Spiegel	1	1	4	0	6
Gesamt	8	13	21	1	43

**Tab. 5:** Indikationen zum LPV-TDM und Resultate. Mehrfachnennungen kommen vor.

Bei einem von sechs Patienten, bei denen das TDM wegen des Verdachts auf Toxizität durchgeführt wurde, wurden die Symptome auf eine toxische Medikamentenwirkung zurückgeführt und die Dosis wurde gesenkt.

Bei fünf Patienten von sechs sprach der LPV-Spiegel gegen das Vorliegen einer toxischen Wirkung.

Bei zwei von fünf Patienten, bei denen das TDM wegen virologischen Versagens durchgeführt wurde, konnte vermutet werden, dass der insuffiziente Spiegel zur hohen Viruslast beigetragen hat. Vermutlich war bei keinem dieser Patienten mangelnde Adhärenz Ursache für das virologische Versagen.

Bei drei von fünf Patienten, bei denen das TDM wegen virologischen Versagens durchgeführt wurde, lag der Lopinavirspiegel im therapeutischen Bereich. Das Testergebnis sprach bei diesen Patienten gegen eine Nicht-Adhärenz oder gegen insuffiziente LPV-Spiegel als Ursache für die erhöhte Viruslast. Bei diesen Patienten könnte eine Resistenz des Virus vorgelegen haben.

Bei sechs von zwölf Patienten, bei denen der Verdacht auf mangelnde Therapieadhärenz vorlag, war kein LPV-Spiegel bestimmbar und bei einem Patienten ein subtherapeutischer Spiegel. Dies verstärkte den Verdacht auf ungenügende Adhärenz. Bei fünf von zwölf Patienten deutete das Ergebnis des TDM auf eine adäquate Adhärenz.

Bei zwei von sieben Patienten wurde der Verdacht, dass Medikamenteninteraktionen zu insuffizienten LPV-Konzentrationen geführt hätten, durch Spiegel im therapeutischen Bereich nicht bestätigt. Bei vier von diesen sieben Patienten führte vermutlich die Induktion des Metabolismus von LPV durch Rifampicin zu subtherapeutischen Spiegeln. Bei einem der 7 Patienten konnte kein LPV-Spiegel nachgewiesen werden.

Bei drei von vier Patienten zeigte das TDM, dass Probleme bei der Applikation des Medikaments zu subtherapeutischen Serumspiegeln führten. Bei einem von vier Patienten, bei denen der Verdacht auf ungenügende Medikamentenverabreichung bestand, wurde trotz Problemen bei der Applikation eine ausreichende LPV-Serumkonzentration erreicht.

Bei drei Patienten wurde das TDM wegen einer kürzlich vorausgegangenen Dosisänderung oder eines Regimewechsels durchgeführt. Bei diesen Patienten lag der LPV-Spiegel im therapeutischen Bereich.

Bei vier von sechs Patienten, bei denen die Indikation für das TDM eine Kontrolluntersuchung nach einer zu niedrigen oder einer zu hohem LPV-Konzentration war, wurde ein LPV-Spiegel im therapeutischen Bereich gemessen. Bei zwei von sechs Patienten deutete ein nicht nachweisbarer oder subtherapeutischer Spiegel auf eine mangelnde Adhärenz hin.

#### **4.11. Kontrolle der Medikamenteneinnahme**

Eine gängige Methode die (in einem gewissen Zeitraum) tatsächlich eingenommene Dosis zu bestimmen ist es, die Differenz aus der in einer Packung verbliebenen Menge an Medikamenten mit der Ursprünglich darin enthaltenen zu vergleichen. Die Patienten erhielten bei einem Kontrolltermin immer mehr Medikamente, als tatsächlich für den Zeitraum nötig wären und brachten die Packungen mit den darin verbliebenen Medikamenten zum nächsten Nachsorgetermin wieder mit. Anhand der Differenz der Menge der verbliebenen Medikamente und der ursprünglich mitgegebenen Menge konnte die tatsächlich eingenommen Menge berechnet werden.

Es lagen Daten zu 32 LPV-Konzentrationsmessungen vor.

Die Werte der errechneten Medikamenteneinnahme wichen um bis zu 51% in Richtung einer gesteigerten Einnahme und um bis zu 28% in Richtung einer verminderten Einnahme ab

Der Mittelwert der Abweichung der Medikamenteneinnahme von der verordneten Menge betrug 16%.

Der Median der Abweichung der Medikamenteneinnahme von der verordneten Menge betrug 13%.

Zwischen gemessener LPV-Serumkonzentration und kalkulierter Medikamenteneinnahme ergab sich keinerlei Korrelation. Der Korrelationskoeffizient betrug -0.05.

Gründe für die weitestgehend übermäßige Einnahme der Medikamente waren aus den vorliegenden Unterlagen nicht ersichtlich.

#### **4.12. Serumspiegel, welche zu einem zufälligen Zeitpunkt gemessen wurden**

Es liegen Daten zu sechs Patienten vor, bei denen jeweils eine LPV-Serumspiegelbestimmung durchgeführt wurde, ohne dass das Zeitintervall zwischen Einnahme der Medikation und der Blutentnahme bekannt war.

Diese Daten flossen in die Statistiken, welche unter 4.1 - 4.12. verwendet werden, nicht mit ein. Hier wurden nur die Daten der Patienten, bei denen ein Talspiegel bestimmt wurde, und nicht die Daten der Patienten, bei denen Zufallsspiegel bestimmt wurden, verwendet.

Im Folgenden wird das TDM der Zufallsspiegel beschrieben.

##### Altersverteilung

Der jüngste Patient war elf Monate und zehn Tage alt, der älteste Patient war ein Jahr und zwölf Monate alt.

Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Lopinavirspiegelmessung ein Jahr und sechs Monate, im Mittelwert 1,43 Jahre (SD 0,44 Jahre) und der Median betrug 1,45 Jahre.

##### Geschlechterverteilung

Fünf der Patienten waren weiblich (83%), einer war männlich (17%).

##### Antivirale Medikation der Patienten

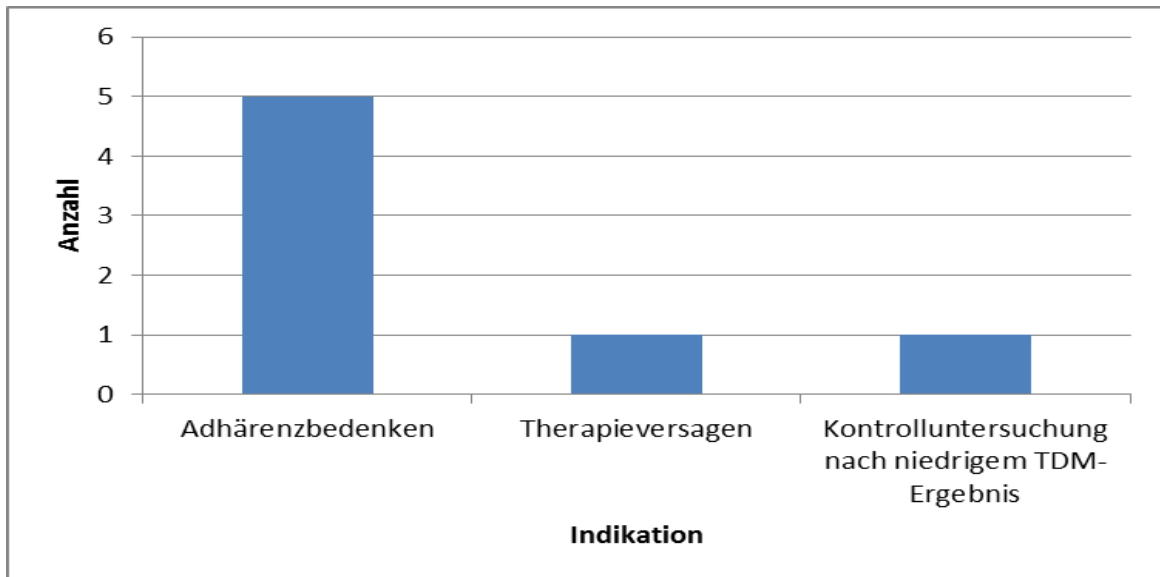
Die Patienten wurden alle mit einer Kombinationstherapie (HAART) behandelt: Alle Patienten erhielten Azidothymidin (AZT), Lamivudin (3TC) und Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV) als Kombinationspräparat, davon zwei zusätzlich RTV.

##### Indikation zum LPV-TDM

Bei vier Patienten wurde das TDM aufgrund von Adhärenzbedenken durchgeführt. Bei einem Patienten wurde das TDM aufgrund einer chronisch

niedrigen CD4+ Zellzahl (Therapieversagen) durchgeführt. Bei einem Patienten wurde das TDM aufgrund von Adhärenzbedenken und wegen eines vorherigen niedrigen TDM-Resultats durchgeführt.

Die Indikationen zum TDM der zu einem zufälligen Zeitpunkt gemessenen LPV-Konzentrationen sind in Abbildung 9 zusammengefasst.



**Abb. 9:** Indikationen zum LPV-TDM bei Zufallsspiegeln. Eine Mehrfachnennung kommt vor (n= 7).

#### Höhe der einzelnen Spiegel und Zeitraum zwischen letzter LPV-Dosis und TDM

Insgesamt wurden 6 Spiegel gemessen.

Der Wertebereich reicht von unter der Nachweisgrenze (<0,1) mg/l bis 10.5 mg/l.

Der Mittelwert lag bei 3.81 mg/l.

Der Median lag bei 2.65 mg/l.

Der maximale Zeitraum zwischen letzter LPV-Dosis und TDM betrug 6 Stunden und 20 Minuten.

Der minimale Zeitraum zwischen letzter LPV-Dosis und TDM betrug eine Stunde und 25 Minuten.

Der Mittelwert des Zeitraums zwischen letzter LPV-Dosis und TDM betrug 4 Stunden und 8 Minuten.



Die einzelnen Spiegel und der Zeitraum zwischen letzter LPV-Dosis und TDM sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

(Die Ziffernvergabe der Patienten erfolgt konsekutiv)

Patient	LPV-Spiegel [mg/l]	Zeit [h]
A	<0,1	4,25
B	5,2	3,40
C	<0,1	4,40
D	0,1	1,25
E	7,1	4
F	10,5	6,20

**Tab. 6:** LPV-Spiegel und Zeitraum zwischen letzter LPV-Einnahme und TDM

#### Einzelergebnisse im klinischen Kontext

Ergebnisse, welche zu intensiver Adhärenzberatung führten:

- Bei der ein Jahr und sieben Monate alten Patientin A wurde die LPV-Serumspiegelbestimmung aufgrund von Adhärenzbedenken durchgeführt. Sie erhielt eine Dosis von 534 mg/m<sup>2</sup>/d. Es wurde angegeben, dass die letzte Medikamenteneinnahme 4h 25 min vorher stattfand. Es war kein LPV-Spiegel nachweisbar. Zum Zeitpunkt des TDM lag die CD4+ Zellzahl bei 655/μl (17.2%). Die Viruslast betrug 92.200/ml. Als Konsequenz auf den insuffizienten LPV-Spiegel wurde mit den Erziehungsberechtigten ein intensives Aufklärungsgespräch zu Bedeutung der regelmäßigen Medikamenteneinnahme geführt. Drei Monate später wurde die Viruslast erneut gemessen und betrug 660/ml, weitere drei Monate später lag sie unter der Nachweisgrenze.
- Auch bei dieser Patientin C wurde das TDM aufgrund des Verdachts auf mangelnde Adhärenz durchgeführt. Die Patientin war zum Zeitpunkt elf Monate und zehn Tage alt. Zur Tb-Prophylaxe erhielt die Patientin

Rifampicin. Die Patientin erhielt eine Dosis von 568 mg/m<sup>2</sup>/d. Zusätzlich erhielt die Patientin RTV zur Boosterung. Es wurde angegeben, dass die letzte Medikamenteneinnahme 4h 40min vorher stattfand. Bei der Patientin war im Serum kein LPV nachweisbar. Als Konsequenz wurde mit den Fürsorgepersonen ein intensives Gespräch zur Bedeutung der regelmäßigen Medikamenteneinnahme geführt. Die Zahl der CD4+-Lymphozyten der Patientin lag bei 1.124/μl (21.4%). Eine Bestimmung der Viruslast wurde nicht durchgeführt.

Die übrigen Einzelergebnisse im klinischen Kontext:

- Die Patientin B war zum Zeitpunkt des TDM zwölf Monate alt. Zur Tuberkuloseprophylaxe erhielt die Patientin Rifampicin und zur Boosterung zusätzlich RTV. Das TDM wurde aufgrund von Adhärenzbedenken durchgeführt. Bei einer LPV-Dosis von 520 mg/m<sup>2</sup>/d lag der LPV-Serumspiegel bei 5.2 mg/l. Die letzte Medikamenteneinnahme fand 2h 40min vorher statt. Die CD4+ Zellzahl lag bei 648/μl (23%). Eine Messung der Viruslast wurde nicht durchgeführt.
- Die ein Jahr und zwölf Monate alte Patientin D erhielt eine LPV-Dosis von 600 mg/m<sup>2</sup>/d. Trotz HAART wurde bei der Patientin seit einem Jahr mehrfach eine niedrige Zahl an CD4+-Lymphozyten gemessen. Daher sollte zur Kontrolle der Medikamenteneinnahme eine LPV-Serumspiegelbestimmung durchgeführt werden. Die CD4+ -Zellzahl zum Zeitpunkt des TDM lag bei 850/μl (20.2%). Die Erziehungsberechtigten gaben an, die letzte LPV-Dosis eineinhalb Stunden vor der LPV-Konzentrationsmessung verabreicht zu haben. Das Testergebnis ergab einen LPV-Spiegel von 0.1 mg/l.
- Der Patient E war zum Zeitpunkt des TDM ein Jahr und elf Monate alt. Er erhielt eine LPV-Dosis von 534 mg/m<sup>2</sup>/d. Bei dem Patienten wurde in der Vergangenheit bereits eine LPV-Serumspiegelbestimmung durchgeführt,

bei welcher kein LPV-Spiegel nachgewiesen werden konnte. Das TDM war aufgrund von Adhärenzbedenken und aufgrund einer Kontrolle nach subtherapeutischem Spiegel indiziert. Die LPV-Konzentration betrug 7.1 mg/l. Die letzte Medikamenteneinnahme fand vier Stunden vorher statt. Die CD4+-Zellzahl lag bei 1.900/ $\mu$ l (34.9%).

- Bei der ein Jahr und elf Monate alten Patientin F wurde das TDM aufgrund von Adhärenzbedenken durchgeführt. Die Patientin erhielt eine Dosis von 508 mg/m<sup>2</sup>/d. Die Patientin nahm ihre letzte LPV-Dosis fünf Stunden vor der LPV-Spiegelmessung ein. Der LPV-Serumspiegel lag bei 10.5 mg/l. Die CD4+-Zellzahl lag bei 2.826/ $\mu$ l (37%). Die Viruslast vor Beginn der HAART lag bei 15.880/ml. Zum Zeitpunkt des TDM lag die Viruslast unter der Nachweisgrenze.

## 5. Diskussion

Durch die Hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) gelingt es, die HI-Viruslast zu senken, und so bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten eine Progression der HIV-Infektion zu verhindern. Um die Virusreplikation langfristig zu hemmen, sind ausreichend hohe und möglichst stabile Medikamentenspiegel nötig.

Therapieversagen, die damit verbundene Gefahr der Entstehung resistenter Viruspartikel und Langzeitnebenwirkungen einer HAART stellen aufgrund der nötigen langfristigen und kontinuierlichen Therapie die größten therapeutischen Probleme dar. Bei Kindern hat dies eine besonders große Bedeutung, da sie über Jahrzehnte antiretroviral therapiert werden müssen. Jedoch können Kinder nicht für sich selbst sorgen, sodass hier auch an die Erziehungsberechtigten große Anforderungen gestellt werden. Zusätzlich bestehen bei der antiviralen Therapie von Kindern häufig Probleme wie Schwierigkeiten bei der Medikamenteneinnahme.

Nebenwirkungen sind bei Kindern aufgrund der schwierigen Anamnese und der multiplen Differentialdiagnosen häufig schwerer zu erkennen als bei Erwachsenen. Möglicherweise stellt das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) hier eine gute Hilfe zur Therapiekontrolle dar. Jedoch ist der Benefit der Durchführung von TDM umstritten. Es existieren nur wenige Untersuchungen, welche klar einen positiven Effekt in der ART bei HIV belegen. Ziel der vorliegenden Arbeit war es daher, die Bedeutung von TDM bei HIV-positiven Kindern zu untersuchen.

In Deutschland leben derzeit weniger als 200 HIV-positive Kinder, in Südafrika circa 460.000 [5]. Eine Untersuchung von Daten von Kindern bietet sich daher in Südafrika aufgrund der hohen Prävalenz an.

In der vorliegenden Arbeit wurden Daten eines Therapeutischen Drug Monitoring von HIV-positiven Kindern im Alter von fünf Monaten bis drei Jahren untersucht. Die Erfassung der Daten erfolgte retrospektiv im Zeitraum von

Februar bis Juli 2009 aus den Krankenakten am Tygerberg Hospital, University of Stellenbosch, in Südafrika.

Insbesondere wurden, um den klinischen Kontext des TDM zu beschreiben, Patientenkollektiv, Indikationsstellung, antiretrovirale Medikation, Komedikation, Serumspiegel des HIV-Protease-Inhibitors Lopinavir (LPV), CD4+-Zellzahl, Viruslast und therapeutische Konsequenzen untersucht.

Es standen Daten zu 36 LPV-Talspiegeln zu Verfügung, welche bei 26 Kindern bestimmt wurden. Das Durchschnittsalter der Kinder zum Zeitpunkt der LPV-Serumspiegelbestimmung lag bei einem Jahr und sieben Monaten.

Die Kinder erhielten eine HAART, bestehend aus AZT, 3Tc, und LPV/RTV, einer zusätzlich ABC. Dies entspricht den Leitlinien für die First-Line Therapie für Kinder in Südafrika [96, 98].

### **5.1. Indikationsstellung**

Laut europäischen und amerikanischen Leitlinien wird die Durchführung eines TDM in speziellen Situationen empfohlen [46, 50, 56, 96]. Solche Situationen sind im Folgenden aufgeführt:

- Verdacht auf Medikamenteninteraktion
- Veränderungen der Pathophysiologie, welche einen Einfluss auf Resorption oder Metabolismus haben können
- mangelndes virologisches Ansprechen auf die Therapie
- schwangere Patienten
- HAART mit Medikamentenkombinationen, für welche nur unzureichend Daten vorhanden sind
- vorbehandelte Patienten
- Zeichen von Medikamententoxizität
  
- Kinder in folgenden Szenarien:
  - Einsatz von antiretroviralen Medikamenten, für welche wenig klinische oder pharmakokinetische Erfahrung vorliegt
  - Medikamenteninteraktionen

- Verdacht auf Toxizität
- Verdacht auf Malabsorption
- Virologisches Versagen

Die häufigste Indikationsstellung in der vorliegenden Untersuchung war der Verdacht auf eine mangelhafte Therapieadhärenz (n=12), gefolgt von dem Verdacht auf Medikamenteninteraktionen bei Komedikation mit Rifampicin (n=7). Weitere häufige Indikationen waren Virologisches Versagen (n=5), Kontrolluntersuchung nach vorheriger hoher oder niedriger Serumspiegelbestimmung (n=6) und der Verdacht auf Toxizität (n=6).

In Südafrika besteht aufgrund der fehlenden Ressourcen und der hohen HIV-Prävalenz keine Möglichkeit, bei allen Patienten, bei welchen laut Leitlinien ein TDM empfohlen wird, diesen Test durchzuführen.

Hierdurch könnte jedoch insbesondere bei Kindern eine größere Therapiesicherheit erreicht werden und Nebenwirkungen durch zu hohe Medikamentenspiegel vermieden werden.

Die Indikationen der in der vorliegenden Untersuchung beschriebenen TDM decken sich mit den laut Leitlinien empfohlenen Indikationen. Lediglich der Verdacht auf mangelnde Therapieadhärenz ist nicht aufgeführt. Bei 17 TDM-Tests der vorliegenden Untersuchung lag der gemessene LPV-Spiegel <1mg/l. Dies zeigt, dass es durch TDM möglich ist, Rückschlüsse auf die Therapieadhärenz zu ziehen. Daher ist der Verdacht auf eine geringe Therapieadhärenz eine wichtige Indikation für die Durchführung eines TDM.

## 5.2. Höhe der LPV-Spiegel

Insgesamt wurden 36 Talspiegel gemessen.

Bei sieben (19%) LPV-Spiegelbestimmungen war keine LPV-Konzentration im Serum nachweisbar. Eine wahrscheinliche Ursache dafür könnte sein, dass diese Patienten in den letzten Tagen kein LPV eingenommen haben.

Zehn (28%) der gemessenen LPV-Spiegel lagen unterhalb des therapeutischen Bereichs von 1 mg/l, obwohl die kalkulierte Dosis/m<sup>2</sup> im Normbereich war. Bei diesen Patienten könnten neben einer unzureichenden Adhärenz verschiedene Ursachen zu dem niedrigen Testergebnis beigetragen haben. Bei fünf der zehn Patienten mit subtherapeutischem Spiegel lag eine Komedikation mit Rifampicin vor. Bei diesen könnte man davon ausgehen, dass eine Ursache des niedrigen Spiegels die Induktion des Metabolismus von LPV ist. Ebenso könnte eine unregelmäßige Medikamenteneinnahme oder eine Resorptionsstörung dafür verantwortlich sein.

Dies zeigt, dass durch TDM häufig subtherapeutischen LPV-Spiegel erkannt werden können und in der Folge kann auf die Ursache für den niedrigen Spiegel reagiert werden. Besonders für PIs wurde gezeigt, dass die Therapieeffizienz durch den Einsatz von TDM verbessert wird [8,9].

Neun (25%) der LPV-Spiegel lagen im therapeutischen Bereich von 1-6 mg/l. Bei zwei von ihnen wurde die Viruslast bestimmt und lag unter der Nachweisgrenze. Es kann angenommen werden, dass bei diesen Patienten im Untersuchungszeitraum eine adäquate, replikationshemmende LPV-Serumkonzentration bestand.

Zehn (28%) LPV-Spiegel lagen oberhalb des therapeutischen Bereichs. Nur bei einem Patienten ging man davon aus, dass eine mögliche toxische Wirkung (Gewichtsverlust) tatsächlich mit dem hohen LPV-Spiegel (15,1 mg/l) zusammenhing. Aufgrund des guten klinischen Allgemeinzustands der anderen Patienten wurde die Dosierung bei den anderen Patienten nicht verändert.

Möglicherweise treten akute Nebenwirkungen wie Übelkeit oder Erbrechen bei hohen LPV-Konzentrationen bei Kindern seltener als erwartet auf.

Der höchste gemessene Spiegel betrug 16 mg/l. Der Patient zeigte keine Zeichen einer Unverträglichkeit der hohen Serumkonzentration. Allerdings liegen keine Angaben zu dem Zeitpunkt der letzten LPV-Dosiseinnahme vor. Es wäre möglich, dass es sich bei dem gemessenen Spiegel nicht um einen Talspiegel handelt. Dies wird nahegelegt durch die veröffentlichten Spitzenspiegel, welche je nach Studie im Bereich  $14,8 \pm 2,4$  mg/l oder  $15 \pm 5,9$  mg/l liegen [51, 52]. Möglicherweise handelt es sich bei den anderen sechs LPV-Konzentrationen im Bereich 9 -13,1 mg/l ebenso nicht um Talspiegel. Um einen LPV-Spiegel im klinischen Kontext richtig einordnen zu können, ist es wichtig, dass der Zeitpunkt der letzten LPV-Einnahme bekannt ist.

Interindividuelle Schwankungen der LPV-Konzentrationen werden auch in anderen Arbeiten beschrieben. In einer Studie von Verweel et al. wird berichtet, dass 7 (30%) von 23 Kindern subtherapeutische LPV-Serumkonzentrationen hatten [88].

In einer Studie von Lambert et al. lagen bei 13% der erwachsenen Patienten die LPV-Spiegel unterhalb des therapeutischen Bereichs ( $<1$ mg/l) [102]. In der vorliegenden Untersuchung war dies bei 47% der gemessenen Werte der Fall. Allerdings wurden bei der Studie von Lambert et al. Patienten, bei denen ein Verdacht auf Nicht-Adhärenz bestand, von der Studie ausgeschlossen. Als Ausschlusskriterium galt ein Cut-off Wert von 0.36mg/l. Überträgt man diesen Cut-off Wert auf die vorliegenden Daten, so beträgt der Anteil an subtherapeutischen Spiegeln 18% (5 von 28).

Teasdale et al. berichteten in einer Arbeit über die Therapieadhärenz bei 269 südafrikanischen Kindern von den häufigsten Ursachen für eine fehlerhafte oder unterlassene Medikamenteneinnahme: Die häufigste Ursache bestand in einem unkooperativen Kind (40%). Bei 38% vergaß der Erziehungsberechtigte die Medikamente zu verabreichen, bei 33% wurden die Medikamente aufgrund von Angst vor Nebenwirkungen nicht gegeben, bei 15 % sollte kein Dritter die Einnahme der ART bemerken (Mehrfachnennungen kommen vor) [89]. Dies



deutet auf ein wichtiges Problem hin, welches oft ein Problem für HIV-positive Patienten ist: Stigmatisierung.

### LPV-Dosierung

Aktuelle Empfehlungen der amerikanischen Leitlinie und des Herstellers des LPV-Präparats für die Dosierung von LPV/RTV bei Kindern sind im Folgenden dargestellt [96,97]:

Kinder im Alter von 14 Tagen bis 6 Monate:	600/150 mg/m <sup>2</sup> /d
Kinder im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren:	
Körpergewicht 7 - 15 kg:	460/115 mg/m <sup>2</sup> /d
Körpergewicht 15 - 40 kg:	460/115 mg/m <sup>2</sup> /d
	(max. Dosis 800/200 mg)

In dieser Untersuchung lagen die LPV Dosierungen bei einer Spannweite von 482-710 mg/m<sup>2</sup>/d, einem Mittelwert von 554±54 mg/m<sup>2</sup>/d. und einem Median von 542 mg/m<sup>2</sup>/d in ähnlicher Größenordnung.

Ein Patient war jünger als 6 Monate, dieser erhielt eine Dosis von 630 mg/m<sup>2</sup>/d. Donegan et al. berichteten, dass die Dosierungen in ihrem Patientenkollektiv von 1201 Kindern aus Großbritannien bei 10% der Kinder mehr als 10% unter 460 mg/m<sup>2</sup> und bei 12% mehr als 10% über 600 mg/m<sup>2</sup> lagen [85]. Derart weite Abweichungen von der empfohlenen Dosierung kamen in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit nicht vor.

Bei einem Patienten wurde die Dosis aufgrund von Toxizität (Gewichtsverlust; LPV-Spiegel 15,1mg/l) gesenkt, obwohl die Dosis bei 610 mg/m<sup>2</sup>/d im Vergleich zu dem Mittelwert der Dosierungen nicht signifikant höher lag. Die Dosis wurde auf 524 mg/m<sup>2</sup>/d gesenkt, bei dieser lag der LPV-Spiegel bei 9,8mg/l. Das Körpergewicht des Patienten betrug 13 kg. Die angepasste Dosierung entspricht eher den Dosierungen, die in den Leitlinien empfohlen werden, sie ist aber immer noch hoch.

Bei drei Patienten wurde die Dosis erhöht, da die kalkulierte Dosis/m<sup>2</sup> nicht ausreichend war, um eine LPV-Konzentration im therapeutischen Bereich zu erreichen. Zwei von diesen erhielten Rifampicin zur Tb-Prophylaxe. Dies könnte

darauf hinweisen, dass es im Falle von Komedikation mit Medikamenten, die zu einer Induktion des Arzneimittelmetabolismus führen, häufig nötig ist, die Dosierung anzupassen. Donegan et al. zeigten, dass es bei Kindern häufig gelingt, durch eine höhere Dosierung eine langanhaltende Suppression der Virusreplikation zu erreichen, ohne, dass sich die Verträglichkeit verschlechtert [85].

#### Zeit zwischen LPV-Einnahme und Spiegelbestimmung

Um eine gemessene LPV-Serumkonzentration einordnen zu können, ist es notwendig zu wissen, wann die letzte Dosis LPV eingenommen wurde. Die Zeit zwischen letzter LPV-Einnahme und TDM betrug im Mittelwert 13h 36min. LPV/RTV sollte circa alle zwölf Stunden eingenommen werden, um einen konstanten Wirkspiegel zu gewährleisten. Spitzenspiegel werden circa 4h nach Einnahme von LPV erreicht [51].

Bei zwölf Patienten ergab das TDM einen subtherapeutischen LPV-Spiegel <1mg/l, obwohl die Erziehungsberechtigten angaben, dass die letzte Medikamenteneinnahme 11h 45min – 15h vorher stattgefunden hat. Bei einigen dieser Patienten, deren LPV-Spiegel sehr niedrig waren, könnte vermutet werden, dass der Zeitraum zwischen letzter eingenommener Dosis und TDM länger als angegeben war.

Sieben Spiegel lagen im Bereich von 8-18 mg/l, obwohl die letzte Medikamenteneinnahme 11 h 35 min – 14 h 15 min zurücklag. Die hohen LPV-Spiegel könnten so interpretiert werden, dass es sich nicht um Talspiegel handelt.

### 5.3. LPV-Toxizität

Bei einer Überdosierung von LPV können unterschiedliche unerwünschte Nebenwirkungen auftreten. Hier muss zwischen akuter Toxizität und Langzeitnebenwirkungen unterschieden werden. Typische unerwünschte Wirkungen bei zu hohen PI-Serumspiegeln sind Übelkeit und gastrointestinale Beschwerden. Außerdem treten vermehrt erhöhte Triglycerid- und Cholesterinwerte auf und es kann zu Fettverteilungsstörungen kommen [48,53].

Von den Patienten, welche in der vorliegenden Untersuchung beschrieben werden, litt ein Patient an Symptomen, die auf einen zu hohen LPV-Spiegel hinweisen könnten. Der Patient nahm an Gewicht ab. Hierfür kommen bei HIV-positiven Kindern viele Ursachen in Frage. Der Gewichtsverlust wurde im Zusammenhang mit einem sehr hohen LPV-Talspiegel von 15,1mg/l als unerwünschte Wirkung der LPV-Konzentration gewertet. Das TDM ermöglichte es, die Dosierung auf die individuelle nötige Menge zu reduzieren.

Der klinische Verdacht auf eine toxische Wirkkonzentration bestand bei sechs Kindern. Jedoch hatten fünf von ihnen LPV-Spiegel im therapeutischen Bereich. Nur bei einem Patienten lag tatsächlich eine Konzentration oberhalb des therapeutischen Bereichs vor. Auch Duong et al. berichten, dass nur fünf von 21 Patienten mit dem klinischen Verdacht auf eine toxische Wirkung tatsächlich mit hohen Serumkonzentrationen assoziierte Symptome hatten [72].

Aufgrund der individuell unterschiedlichen Verträglichkeit des LPV ist es möglich, dass bei manchen Kindern Symptome, wie Appetitlosigkeit oder Diarrhöen, fälschlicherweise nicht als eine Nebenwirkung des LPV erkannt werden, falls die LPV-Konzentration im therapeutischen Bereich liegt.

Andererseits könnte bei manchen Symptomen, wie Übelkeit, Appetitlosigkeit oder auch Diarrhöen eine eindeutige Zuordnung zu einer einzigen Ursache insbesondere bei HIV-positiven Kindern letztlich schwierig sein. Falls hier eine Dosisanpassung nur aufgrund der Klinik erfolgt, könnte bei einer tatsächlich im

therapeutischen Bereich liegenden Konzentration irrtümlicherweise die Dosis reduziert werden.

Neun LPV-Spiegel (25%) lagen über dem therapeutischen Bereich >6mg/l, aber die Patienten berichteten über keinerlei Nebenwirkung. Möglicherweise besteht individuell eine große Variabilität in der Toleranz einer LPV-Konzentration.

Neben den akuten Unverträglichkeiten der HAART spielen bei Kindern durch die erforderliche lebenslange Therapie insbesondere Langzeitnebenwirkungen eine bedeutende Rolle. Bei PIs sind hier vor allem Störungen im Fettstoffwechsel, die zu Lipodystrophie und Dyslipidämie führen, zu nennen. Hiermit geht ein erhöhtes Risiko einher, ein metabolisches Syndrom zu entwickeln und es besteht ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko [49, 73]. Eine Lipodystrophie kann aufgrund der Fettverteilungsstörung und der damit möglicherweise einhergehenden Stigmatisierung die Adhärenz negativ beeinflussen. Manche Autoren kritisieren LPV-TDM, da sich aufgrund der hohen intraindividuellen Schwankungen des LPV-Serumspiegels durch Dosisanpassungen Nebenwirkungen wie die Lipidstoffwechselstörung nicht verhindern ließen [81, 82].

Bei lediglich einmaliger Durchführung eines TDM ist es schwierig, den Serumspiegel richtig zu interpretieren, da der Spiegel vielen Einflussgrößen unterliegt. Bei routinemäßiger Anwendung von LPV-Serumspiegelbestimmungen könnten Medikamenten-Dosierungen häufig soweit gesenkt werden, dass eine gute Verträglichkeit der Medikamente besteht, ohne dabei das Risiko einer Resistenzentwicklung durch unzureichende Serumspiegel zu steigern.

Eine große italienische Studie mit über 5000 Patienten von Perrone et al. zeigte, dass sich durch den routinemäßigen Einsatz von TDM die Adhärenz signifikant von 78 auf 94% steigern ließ. Auch konnten durch das TDM HIV-assoziierte Hospitalisierungen deutlich reduziert werden und so auch die Behandlungskosten um über 50% gesenkt werden [95].

Jackson et al. zeigten, dass mit niedrigeren LPV-Dosen eine ausreichende Serumkonzentration erreicht wird [74]. La Porte et al. berichteten, dass auch eine einmal tägliche LPV-Gabe, mit daraus resultierenden höheren Spitzenspiegeln von Kindern gut toleriert wird [83]. Um die Langzeitfolgen der ART bei Kindern adäquat beurteilen zu können und möglichst optimale Medikamentendosierungen zu erreichen, sind weitere große Studien nötig.

#### **5.4. Resistenzentstehung**

Die Hauptursache für das Versagen einer HAART ist eine Entstehung resistenter Virusvarianten. Das Auftreten resistenter Viruspartikel ist bedingt durch den Selektionsdruck unter ART sowie die hohe Replikations- und Spontanmutationsrate von HIV und wird durch subtherapeutische Serumsiegel begünstigt. Hieraus resultiert ein Anstieg der Viruslast, eine Reduktion der Zahl der CD4+-Zellen und das Auftreten opportunistischer Infektionen [26].

Fünf LPV-Konzentrationsbestimmungen wurden in der vorliegenden Untersuchung wegen virologischen Versagens durchgeführt. Hier bestand der Verdacht auf resistente HI-Virusvarianten.

Bei einem Patienten wurde angenommen, dass mangelnde Therapieadhärenz zu dem Anstieg der Viruslast beitrug. Nach Durchführung einer Adhärenzberatung mit den Erziehungsberechtigten sank bei diesem Patient die Viruslast unter die Nachweisgrenze. Dies deutet darauf hin, dass bei diesem Patienten mangelnde Therapieadhärenz zu der hohen Viruslast beigetragen hat.

Bei einem anderen ging man von einer zu geringen LPV-Dosis aus. Nach einer Dosissteigerung wurde die Viruslast erneut bestimmt und lag unter der Nachweisgrenze. Es kann angenommen werden, dass durch die höhere LPV-Dosierung ein wirksamer Serumspiegel erreicht wurde.

Bei zwei Patienten lag der LPV-Spiegel im therapeutischen Bereich. Die Viruslast wurde einige Wochen später erneut bestimmt und war angestiegen. Möglicherweise trug bei diesen Patienten eine Resistenzentwicklung zu der hohen Viruslast bei. Eine Resistenztestung wurde jedoch nicht durchgeführt.

Durch eine Umstellung der ART auf ein anderes Regime könnte die Virusreplikation gehemmt werden. Leider besteht in Schwellenländern wie Südafrika diese Möglichkeit aufgrund von mangelnder Verfügbarkeit der antiretroviralen Medikamente oft nicht. Bei den Kindern, welche in dieser Untersuchung beschrieben werden, wurde kein Regimewechsel vorgenommen. Eine Möglichkeit, die Ursache des virologischen Versagens herauszufinden, ist eine Resistenztestung. Diese stand im Tygerberg Hospital nicht zu Verfügung. In einer Studie von Aboulker et al. wurde beschrieben, dass 6 von 20 Kindern unter HAART innerhalb von 72 Wochen resistente HIV-Mutanten entwickelten [7]. In einer großen retrospektiven Studie von Sebunya et al. mit 701 Kindern entwickelten 34% ein virologisches Versagen innerhalb von 2 Jahren. Hauptursache hierfür war mangelnde Therapieadhärenz [10].

## **5.5. Therapieadhärenz**

Um einen konstanten LPV-Serumspiegel, durch den die HI-Virusreplikation permanent gehemmt wird, aufrecht zu halten, ist eine regelmäßige Medikamenteneinnahme notwendig. TDM ist zur Kontrolle der Therapieadhärenz eine große Hilfe. Es wurde gezeigt, dass die Schwankungsbreite der Medikamentenspiegel bei Patienten mit eingeschränkter Therapieadhärenz deutlich größer ist als bei Patienten mit einer guten Adhärenz [87]. Durch Beratungsgespräche zur Verbesserung der Therapietreue lässt sich die Adhärenz positiv beeinflussen [33,34].

Bei 69,5% (25 von 36) der LPV-Konzentrationsmessungen der vorliegenden Untersuchung lagen die LPV-Spiegel im therapeutischen Bereich. Dies kann als Hinweis auf eine adäquate Therapie gewertet werden. Es wird berichtet, dass bei Kindern die Adhärenz häufig nur 60 - 80% beträgt [34, 90].

In der vorliegenden Untersuchung wurde das TDM bei zwölf Patienten aufgrund des Verdachts auf mangelnde Adhärenz durchgeführt. Bei sechs von ihnen war kein LPV-Spiegel im Serum nachweisbar und ein Patient hatte einen subtherapeutischen Spiegel. Bei diesen Patienten ist eine mangelhafte Adhärenz wahrscheinlich. TDM ermöglicht hier die Verifizierung eines

Verdachts und eröffnet so die Möglichkeit, positiv auf die Therapieadhärenz einzuwirken.

Bei vier weiteren Patienten ergab die LPV-Konzentrationsmessung einen subtherapeutischen Spiegel, der vermutlich auf mangelnde Adhärenz zurückzuführen war, obwohl dies vorher nicht vermutet wurde. Auch bei diesen Patienten ergab sich durch das TDM die Chance, durch intensive Gespräche, in denen auf die regelmäßige Medikamenteneinnahme hingewirkt wird, die Therapie zu beeinflussen.

Das TDM wurde bei drei Patienten wiederholt, um nach einem Beratungsgespräch zur Adhärenz den LPV-Spiegel zu kontrollieren. Dabei ergab das TDM einen therapeutischen Spiegel. Dies verdeutlicht, dass regelmäßige Beratungsgespräche einen positiven Einfluss auf die Adhärenz haben.

Dies beschreiben auch Cooperman et al., in deren Studie mit Erwachsenen HIV-positiven Patienten durch ein Beratungsgespräch ein Anstieg der Adhärenz um bis zu 20% erreicht wurde [33].

Ein einmaliges TDM lässt nur eine eingeschränkte Interpretation zu, da der Serumspiegel vielen Einflussgrößen unterliegt. So können sich neben individuellen pharmakokinetischen und pharmakogenetischen Differenzen, auch akute Erkrankungen und der Zeitpunkt der letzten Medikamenten- und Nahrungseinnahme oder Resorptionsstörungen auswirken. Um nicht nur die kurzfristige Medikamenteneinnahme zu beurteilen, sondern um den Verlauf darstellen zu können, bietet sich eine regelmäßige Anwendung von TDM an.

Ebenso wäre eine bessere Beurteilung des Effekts der Adhärenzberatungen möglich, falls das TDM bei mehr Patienten nicht nur einmal durchgeführt worden wäre.

Um den positiven Effekt von Beratungsgesprächen zu sichern, werden weitere Studien gefordert [35, 36].

Für das Monitoring der Therapieadhärenz reicht eine alleinige Befragung von Erziehungsberechtigten der Kinder nicht aus. Teasdale et al. berichten, dass das regelmäßige Zählen der in der verschriebenen Medikamentenpackung verbliebenen Tabletten eine gute Methode ist, die Adhärenz zu messen [89]. In der vorliegenden Untersuchung zeigte sich keinerlei Korrelation zwischen dem LPV- Serumspiegel und der aus den in einer Verpackung verbliebenen Medikamenten kalkulierten Adhärenz. Der Korrelationskoeffizient lag bei -0,05. In dem hier untersuchten Patientenkollektiv konnte die kalkulierte Adhärenz die Wertigkeit zur Beurteilung der Therapietreue damit nicht belegen.

Der Korrelationskoeffizient zwischen der gemessenen LPV-Konzentration und dem Zeitraum zwischen letzter Medikamenteneinnahme und TDM beträgt -0,29. Dies deutet auf einen nur geringen linearen Zusammenhang zwischen beiden Parametern hin. Die Aussagekraft des Korrelationskoeffizienten ist jedoch aufgrund der erheblichen interindividuellen Schwankungen der LPV-Spiegel eingeschränkt. Negativen Einfluss auf den Korrelationskoeffizienten hat möglicherweise die Tatsache, dass nicht alle Zeitpunkte der letzten LPV-Einnahme korrekt angegeben wurden.

Auch Kahana et al. berichten über eine schwache Aussagekraft einer Selbstauskunft zur Therapieadhärenz [67]. Andere Autoren berichten dagegen über eine gute Korrelation zwischen Selbstauskunft zur Adhärenz und TDM [80, 90]

Eine gute Möglichkeit für das Monitoring der Therapieadhärenz stellt die Kombination von verschiedenen Erfassungsmöglichkeiten dar: Neben dem TDM ist ein Fragebogen oder ein Interview zur Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme sinnvoll. Eine weitere Möglichkeit stellt das MEMS (Medication Event Monitoring System) dar, eine elektronische Erfassung des Öffnens einer Medikamentenpackung; dies ist aber insbesondere in ressourcen-armen Ländern wie Südafrika nicht einsetzbar.



## 5.6. Einfluss des LPV-TDM auf klinische Entscheidungen

In der vorliegenden Untersuchung fand bei 10% der Fälle aufgrund des TDM Resultats eine Dosisanpassung der Medikamente statt. Bei 30% der Patienten fand ein Adhärenzberatungsgespräch statt. Bei 17% der Patienten wurde das TDM wiederholt, um eine erneute Kontrolle des LPV-Spiegels nach Dosisanpassung oder nach Adhärenzberatung durchzuführen. Bei 43% der LPV-Spiegel wurde das Behandlungsregime unverändert fortgeführt.

Im Vergleich dazu fand bei einer retrospektiven Studie aus Irland von Caswell et al., die den Einfluss von TDM auf klinische Entscheidungen bei Schwangeren beschreibt, eine Dosisanpassung nach TDM in 10% der Fälle statt [91]. Eine Adhärenzberatung fand bei 11% statt, ein erneutes TDM wurde bei 29% der Patienten durchgeführt und 89% der Konzentrationen lagen im therapeutischen Bereich.

Vergleichbare Daten von Kindern sind nicht publiziert.

Unterschiede in der Häufigkeit der Adhärenzberatung lassen sich durch die Unterschiede in der Therapieadhärenz erklären.

Möglicherweise können Kinder mehr als Erwachsene von einem TDM profitieren, durch das die Therapietreue verbessert werden kann, da bei Kindern die Adhärenz durchschnittlich geringer ist [90]. Allerdings muss auch auf Unterschiede in der Möglichkeit zur Therapietreue hingewiesen werden: Erwachsene Patienten können selbst zum Arzt gehen und selbstständig ihre Medikamente einnehmen, wohingegen Kinder auf ihre Erziehungsberechtigten angewiesen sind. Dies könnte die Regelmäßigkeit der Medikamenteneinnahme beeinflussen.

Insgesamt wurde in der vorliegenden Untersuchung bei 17% (sechs von 36) der Fälle eine Wiederholung des TDM angeordnet. Davon wiederum fand im Vorfeld in 50% (drei von sechs) der Fälle ein intensives Beratungsgespräch zur Steigerung der Therapieadhärenz statt, in 33% der Fälle (zwei Patienten) wurde eine Dosissteigerung vorgenommen, bei einem Patienten wurde die Dosis gesenkt. In 66% der Fälle (4 von 6) befand sich bei erneuter Kontrolle des

LPV-Spiegels ein Wert im therapeutischen Bereich. Bei einem Patienten wurde eine Dosisanpassung durchgeführt. Hieraus ergeben sich starke Hinweise, dass eine regelmäßige Anwendung von TDM eine große Hilfe in der Optimierung der Behandlung von HIV-positiven Kindern ist.

## 6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss des Therapeutischen Drug Monitorings (TDM) auf das klinische Management bei HIV-infizierten Kleinkindern in Südafrika untersucht. Hierbei wurden mittels HPLC gemessene Lopinavir(LPV)-Serumspiegel und die individuelle Situation der Patienten im klinischen Kontext ausgewertet. Ziel der Arbeit war, die Bedeutung des LPV-TDM in der antiretroviralen Therapie (ART) herauszuarbeiten und so Rückschlüsse über den Einsatz von TDM bei HIV-infizierten Kindern, insbesondere in Ressourcen-armen Ländern wie Südafrika zu ziehen.

Dafür lagen Daten zu 36 LPV-Konzentrationsmessungen bei 26 Patienten vor, deren Alter von fünf Monaten und 16 Tagen bis zu drei Jahren und einem Monat reichte.

Die Indikationen zur Durchführung eines TDM bestanden vorwiegend aus einem Verdacht auf mangelhafte Therapieadhärenz, dem Verdacht auf Medikamenteninteraktion, dem Verdacht auf Toxizität sowie Kontrolluntersuchungen nach einem zu hohen oder zu niedrigen LPV-Spiegel. Weniger häufige Indikationen waren virologisches Versagen, Probleme bei der Medikamentenapplikation und Kontrolluntersuchungen nach einer Dosisanpassung.

Die Höhe der LPV-Spiegel reichte von unter der Nachweisgrenze bis 16 mg/l, der Mittelwert lag bei  $3.86 \pm 5.13$  mg/l. Die untere Nachweisgrenze der in der vorliegenden Arbeit verwendeten Messmethode beträgt 0,1 mg/l. Als Talspiegel im therapeutischen Bereich gelten im allgemeinen LPV-Spiegel zwischen 1mg/l und 6 mg/l.

Lediglich neun der LPV-Konzentrationen (25%) lagen im therapeutischen Bereich. Bei diesen Patienten konnte von einer angemessenen Dosierung und regelmäßigen Medikamenteneinnahmen ausgegangen werden.

Bei vier Patienten (11%) ging man aufgrund des TDM von einer inadäquaten Dosierung aus. Bei einem Patienten wurde daraufhin die Dosis reduziert, bei drei Patienten wurde sie erhöht.

Bei elf Patienten (30%) deutete das TDM-Resultat durch sehr niedrige LPV-Talspiegel auf eine ungenügende Therapieadhärenz oder eine

Resorptionsstörung hin. Mit diesen Patienten wurde ein Beratungsgespräch über die Bedeutung regelmäßiger Medikamenteneinnahme geführt.

Bei drei gemessenen LPV-Serumspiegeln (8%) standen Probleme mit der Applikation der Medikamente im Vordergrund, was zu einer mangelhaften Aufnahme des LPV führte. Hier wurde ein intensives Training durchgeführt, um die Medikamenteneinnahme methodisch zu üben.

In sechs Fällen (17%) wurde aufgrund vorheriger subtherapeutischer Serumspiegel eine Wiederholung der LPV-Konzentrationsmessung veranlasst.

Es zeigte sich, dass bei Patienten, die eine enzyminduzierende Komedikation mit Rifampicin erhalten hatten, keine signifikant niedrigeren LPV-Serumspiegel vorlagen.

Weiterhin wurde deutlich, dass eine inadäquate Therapieadhärenz seltener vorkam, als klinisch vermutet wurde. Von den zwölf Patienten, bei denen der Verdacht auf eine Nicht-Adhärenz bestand, deuteten nur bei sieben dieser Patienten die Resultate der LPV-Serumspiegelbestimmungen auf eine inadäquate Therapieadhärenz hin.

Bei sechs Patienten bestand klinisch der Verdacht auf eine toxische Wirkung, jedoch konnte nur bei einem dieser Patienten tatsächlich ein LPV-Spiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs nachgewiesen werden. Möglicherweise bestehen mit hohen LPV-Serumspiegeln assoziierte akute Nebenwirkungen seltener als klinisch erwartet.

Bei zwei von fünf Patienten, bei denen das TDM wegen virologischen Versagens durchgeführt wurde, lag der LPV-Spiegel im subtherapeutischen Bereich und könnte somit zur hohen Viruslast beigetragen haben.

Die vorliegende Untersuchung zeigt auch abseits einer kontrollierten Studiensituation die Bedeutung des Therapeutischen Drug Monitorings in der hochaktiven anti-retroviralen Therapie bei HIV-infizierten Kleinkindern. TDM ermöglicht in der klinischen Routine, bei insuffizienten Serumspiegeln frühzeitig in die Therapie einzugreifen und so einer Resistenzentwicklung vorzubeugen. Ebenso ist es möglich, bei Serumspiegeln im toxischen Bereich früh zu

intervenieren, was gerade bei Kindern, welche besonders langfristig antiviral behandelt werden müssen, wichtig ist, um Langzeitschäden und Nebenwirkungen zu vermeiden.

Im Kontext vorangegangener Studien zeigt die vorliegende Untersuchung das Potential von LPV-Serumkonzentrationsbestimmungen für eine Optimierung des klinischen Managements der ART bei Kleinkindern, weshalb gerade in dieser Patientengruppe der Aufwand der Durchführung eines regelmäßigen Therapeutischen Drug Monitoring von Lopinavir zu rechtfertigen ist.

## 7. Anhang

### **HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung [5]** Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts Stand: Ende 2012

Geschätzte Zahl der Menschen, die Ende 2012 mit HIV/AIDS leben:	~ 78.000
Männer:	~ 63.000
Frauen:	~ 15.000
darunter Kinder:	~ 200
Verteilung nach Infektionsrisiko	
Männer, die Sex mit Männern haben:	~ 51.000
Personen, die sich über heterosexuelle Kontakte infiziert haben:	~ 17.000
darunter Personen, die sich in Deutschland infiziert haben	~ 9.600
i.v. Drogengebraucher/Innen:	~ 8.400
Hämophile und Bluttransfusionsempfänger:	~ 450
Mutter-Kind-Transmission:	~ 420
Geschätzte Zahl der HIV-Neuinfektionen in Deutschland im Jahr 2012:	~ 3.400
Männer:	~ 3.000
Frauen:	~ 410
Infektionswege (geschätzt):	
Männer, die Sex mit Männern haben:	~ 2.500
Heterosexuelle Kontakte:	~ 630
i.v. Drogengebrauch:	~ 210
Mutter-Kind-Transmission:	<10
Zahl von Personen mit nicht-diagnostizierter HIV Erkrankung	~ 14.000
Zahl der HIV-Erstdiagnosen bei fortgeschrittenem Immundefekt im Jahr 2012:	~ 820
Männer:	~ 720
Frauen:	~ 110
darunter Kinder:	<10
Zahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten im Jahr 2012:	~ 550
Zahl der HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie Ende 2012:	~ 50.000
Gesamtzahl der in Deutschland HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie:	~ 94.000
Gesamtzahl der Todesfälle bei HIV-Infizierten seit Beginn der Epidemie:	~ 27.000

## HIV/AIDS in Südafrika- Eckdaten 2012 [104]

Geschätzte Zahl der Menschen, die Ende 2012 mit HIV/AIDS leben:	6.400.000
	Prävalenz: (12.2%)
Männer	2.600.000
Frauen	3.80.000
Kinder	340.00
Geschätzte Zahl der HIV-Neuinfektionen in Südafrika im Jahr 2012:	469.000
(1,1%)	
Männer:	145.000
Frauen:	251.000
Kinder:	29.000
Zahl der HIV-Infizierten unter antiretroviraler Therapie Ende 2012:	2.002.350
	(31.2% aller HIV-Infizierten)
Geschätzte Zahl der jährlichen HIV-assozierten Sterblichkeit:	200.000

## CDC-Klassifikation der HIV-Infektion

Die klinischen Kategorien

### Kategorie A

- Asymptomatische HIV-Infektion
- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)
- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)

### Kategorie B

- Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen
- Bazilläre Angiomatose
- Oropharyngeale Candida-Infektion
- Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als ein Monat) oder nur schlecht therapierbar sind
- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ
- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5° C oder länger als vier Wochen bestehende Diarrhöe
- Orale Haarleukoplakie
- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatom
- Idiopathische thrombozytopenische Purpura
- Listeriose
- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses
- Periphere Neuropathie

### Kategorie C

- Pneumocystis-carinii-Pneumonie
- Toxoplasma-Enzephalitis
- Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lunge
- Chronische Herpes-simplex-Ulcera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie, -Ösophagitis
- CMV-Retinitis



- Generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)
- Rezidivierende Salmonellen-Septikämien
- Rezidivierende Pneumonien
- Extrapulmonale Kryptokokken-Infektionen
- Chronische intestinale Kryptosporidien-Infektion
- Chronische intestinale Infektion mit *Isospora belli*
- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose
- Tuberkulose
- Infektionen mit *Mycobacterium avium complex* oder *M. kansasii*, disseminiert oder extrapulmonal
- Kaposi-Sarkom
- Maligne Lymphome (Burkitt's, immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom)
- Invasives Zervix-Karzinom
- HIV- Enzephalopathie
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- Wasting-Syndrom

Es muss hinzugefügt werden, dass einige HIV-assoziierte Erkrankungen wie invasive Aspergillose, Mikrosporidien, Leishmaniose oder Morbus Hodgkin in der CDC-Klassifikation unberücksichtigt bleiben.

Es werden folgende Laborkategorien unterschieden:

- 1:  $\geq 500/\mu\text{l}$  CD4-Lymphozyten
- 2: 200-499/ $\mu\text{l}$  CD4-Lymphozyten
- 3:  $<200/\mu\text{l}$  CD4-Lymphozyten

Das Klassifizierungsschema ist unidirektional, das heißt Rückstufungen werden nicht vorgenommen und eine jemals erreichte Klassifikation bleibt erhalten.

Data collection form

How do Lopinavir concentrations guide clinical decision-making in HIV-infected children?

Initials :	Study ID:
Date of Birth :	Gender :
Hospital number:	

1. Date + time of LPV level :

Date + time of most recent meal:

LPV result:

Was this a  Trough level or  Random level?

Date + time of last 3 LPV doses (if known):

2. Clinical reason for LPV measurement:

3. Current HAART regime + dose:

Drug	Dose

4. Previous HAART regimes:

Drug	From	Until

5. Body surface area + dose/m<sup>2</sup> calculation:

Weight (kg)	Height (cm)	BSA

6. Tanner Stage: G:            B:            P:

7. Calculated adherence over last 6 months and next 3 months:

Date	% adherence for AZT	% adherence for 3TC	% adherence for Kaletra

8. Was clinical management altered as a consequence of LPV result?

Yes

If yes, how:

Dose change	Adherence	Comedication	Others

No

If no, did it confirm management?

9. Significant past medical history:

10. Concurrent drug therapy including over-the-counter and herbal preparations:

Bactrim/MVT/Ferrous gluconate/Folate/Panado/Aqueous

TB drugs:

Isoniazid (INH)	Ethambutol (EMB)	Protonamid (PTH)	Pyrazinamid (PZA)	Rifampicin (RMP)	Srteptomycin (SM)

Others:

11. Other relevant blood results:

	Date:	CD4 count:	Viral load:
Baseline			
3 months before LPV level			
On day of LPV level			
3 months after LPV level			
6 months after LPV level			

## 8. Literaturverzeichnis

1. Zhu, T., et al., An African HIV-1 sequence from 1959 and implications for the origin of the epidemic. *Nature*; 1998; 391: 594-7.
2. UNAIDS. Report on the global AIDS epidemic 2013; Available from URL: [http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf)
3. World-Health-Organisation. Fact Sheet the top ten causes of death 2008: Available from: [http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310\\_2008.pdf](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310_2008.pdf).
4. World-Health-Organisation. Scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector. Progress report. 2009; Available from URL: [http://www.who.int/hiv/pub/tuapr\\_2009\\_en.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/tuapr_2009_en.pdf).
5. Robert-Koch-Institut. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten der Schätzung Epidemiologische Kurzinformation des Robert Koch-Instituts, Stand: Ende 2012.
6. UNAIDS. Global AIDS Response Progress Reprt 2012- Republic of South Africa. Available from URL: [http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents//ce\\_ZA\\_Narrative\\_Report.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/country/documents//ce_ZA_Narrative_Report.pdf).
7. Aboulker J., Babiker A., Chaix 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(2):237–45.

8. Rakhmanina N, van den Anker J, Baghdassarian A. Population pharmacokinetics of lopinavir predict suboptimal therapeutic concentrations in treatment experienced human immunodeficiency virus infected children. *Antimicrob Agents Chemother.* Jun 2009;53(6):2532-2538.
9. Neely M., Rakhmanina N. Pharmacokinetic optimization of antiretroviral therapy in children and adolescents. *Clin Pharmacokinet.* Mar 2011;50(3):143-189.
10. Sebunya R., Musiime V., Kitaka S. Incidence and risk factors for first line antiretroviral treatment failure among Ugandan children attending an urban HIV clinic. *AIDS Res Ther.* 2013 Nov 11;10(1):25
11. Barre-Sinoussi, F., et al., Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science*, 1983; 220(4599): 868-71.
12. WHO, Progress report 2011: Global HIV/AIDS response, available from [http://www.who.int/hiv/pub/progress\\_report2011/en/index.html](http://www.who.int/hiv/pub/progress_report2011/en/index.html)
13. Sharp PM, Hahn BH. Origin of HIV and the AIDS pandemic. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2011; 1:a006841.
14. Klimas, N., Koneru A., Fletcher M., Overview of HIV. *Psychosom Med*, 2008; 70(5): 523-30.
15. Gao, F., et al., Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes troglodytes*. *Nature*, 1999. 397(6718): 436-41.
16. Cadogan M, Dalgleish AG., HIV immunopathogenesis and strategies for intervention. *Lancet Infect Dis.* 2008 Nov;8(11):675-84.

17. Mogensen T., Melchjorsen J., Larsen C., et al. Innate immune recognition and activation during HIV infection. *Retrovirology*. 2010 Jun 22;7:54
18. modifiziert nach: Hoffmann C., Rockstroh J.; HIV 2014/15; Medizin Fokus Verlag 2014; Seite 7
19. Decloedt E., McIlleron H., Smith P., et al. Pharmacokinetics of Lopinavir in HIV-Infected Adults Receiving Rifampin with Adjusted Doses of Lopinavir-Ritonavir Tablets. *Antimicrob Agents Chemother*; 2011 July,55(7):3195-200.
20. Denoeud-Ndam L., Fourcade C., Ogouyemi-Hounto A., Predictive Factors of Plasma HIV Suppression during Pregnancy: A Prospective Cohort Study in Benin. *PLoS ONE*, 2013; 8(3): e59446.
21. Magdorf K., Bialek R., Detjen A., et al. Tuberkulose und nicht tuberkulöse mykobakterielle Krankheiten. *DGPI Handbuch Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 5. Auflage. Stuttgart: Thieme; 2009;528–544
22. Prendergast, A., Tudor-Williams G., Jeena P., et al., International perspectives, progress, and future challenges of paediatric HIV infection. *Lancet*; 2007. 370(9581): 68-80.
23. Desmonde S, Coffie P, Aka E., et al. Severe morbidity and mortality in untreated HIV-infected children in a paediatric care programme in Abidjan, Côte d'Ivoire, 2004-2009. *BMC Infect Dis*; 2011 Jun 23;11:182
24. Kesho Bora Study Group, de Vincenzi I., Triple antiretroviral compared with zidovudine and single-dose nevirapine prophylaxis during pregnancy and breastfeeding for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 (Kesho Bora study): a randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2011; 11: 171–180

25. Becquet R., Ekouevi D., Breastfeeding, triple ARV prophylaxis, and MTCT prevention. *Lancet Infect Dis*, 2011; 11: 154–155.
26. Penazzato M., Prendergast A., Muhe I., Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*; 2014; 22;5:CD004772
27. Shah I. Correlation of CD4 count, CD4% and HIV viral load with clinical manifestations of HIV in infected Indian children. *Ann Trop Paediatr*. 2006; 26(2):115-9.
28. Barrail-Tran A., Taburet A., Poirier J., et al., Evidence-based therapeutic drug monitoring of lopinavir. *Thérapie*. 2011; 66(3):231-8.
29. Herbeck J., Müller V., Maust B., et al., Is the virulence of HIV changing? A meta-analysis of trends in prognostic markers of HIV disease progression and transmission. *AIDS*; 2012, 14;26(2):193-205.
30. Ding, M., Tarwater P., Rodriguez M., et al., Estimation of the predictive role of plasma viral load on CD4 decline in HIV-1 subtype C-infected subjects in India. *J Acquir Immune Defic Syndr*; 2009. 50(2): 119-25.
31. Sterne JA, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*; 2009, 18;373(9672):1352-63.
32. May, M., et al., Prognosis of HIV-1-infected patients up to 5 years after initiation of HAART: collaborative analysis of prospective studies. *AIDS*; 2007. 21(9): 1185-97.
33. Cooperman N., Heo M., Berg K., et al., Impact of adherence counseling dose on antiretroviral adherence and HIV viral load among HIV-infected methadone maintained drug users. *AIDS Care*; 2012;24(7):828-35.



34. Bhattacharya M., Dubey A.. Adherence to antiretroviral therapy and its correlates among HIV-infected children at an HIV clinic in New Delhi. *Ann Trop Paediatr*; 2011;31(4):331-7.
35. Bain-Brickley D., Butler L., Kennedy G., et al. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*; 2011 Dec 7;(12):CD009513
36. Scanlon M., Vreeman R. Current strategies for improving access and adherence to antiretroviral therapies in resource-limited settings. *HIV AIDS (Auckl)*; 2013; 5: 1–17.
37. Ingle S., May M., Uebel K., et al., Outcomes in patients waiting for antiretroviral treatment in the Free State Province, South Africa: prospective linkage study. *AIDS*; 2010;24(17):2717-25
38. Schwartländer, B., I. Grubb, and J. Perriens, The 10-year struggle to provide antiretroviral treatment to people with HIV in the developing world. *The Lancet*; 2006. 368(9534): 541-546.
39. Schaberg T., Bauer T., Castell S. et al. Empfehlungen zur Therapie, Chemoprävention und Chemoprophylaxe der Tuberkulose im Erwachsenen- und Kindesalter, *Pneumologie*; 2012; 66;133–171.
40. Violari, A., Cotton M., Gibb D., et al., Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *New England Journal of Medicine*; 2008. 359(21): 2233-2244.
41. Mosteller, R.D., Simplified calculation of body-surface area. *N Engl J Med*; 1987. 317(17):1098.
42. De Clercq, E., The history of antiretrovirals: key discoveries over the past 25 years. *Rev Med Virol*; 2009. 19(5):287-99.

43. Hammer, S.M., Nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor options: a re-examination of the class. *Top HIV Med*; 2006. 14(4):140-3.
44. De Béthune M., Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: a review of the last 20 years (1989-2009). *Antiviral Res*; 2010;85(1):75-90
45. Flexner, C., HIV-protease inhibitors. *N Engl J Med*; 1998. 338(18): 1281-92.
46. Welch S., Sharland M., Lyall E., et al. PENTA 2009 guidelines for the use of antiretroviral therapy in paediatric HIV-1 infection. *HIV medicine*; 2009;10(10):591–613.
47. Ford J, Khoo SH, Back DJ. The intracellular pharmacology of antiretroviral protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother*; 2004;54(6):982-90.
48. Martinez, E., et al., Risk of metabolic abnormalities in patients infected with HIV receiving antiretroviral therapy that contains lopinavir-ritonavir. *Clin Infect Dis*; 2004. 38(7):1017-23.
49. Souza S., Luzia L., Santos S., et al. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Med Bras*. 2013;59(2):186-98
50. Van Luin M., Kuks P., Burger D. Use of therapeutic drug monitoring in HIV disease. *Curr Opin HIV AIDS*; 2008;3(3):266- 271.
51. Van der Flier M, Verweel G, van der Knaap L., et al. Pharmacokinetics of lopinavir in HIV type-1-infected children taking the new tablet formulation once daily. *Antivir Ther*; 2008;13(8):1087-90.

52. Van der Lee., Verweel G., de Groot R., et al. Pharmacokinetics of a once-daily regimen of lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected children. *Antivir Ther.* 2006;11(4):439-45.
53. Zha B., Wan X., Zhang X., et al., HIV Protease Inhibitors Disrupt Lipid Metabolism by Activating Endoplasmic Reticulum Stress and Inhibiting Autophagy Activity in Adipocytes. *PLoS One*; 2013;8(3):e59514
54. Walmsley S., Bernstein B., King M., et al., Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med*; 2002. 346(26):2039-46.
55. Eron J. Jr., Yeni P., Gathe J. Jr., et al., The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority trial. *Lancet*; 2006. 368(9534):476-82.
56. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services. October 14, 2011;1-167. Available from URL:  
<http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.  
[Accessed 26.11.2014]
57. Buchholz B, Hien S, Weichert S, Pediatric aspects of HIV1-infection--an overview. *Minerva Pediatr*; 2010;62(4):371-87.
58. Shearer, W., Rosenblatt H., Gelman R., et al., Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group P1009 study. *J Allergy Clin Immunol*; 2003. 112(5): 973-80.

59. Age-related standards for T lymphocyte subsets based on uninfected children born to human immunodeficiency virus 1-infected women. The European Collaborative Study. *Pediatr Infect Dis J*; 1992. 11(12): 1018-26.
60. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study: Predictive value of absolute CD4 cell count for disease progression in untreated HIV-1-infected children. *AIDS*, 2006. 20(9): 1289-94.
61. Hirsch, M., Günthard H., Schapiro J., et al., Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis*; 2008. 47(2): 266-85.
62. Punyacam P, Iemwimangsa N, Chantratita W. HIV drug resistance interpreted by cumulative versus last genotypes in HIV-infected patients with multiple treatment failures. *Curr HIV Res*; 2012;10(3):271-4.
63. Justesen U. Protease inhibitor plasma concentrations in HIV antiretroviral therapy. *Dan Med Bull*; 2008;55(4):165-85.
64. Kredo, T., Van der Walt J., Siegfried N., et al. Therapeutic drug monitoring of antiretrovirals for people with HIV. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009(3): CD007268.
65. Pretorius E., Klinker H., Rosenkranz B., The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection. *Ther Drug Monit*; 2011;33(3):265-74
66. Lima V., Harrigan R., Bangsberg D., 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

67. Kahana S., Rohan J., Allison S., et al. A meta-analysis of adherence to antiretroviral therapy and virologic responses in HIV-infected children, adolescents, and young adults. *AIDS Behav*; 2013;17(1):41-60
68. Justesen US. Therapeutic Drug Monitoring and Human Immunodeficiency Virus (HIV) antiretroviral therapy. *Basic clin Pharmacol Toxicol*; 2006; 98:20-31
69. Croxtall J., Perry C. Lopinavir/Ritonavir: a review of its use in the management of HIV-1 infection. *Drugs*; 2010 1;70(14):1885-915.
70. Neubert J, Niehues T, Baumann U., et al. Guideline for antiretroviral therapy of HIV-infected children and adolescents. *Klinische Pädiatrie*; 2012;224(2):98-110.
71. Eley B., Meyers T. Antiretroviral therapy for children in resource-limited settings: current regimens and the role of newer agents. *Paediatr Drugs*; 2011 1;13(5):303-16.
72. Duong M., Golzi A., Peytavin G., et al. Usefulness of therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in routine clinical practice. *HIV Clin Trials*; 2004;5(4):216-23.
73. Capel E., Auclair M., Caron-Debarle M., et al. Effects of ritonavir-boosted darunavir, atazanavir and lopinavir on adipose functions and insulin sensitivity in murine and human adipocytes. *Antivir Ther*; 2012;17(3):549-56
74. Jackson A., Hill A., Puls R., et al. Pharmacokinetics of plasma lopinavir/ritonavir following the administration of 400/100 mg, 200/150 mg and 200/50 mg twice daily in HIV-negative volunteers. *J Antimicrob Chemother*; 2011; 66(3): 635–640.

75. Winston, A., Boffito M., The management of HIV-1 protease inhibitor pharmacokinetic interactions. *J Antimicrob Chemother*; 2005. 56(1): 1-5.
76. Boffito, M., Acosta E., Burger D., et al. Therapeutic drug monitoring and drug-drug interactions involving antiretroviral drugs. *Antivir Ther*; 2005. 10(4): 469-77.
77. Moltó J., Blanco A., Miranda C., et al. Variability in non-nucleoside reverse transcriptase and protease inhibitors concentrations among HIV-infected adults in routine clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*; 2007; 63(6): 715–721.
78. Shish J., Catanzaro L., Ma Q., et al. Update on the pharmacokinetic aspects of antiretroviral agents: implications in therapeutic drug monitoring. *Curr Pharm Des*; 2006;12(9):1129-45.
79. Boffito, M., Acosta E., Burger D., et al. Current status and future prospects of therapeutic drug monitoring and applied clinical pharmacology in antiretroviral therapy. *Antivir Ther*; 2005. 10(3): 375-92.
80. Bulgiba A., Mohammed U., Chik Z., et al. How well does self-reported adherence fare compared to therapeutic drug monitoring in HAART? *Prev Med*; 2013;57 Suppl:34-6.
81. Van Heeswijk, R.P., Critical issues in therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs. *Ther Drug Monit*; 2002. 24(3): 323-31.
82. Burger, D., Aarnoutse R., Hugen P. Pros and cons of therapeutic drug monitoring of antiretroviral agents. *Curr Opin Infect Dis*; 2002. 15(1):17-22.
83. La Porte C., van Heeswijk R., Mitchell C., et al. Pharmacokinetics and tolerability of once- versus twice-daily lopinavir/ritonavir treatment in HIV-1-infected children. *Antivir Ther*; 2009;14(4):603-6.

84. Sridhar J., Liu J., Foroozesh M., et al. Insights on cytochrome p450 enzymes and inhibitors obtained through QSAR studies. *Molecules*; 2012 3;17(8):9283-305.
85. Donegan K, Doerholt K, Judd A., et al. Lopinavir dosing in HIV-infected children in the United Kingdom and Ireland. *Pediatr Infect Dis J*; 2013;32(1):45-50.
86. Dickinson, L., Robinson L., Tjia J., et al. Simultaneous determination of HIV protease inhibitors amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir and saquinavir in human plasma by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*; 2005; 27;829(1-2):82-90.
87. Nieuwkerk, P., Sprangers M., Burger D., et al. Limited patient adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV-1 infection in an observational cohort study. *Arch Intern Med*; 2001. 161(16): 1962-8.
88. Verweel G., Burger D., Sheehan N., et al. Plasma concentrations of the HIV-protease inhibitor lopinavir are suboptimal in children aged 2 years and below. *Antivir Ther*; 2007;12(4):453-8.
89. Teasdale C., Abrams E., Coovadia A., et al. Adherence and Viral Suppression among Infants and Young Children Initiating Protease Inhibitor-Based Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J*; 2013;32(5):489-94
90. Van Dyke R., Lee S., Johnson G., et al. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics*; 2002 Apr;109(4):e61.

91. Caswell R., Phillips D., Chaponda M., et al. Utility of therapeutic drug monitoring in the management of HIV-infected pregnant women in receipt of lopinavir. *Int J STD AIDS*; 2011. 22(1):11-4.
92. Papi L., Menezes A., Rocha H, et al. Prevalence of lipodystrophy and risk factors for dyslipidemia in HIV-infected children in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2014 Jul-Aug;18(4):394-9.
93. Ramos J. Boosted protease inhibitors as a therapeutic option in the treatment of HIV-infected children. *HIV Med*; 2009;10(9):536–547
94. Lodha R, Manghani M. Antiretroviral therapy in children: recent advances. *Indian J Pediatr*. 2012 ;79(12):1625-33
95. Perrone V., Cattaneo D., Radice S. et al. Impact of therapeutic drug monitoring of antiretroviral drugs in routine clinical management of patients infected with human immunodeficiency virus and related health care costs: a real-life study in a large cohort of patients. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2014 Jul 14;6:341-8
96. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available from URL:  
<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>  
[Accessed 21.04.2013]
97. Abbott Laboratories. Kaletra® (lopinavir/ritonavir) tablets and oral solution. Prescribing information [online]. Available from URL:  
<http://www.kaletra.com> [Accessed 26.4.2013]
98. South African National Department of Health. Clinical Guidelines for the management of HIV in children. 2<sup>nd</sup> edition 2010: Available from URL:



<http://www.sahivsoc.org/practise-guidelines/sa-dept-of-health-guidelines>  
[accessed 11.12.2014]

99. Van der Lugt J., Lange J., Avihingsanon A., et al.: Plasma concentrations of generic lopinavir/ritonavir in HIV type-1-infected individuals. *Antivir Ther*; 2009;14(7):1001-4
100. Puthanakit T., van der Lugt J., Bunupuradah T., et al. Pharmacokinetics and 48 week efficacy of low-dose lopinavir/ritonavir in HIV-infected children. *J Antimicrob Chemother*; 2009;64(5):1080–1086.
101. Martinez B., Riordan F. Novel strategies in the use of lopinavir/ritonavir for the treatment of HIV infection in children. *HIV AIDS (Auckl)*; 2010;2:59-67.
102. Lambert J., Else L., Jackson V., et al. Therapeutic drug monitoring of lopinavir/ritonavir in pregnancy. *HIV Med*; 2011 Mar;12(3):166-73.
103. Uebel K., Timmerman V., Ingle S., et. al. Towards universal ARV access: achievements and challenges in Free State Province, South African Medical Journal; 2010 Sep 7;100(9):589-93.
104. Shisana O., Rehle T., Simbayi L., et al. South African National HIV Prevalence, Incidence and Behaviour Survey 2012. Cape Town: HSRC Press; 2014