

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

Die Bedeutung der Anthropometrie bei HIV-positiven Kindern unter antiretroviraler  
Therapie zur Früherkennung eines Lipodystrophie-Syndroms in ressourcenknappen  
Gegenden am Beispiel von Südafrika

Inaugural-Dissertation

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

vorgelegt von  
Eva Schulte-Kemna  
aus  
Bad Säckingen

Würzburg, Januar 2018

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

**Korreferent:** Prof. Dr. Helge Hebestreit

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

**Tag der mündlichen Prüfung: 5.11.2018**

**Die Promovendin ist Ärztin.**

Für meine liebe Familie

# Inhaltsverzeichnis

---

<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>IV</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>VI</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>IX</b>
<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 HIV und AIDS .....</b>	<b>1</b>
1.1.1 HIV – Humanes Immundefizienz Virus.....	1
1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.2.1 Historischer Verlauf.....	2
1.1.2.2 Globale Verteilung.....	2
1.1.3 Übertragungswege.....	2
1.1.4 Klassifikation .....	3
1.1.5 Klinik .....	3
1.1.5.1 Primärinfektion .....	4
1.1.5.2 Latenzphase .....	4
1.1.5.3 Symptomatische HIV-Infektion.....	4
1.1.6 Therapie.....	5
1.1.6.1 NRTI – Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren .....	5
1.1.6.2 NtRTI – Nukleotidanaloger Inhibitor der Reversen Transkriptase .....	6
1.1.6.3 NNRTI – Nicht nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren .....	6
1.1.6.4 PI – Protease Inhibitoren.....	6
1.1.6.5 FI – Fusionsinhibitoren.....	6
1.1.6.6 CCR5I – CCR5 Inhibitoren.....	7
1.1.6.7 Integrase-Inhibitoren .....	7
1.1.6.8 Therapieindikation.....	7
<b>1.2 HIV bei Kindern .....</b>	<b>7</b>
1.2.1 CDC-Klassifikation und Diagnostik.....	8
1.2.1.1 Infektionsstatus .....	8
1.2.1.2 Immunologischer Status.....	9
1.2.1.3 Klinischer Status .....	10
1.2.2 WHO-Klassifikation .....	10
1.2.3 Therapie.....	11
1.2.3.1 Therapieempfehlungen .....	12
1.2.3.2 Therapieindikation.....	15
1.2.3.3 ART-Toxizität .....	17
1.2.4 HIV-assoziierte Lipodystrophie .....	18

1.2.4.1	Pathogenese .....	21
1.2.4.2	Risikofaktoren .....	22
1.2.4.3	Diagnose des Lipodystrophie-Syndroms.....	23
1.2.4.4	Behandlung des Lipodystrophie-Syndroms.....	25
<b>2</b>	<b>Fragestellung.....</b>	<b>27</b>
<b>3</b>	<b>Methodik .....</b>	<b>28</b>
3.1.1	Ethikvotum .....	29
3.1.2	Geräte .....	29
3.1.3	Patientenkollektiv .....	30
3.1.3.1	Einschlusskriterien .....	30
3.1.3.2	Ausschlusskriterien .....	30
3.1.4	Beobachtungszeitraum .....	30
3.1.5	Anthropometrische Messungen.....	31
3.1.6	Datenerhebung .....	34
3.1.7	Fragebogen für Erziehungsberechtigte .....	35
3.1.8	Statistik .....	35
<b>3.2</b>	<b>Erfahrungsbericht.....</b>	<b>36</b>
<b>4</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>39</b>
<b>4.1</b>	<b>Patientenkollektiv.....</b>	<b>39</b>
4.1.1.1	HIV-Stadien-Einteilung.....	39
4.1.2	Antiretrovirale Therapie.....	40
4.1.2.1	Medikamentendosierungen .....	41
4.1.2.2	Therapiedauer.....	45
4.1.2.3	Komedikation .....	46
4.1.3	Laborparameter.....	46
4.1.4	Anthropometrie.....	47
4.1.5	Vergleich der anthropometrischen Messungen .....	48
4.1.6	Vergleich mit einer Referenzpopulation .....	50
4.1.6.1	BMI.....	50
4.1.6.2	Kopfumfang.....	51
4.1.6.3	Oberarmumfang .....	51
4.1.6.4	Hautfaltendicke des Trizeps .....	52
4.1.6.5	Subskapulare Hautfaltendicke .....	52
<b>4.2</b>	<b>Klassifizierung in „Lipodystrophie-positiv“ und „-negativ“ .....</b>	<b>53</b>
4.2.1	„Wahrscheinlich Lipoatrophie(LA) +“ .....	54
4.2.2	„Wahrscheinlich Lipohypertrophie(LH) +“ .....	55
4.2.3	Risikofaktorenanalyse .....	56

4.2.3.1	Krankheitsstadium.....	56
4.2.3.2	Immunologische Parameter .....	57
4.2.3.3	Antiretrovirale Therapie.....	58
4.2.3.4	Stavudin .....	61
4.2.3.5	Azidothymidin.....	61
4.2.3.6	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) .....	62
4.2.3.7	Proteaseinhibitoren .....	63
4.2.4	Auswertung der Fragebögen.....	63
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>65</b>
<b>5.1</b>	<b>Genauigkeit der anthropometrischen Messungen.....</b>	<b>68</b>
<b>5.2</b>	<b>Klassifizierung in wahrscheinlich LD+ und LD- .....</b>	<b>71</b>
5.2.1	Bewertung der Risikofaktoren .....	75
5.2.1.1	Krankheitsstadium.....	77
5.2.1.2	Laborparameter.....	78
5.2.1.3	Therapiedauer.....	78
5.2.1.4	Antiretrovirale Medikamente .....	78
5.2.2	Auswertung der Fragebögen.....	81
<b>5.3</b>	<b>HAART in Südafrika .....</b>	<b>82</b>
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>86</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>89</b>
<b>8</b>	<b>Anhang.....</b>	<b>a</b>

## Tabellenverzeichnis

---

Tab. 1:	Altersadaptierte Einteilung in Stadien der Immunsuppression anhand der CD4++ T-Helferzellen bzw. CD4+ % [38].....	10
Tab. 2:	Antiretrovirale Medikamente zur Therapie der HIV-Infektion im Kindesalter (Stand 2011) [41].....	12
Tab. 3:	Südafrikanische Leitlinien zur antiretroviralen First-Line Therapie im Kindesalter,Stand 2004 [42] .....	13
Tab. 4:	Internationale Leitlinie zur First-Line Therapie im Kindesalter, Stand 2011 [40].....	14
Tab. 5:	Definition des Lipodystrophie-Syndroms aufgeteilt in Lipoatrophie und Lipohypertrophie [40].....	19
Tab. 6:	Definition des Wasting-Syndrom [69-70].....	19
Tab. 7:	Lipodystrophie Case Definition (LDCD) and Scoring System nach Carr et al.[65]. Merkmale und zugewiesene Wertigkeit. Zahlenwerte aller Merkmale werden addiert und von dem Ergebnis 43 abgezogen. Ein Wert von 0 und höher weist auf ein LDS hin.....	24
Tab. 8:	Einteilung der Lipodystrophie anhand des LDCD Scores in Schweregrade nach Carr et al.[85].....	24
Tab. 9:	Interpretation des BMI im Kindesalter anhand von Perzentilen[101] .....	33
Tab. 10:	Altersverteilung des Patientenkollektivs .....	39
Tab. 11:	Student-t-Test der anthropometrischen Messungen (Vergleich der Ergebnisse der eingelernten medizinischen Hilfskraft und einer professionellen Ernährungswissenschaftlerin) .....	49
Tab. 12	Intraklassenkorrelation der anthropometrischen Messungen einer professionellen Ernährungsberaterin und einer eingelernten medizinischen Hilfskraft. Ein Korrelationskoeffizient von 1, bzw. -1, kennzeichnet eine perfekte Korrelation. Werte ab 0,3 bedeuten eine schwache, ab 0,6 eine mittlere und ab 0,8 eine starke Korrelation. ....	50
Tab. 13	Geschlecht, Alter, HIV-assoziierte Parameter und antiretrovirale Therapie der als „wahrscheinlich Lipoatrophie positiv“ eingestuften Studienteilnehmer. * kennzeichnet gemischten Phänotyp (siehe Text).....	55
Tab. 14:	Geschlecht, Alter, HIV-assoziierte Parameter und antiretrovirale Therapie der als „wahrscheinlich Lipohypertrophie positiv“ eingestuften Studienteilnehmer. * kennzeichnet gemischten Phänotyp (siehe Text) .....	55
Tab. 15	CDC-Klassifikation-Erwachsene [70].....	a
Tab. 16:	CDC-Klassifikation-Kindesalter, Teil 1 [168].....	b
Tab. 17	CDC-Klassifikation-Kindesalter, Teil 2 [168].....	c
Tab. 18:	Überarbeitete WHO-Klassifikation für Säuglinge und Kinder [169] .....	e

Tab. 19:	Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs nach WHO-Stadium .....	h
Tab. 20:	Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs nach CDC-Klassifikation .....	h
Tab. 21:	Korrelationskoeffizienten zwischen dem TAR-z-score mit der Therapiedauer und immunologischen Parametern. ....	i
Tab. 22:	Korrelationskoeffizienten zwischen dem WHR-z-score mit der Therapiedauer und immunologischen Parametern .....	i
Tab. 23:	Korrelationskoeffizienten zwischen dem TAR-z-score mit den Medikamentendosierungen .....	j
Tab. 24:	Korrelationskoeffizienten zwischen dem TAR-z-score mit den Medikamentendosierungen .....	j
Tab. 25:	Korrelationskoeffizienten zwischen dem WHR-z-score mit den Medikamentendosierungen .....	j
Tab. 26:	Korrelationskoeffizienten zwischen dem WHR-z-score mit den Medikamentendosierungen .....	j
Tab. 27:	Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test der einzelnen Medikamentendosierungen. P-Wert über 0,05 bedeutet Normalverteilung. ....	j
Tab. 28:	Korrelationskoeffizienten des TAR-z-scores mit Krankheitsstadien.....	k
Tab. 29:	Korrelationskoeffizienten des WHR-z-scores mit Krankheitsstadien.....	k
Tab. 30:	Anzahl von Lipodystrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Stavudin ..	k
Tab. 31:	Anzahl von Lipoatrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Stavudin ...	l
Tab. 32:	Anzahl von Lipodystrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Azidothymidin .....	l
Tab. 33:	Anzahl von Lipoatrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Azidothymidin .....	l
Tab. 34:	Anzahl von Lipodystrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von NNRTIs ....	l
Tab. 35:	Anzahl von Lipodystrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Proteaseinhibitoren .....	l
Tab. 36:	Anzahl von Lipohypertrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Proteaseinhibitoren .....	m



## Abbildungsverzeichnis

---

Abb. 1:	Patient mit milder Lipoatrophie im Gesicht. Frontal fotografiert.....	20
Abb. 2:	Patient mit milder Lipoatrophie im Gesicht. Seitlich fotografiert.....	20
Abb. 3:	Pat. mit moderater Lipoatrophie im Gesicht.....	20
Abb. 4:	Patientin mit schwerer Lipoatrophie im Gesicht. Seitlich fotografiert.....	21
Abb. 5:	Patientin mit schwerer Lipoatrophie im Gesicht. Frontal fotografiert.....	21
Abb. 6:	Schematische Darstellung der multifaktoriellen Pathogenese des Lipodystrophiesyndroms.....	22
Abb. 7:	Harpending Skinfold Caliper.....	30
Abb. 8:	Einteilung des Studienkollektivs anhand der WHO-Klassifikation.....	39
Abb. 9:	Einteilung des Studienkollektivs anhand der CDC-Klassifikation.....	39
Abb. 10:	Kombinationstherapie der Studienteilnehmer in Patientenanzahl pro Regime.....	41
Abb. 11:	Lamivudin-Dosierungen im Studienkollektiv.....	41
Abb. 12:	LPV/r Dosierungen im Studienkollektiv.....	42
Abb. 13:	Lopinavir Dosierung im Studienkollektiv.....	42
Abb. 14:	Ritonavir Dosierung im Studienkollektiv.....	42
Abb. 15:	Azidothymidin Dosierungen im Studienkollektiv.....	43
Abb. 16:	Stavudin Dosierungen im Studienkollektiv.....	43
Abb. 17:	Nevirapin Dosierungen im Studienkollektiv.....	44
Abb. 18:	Efavirenz Dosierungen im Studienkollektiv.....	44
Abb. 19:	Abacavir Dosierungen im Studienkollektiv.....	45
Abb. 20:	Art und Häufigkeit der Komedikation der Studienteilnehmer ...	46
Abb. 21:	BMI: relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der BMI-Perzentile.....	51
Abb. 22:	BMI: relative Verteilung der weiblichen Studienpopulation anhand der BMI-Perzentile.....	51
Abb. 23:	Kopfumfang: relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der Perzentile für Kopfumfang .....	51
Abb. 24:	Kopfumfang: relative Verteilung der weiblichen Studienpopulation anhand der Perzentile für Kopfumfang .....	51
Abb. 25:	Oberarmumfang: relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der Perzentile für Oberarmumfang	52
Abb. 26:	Oberarmumfang: relative Verteilung der weiblichen Studienpopulation anhand der Perzentile für Oberarmumfang	52
Abb. 27:	Hautfaltendicke Trizeps: relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der Perzentile für die Trizeps Hautfaltendicke .....	52

Abb. 28:	Hautfaltendicke Trizeps: relative Verteilung der weiblichen Studienpopulation anhand der Perzentile für die Trizeps Hautfaltendicke .....	52
Abb. 29:	Hautfaltendicke Subscapular : relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der Perzentile für die subskapulare Hautfaltendicke .....	53
Abb. 30:	Hautfaltendicke Subscapular : relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der Perzentile für die subskapulare Hautfaltendicke .....	53
Abb. 31:	Zuordnung der Studienteilnehmer unter ART in wahrscheinlich LD+ und LD- entsprechend des Vorhandenseins und der Form der Lipodystrophie .....	54
Abb. 32:	Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem TAR-z-scores mit dem WHO-Stadium .....	56
Abb. 33:	Mittelwerte der TAR-z-scores gemäß der entsprechenden WHO Stadien .....	57
Abb. 34:	Mittelwerte der WHR-z-scores gemäß der entsprechenden WHO Stadien .....	57
Abb. 35:	Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der Baseline CD4-Zellzahl in%. Anpassungslinie gemäß Korrelationskoeffizient (-0,27) .....	58
Abb. 36:	Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der LPV/rtv Dosierung. Anpassungslinie gemäß Korrelations-koeffizient (0,352) .....	59
Abb. 37:	Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der Nevirapin Dosierung. Anpassungslinie gemäß Korrelations-koeffizient (0,695) .....	59
Abb. 38:	Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der Abacavir Dosierung. Anpassungslinie gemäß Korrelations-koeffizient (0,892) .....	59
Abb. 39:	Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der Efavirenz Dosierung. Anpassungslinie gemäß Korrelations-koeffizient (-0,557) .....	59
Abb. 40:	Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem TAR-z-score und der Stavudin Dosierung. ....	60
Abb. 41:	Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der Azidothymidin Dosierung. Anpassungslinie gemäß Korrelationskoeffizient (-0,34) .....	60
Abb. 42:	Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem TAR-z-score und der Lamivudin Dosierung.....	60
Abb. 43:	Anzahl von Lipodystrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Stavudin	61
Abb. 44:	Anzahl von Lipoatrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Stavudin	61
Abb. 45:	Anzahl von Lipodystrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Azidothymidin .....	62

Abb. 46:	Anzahl von Lipoatrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Azidothymidin .....	62
Abb. 47:	Anzahl von Lipodystrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von NNRTIs .	62
Abb. 48	Anzahl von Lipodystrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Proteaseinhibitoren .....	63
Abb. 49	Anzahl von Lipohypertrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Proteaseinhibitoren.....	63
Abb. 50:	Data collection form (Formular zur Datenerhebung): .....	f
Abb. 51:	Fragebogen für die Eltern und Erziehungsberechtigten .....	h
Abb. 52:	Hautfaltendicke-Messung mit Caliper.....	i

## Abkürzungsverzeichnis

---

ABC	Abacavir
AIDS	Akutes Immun Defizienz Syndrom
AZT	Azidothymidin
CHER	Children with HIV Early Antiretroviral Therapy
CDC	Center for Disease Control
DEXA	Dual-Energy-X -ray Absorptiometry
DHHS	Department of Health and Human Services
DNA	Deoxyribonucleic acid (Desoxyribonukleinsäure)
DRM	Drug Resistance Mutation
D4T	Stavudin
EFV	Efavirenz
FI	Fusionsinhibitoren
FPV	Fosamprenavir
GHRH	Growth Hormone Releasing Hormone
HAART	Hochaktive antiretrovirale Therapie
HC	Hip Circumference (Hüftumfang)
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IDC	Infectious Disease Clinic
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
LA	Lipoatrophie
LD	Lipodystrophie
LDCD	Lipodystrophy Case Definition
LDS	Lipodystrophie-Syndrom
LH	Lipohypertrophie
LPV	Lopinavir
m-RNA	Messenger-Ribunucleic-Acid
MTC	Mid Thigh Circumference (Mittlerer Oberschenkelumfang)
MUAC	Mid Upper Arm Circumference (Mittlerer Oberarmumfang)
NNRT	Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
NRTI	Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
NtRTI	Nukleotidische Reverse Transkriptase Inhibitoren
NVP	Nevirapin
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polymerase Kettenreaktion)
PI	Protease Inhibitoren
PMTCT	Prophylaxis of Mother to Child Transmission
RNA	Ribunucleic Acid (Ribonuklein-Säure)
RTV	Ritonavir
SAT	Subcutaneous adipose tissue ( Subkutanes Fettgewebe)
SFT	Skinfold-Thickness (Hautfaltendicke)
TAR	Torso-to-Arm-Ratio
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor $\alpha$
VAT	Visceral-Adipose-Tissue (Viszerales Fettgewebe)
WC	Waist Circumference (Taillenumfang)
WHO	World Health Organization

WHR	Waist-to-Hip-Ratio
ZNS	Zentrales Nervensystem
3TC	Lamivudin

# 1 Einleitung

---

## 1.1 HIV und AIDS

### 1.1.1 HIV – Humanes Immundefizienz Virus

Das Humane Immundefizienzvirus ist ein Virus aus der Klasse der Lentiviren, zugehörig zu den Retroviridae. Charakteristisch für ein Retrovirus besitzt es ein Genom aus RNA und eine reverse Transkriptase, mit der es die eigenen Erbinformationen in DNA umwandeln kann, um sie in das Wirtsgenom zu integrieren.

Die Zielzellen des HI-Virus sind CD4-Rezeptor tragende Zellen, wie zum Beispiel T-Helfer-Zellen oder Langerhanszellen der Epidermis. An diesen Rezeptor bindet das Virus mit seinem Oberflächenprotein gp 120 [1]. Wenn zusätzlich ein Co-Rezeptor vorhanden ist, kann das Virus in die Wirtszelle eindringen [1]. Ist das Virus in die Wirtszelle eingedrungen, beginnt die Virusreplikation.

Im menschlichen Organismus wird versucht, die Anzahl an T-Lymphozyten konstant zu halten. Im Rahmen einer HIV-Infektion wird diese Homöostase gestört. Es resultiert eine fortschreitende Immundefizienz. Ein großer Anteil der CD4+ T-Helferzellen, auch der nicht infizierten Zellen, geht durch Apoptose zugrunde. Aber auch eine Vielzahl anderer Mechanismen, wie zum Beispiel Zellerstörung durch HIV-spezifische zytotoxische T-Zellen oder direkte zytopathische Effekte des HI-Virus, spielen eine Rolle und führen zu einem progredienten Verlust an CD4+ T-Zellen.

Es gibt zwei Typen des HI-Virus. Der Typ 1 ist weltweit für die meisten HIV-Infektionen verantwortlich und wird in drei Hauptgruppen, M, N und O, unterteilt. Das Typ 2 Virus besitzt eine mildere Pathogenität und ist vorwiegend bei westafrikanischen Patienten zu finden.

Durch fehlende Kontrollmechanismen in der Transskription hat das Virus eine hohe Mutationsrate. Sowohl inter-, als auch intra-individuell resultiert dies in einer ausgeprägten Diversität des Erregers [2-3].

## **1.1.2 Epidemiologie**

### **1.1.2.1 Historischer Verlauf**

1981 wurde das Krankheitsbild AIDS erstmals beschrieben. Zu dieser Zeit war die Ätiologie noch unbekannt. Erst 1983 wurde das HI-Virus von Luc Montagnier et al. isoliert, 1984 standen erste diagnostische Antikörpertests zur Verfügung.

### **1.1.2.2 Globale Verteilung**

Nach den 2016 von der WHO veröffentlichten Daten (Stand Ende 2015) leben weltweit 36,7 Mio. Menschen mit dem HI-Virus. Insgesamt sind etwa 1,8 Mio. Kinder unter fünfzehn Jahren betroffen [4].

Mehr als zwei Drittel der Infizierten leben in den südlich der Sahara gelegenen Ländern Afrikas. In Südafrika sind 7 Mio. Menschen infiziert, 240.000 davon sind Kinder unter fünfzehn Jahren. Die HIV-Prävalenz der 15-49-Jährigen beträgt 19,2% [4].

In Deutschland belaufen sich die Zahlen auf 84.700 mit dem Virus infizierte Menschen, darunter etwa 400 Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene (Stand Ende 2015) [5].

## **1.1.3 Übertragungswege**

Es gibt mehrere Wege, sich mit dem HI-Virus anzustecken.

Die Ansteckung mit dem Virus erfolgt parenteral, sexuell und vertikal. Dabei stellt der ungeschützte heterosexuelle Geschlechtsverkehr in Subsahara-Afrika die häufigste Ursache dar, und ist somit weltweit gesehen der Hauptansteckungsweg. Epidemiologisch bedeutsam sind außerdem die perinatale und peripartale Mutter-zu-Kind-Übertragung und die Infektion durch ungetestete Blutprodukte. Die Ansteckungsraten bei homosexuellen Männern (MSM- men who have sex with men) und durch das sogenannte „needle-sharing“ unter i.v.-Drogenabhängigen sind die Hauptansteckungswege in ökonomisch entwickelten Ländern, nehmen weltweit gesehen jedoch eine niedrigere Stellung ein [6].

Das Übertragungsrisiko korreliert direkt mit der Viruskonzentration. Bereits geschädigte Schleimhautbarrieren, wie zum Beispiel durch andere Geschlechtskrankheiten, sowie eine Erhöhung an CD4-Rezeptor tragenden Zellen in den Schleimhäuten durch ebendiese, begünstigen eine Übertragung[7].

#### **1.1.4 Klassifikation**

Der Verlauf der HIV-Infektion wird durch ein Klassifikationssystem des Centers for Disease Control (CDC) in verschiedene Stadien eingeteilt. Es wird zwischen drei klinischen Kategorien unterschieden:

- Kategorie A schließt die akute Infektion, die subklinische Persistenz und die Lymphadenopathie ein.
- Kategorie B kennzeichnet sich durch opportunistische Infektionen, chronische Diarrhöen und Fieberzustände sowie Gewichtsverlust und Nachtschweiß.
- Kategorie C beschreibt das Vollbild AIDS, einhergehend mit AIDS-definierenden Erkrankungen.

Des Weiteren erfolgt eine Einteilung über immunologische Parameter durch unterschiedliche T-Helferzellniveaus in drei Laborkategorien.

- Kategorie 1: ab 500/ $\mu$ l CD4+Lymphozyten
- Kategorie 2: 200-499/ $\mu$ l CD4+Lymphozyten
- Kategorie 3: unter 200/ $\mu$ l CD4+Lymphozyten

Ein einmal erreichtes Stadium kann nicht mehr unterschritten werden.

#### **1.1.5 Klinik**

Als Folge einer HIV-Infektion kommt es zu einer Immundefizienzerkrankung, der eine Zerstörung der T-Helferzellen zugrunde liegt. Die T-Helferzellen spielen eine zentrale Rolle in der spezifischen Immunantwort. Sinkt die Zahl der CD4+-Zellen stark, kann es zu opportunistischen Infektionen und Malignomen kommen. Dies sind auch heute noch die häufigsten Todesursachen von HIV-Infizierten.



Die HIV-Infektion wird in mehrere Phasen eingeteilt: die Primärinfektion, die Latenzphase und die symptomatische HIV-Infektion.

#### 1.1.5.1 Primärinfektion

Circa zehn bis vierzehn Tage nach Inokulation des Virus können Symptome einer akuten Infektion auftreten [8]. Diese Symptome sind Ausdruck eines akuten, selbst-limitierenden retroviralen Syndroms. Es geht einher mit der Bildung spezifischer Antikörper [3]. Typische Kennzeichen sind Fieber, Hautauschlag und Myalgien, insgesamt präsentiert sich ein mononukleose-ähnliches Krankheitsbild [9]. Die akute Infektion verläuft jedoch in der Regel asymptomatisch. Während der akuten Infektion findet man eine sehr hohe Viruslast und niedrige T-Helferzellen-Niveaus [10]. Im Vergleich zur chronischen Infektion ist die sexuelle Transmissionsrate in den ersten sechs Monaten der HIV-Infektion um das 10-fache erhöht [11].

#### 1.1.5.2 Latenzphase

Es folgt eine Phase klinischer Latenz, dabei kann die Virusreplikation in Lymphknoten und anderem Gewebe in geringem Ausmaß persistieren [12]. Die Viruslast im peripheren Blut sinkt und ist teilweise nicht mehr nachweisbar, die T-Helfer Zellzahl erholt sich [13]. Die durchschnittliche Dauer dieser Phase wird von Munoz et al. mit zehn bis elf Jahren angegeben [14]. Allerdings gibt es auch Patienten mit deutlich schnellerer Progressionsrate [15]. Als prognostischer Marker wird der sogenannte Viral Set Point genutzt. Es handelt sich hierbei um die konstante Viruslast, die sich nach dem ersten exzessiven Anstieg einstellt und eine Balance zwischen Virusreplikation und Immunantwort repräsentiert. Je höher der Viral Set Point, desto schlechter ist die Prognose [16].

#### 1.1.5.3 Symptomatische HIV-Infektion

Nach der Latenzphase folgt die symptomatische HIV-Infektion. Hierzu zählen HIV-assoziierte (CDC-Kategorie B) Erkrankungen und das Vollbild AIDS (CDC-Kategorie C), welches durch das Vorliegen AIDS-definierender Erkrankungen festgelegt ist. Unter anderem zählt hierzu das Kaposi Sarkom, die Toxoplasmose des ZNS und ösophageale Kandidiasis [17] ( siehe Abb.1 im Anhang).

### 1.1.6 Therapie

Bis heute ist es noch nicht gelungen, das HI-Virus aus dem Körper eines einmal Infizierten wieder zu eliminieren. Dies macht eine lebenslange Therapie notwendig und stellt ständig neue Herausforderungen an die Medizin und die Patienten.

Die erste kausale Therapie der HIV-Infektion stand 1987 mit Einführung der nukleosidischen Reverse Transkriptase Hemmer (NRTI) zur Verfügung. Die Virusreplikation konnte allerdings nur kurzzeitig unterdrückt werden. Bei der hohen Fehlerrate in der Replikation des HI-Virus entstanden schnell resistente Virusmutanten [18]. Mit Entdeckung der Protease Inhibitoren, einer neuen Wirkstoffklasse, änderten sich die Therapiemöglichkeiten entscheidend. 1995 wurde die hochaktive antiretrovirale Therapie, kurz HAART, eingeführt. Mindestens drei antiretrovirale Medikamente aus mindestens zwei verschiedenen Medikamentenklassen werden hier kombiniert. Hiermit gelang es das erste Mal, die Virusreplikation lang anhaltend zu supprimieren.

Durch diese Therapie wurde aus einer unausweichlich tödlichen Krankheit eine behandelbare chronische Infektion [19]. Die Mortalitäts- und Morbiditätsrate konnten gesenkt werden, und die Überlebenszeit nach HIV-Diagnose verlängerte sich [20]. Diese Veränderungen im Krankheitsverlauf sind unter anderem auf die Rekonstitution und Erhaltung des Immunsystems durch HAART zurückzuführen [19], aber auch auf die Prophylaxe und Therapie von opportunistischen Infektionen [21].

Folgende etablierte Medikamentenklassen werden eingesetzt und weitere erforscht.

#### 1.1.6.1 NRTI – Nukleosidische Reverse Transkriptase Inhibitoren

Die Nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren sind die ältesten Substanzen in der Behandlung der HIV-Infektion. Im März 1987 kam mit Azidothymidin (AZT) das erste HIV-Medikament auf den Markt. Sie werden analog den physiologischen Nukleosiden in die RNA eingebaut, führen aber nach ihrem Einbau durch die Reverse Transkriptase des Virus zu einem Kettenab-

bruch und Stopp der Transkription. NRTI's sind Prodrugs, sie müssen intrazellulär erst zum aktiven Metaboliten phosphoryliert werden [22-23].

#### 1.1.6.2 NtRTI – Nukleotidanaloger Inhibitor der Reversen Transkriptase

Die Nukleotidanaloga besitzen das gleiche Wirkprinzip wie die NRTI's, nämlich die Hemmung der Reversen Transkriptase. Zur Aktivierung zum aktiven Metaboliten sind allerdings aufgrund einer bereits vorhandenen phosphatanalogen Gruppe weniger Phosphorylierungsschritte notwendig (Tenofovir) [23].

#### 1.1.6.3 NNRTI – Nicht nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren

Auch die Nicht nukleosidischen Reverse Transkriptase Inhibitoren blockieren den Vorgang der Transkription von viraler RNA in provirale DNA. Wirkmechanismus ist eine nicht-kompetitive Hemmung in der Nähe der Substratbindungsstelle für Nukleoside und eine daraus folgende Blockierung der katalytisch aktiven Bindungsstelle.

#### 1.1.6.4 PI – Protease Inhibitoren

Für die Entstehung von infektiösen Viruspartikeln ist die HIV-Protease von entscheidender Bedeutung. Sie spaltet die während der Virusreplikation entstehenden Polypeptide in funktionsfähige Endprodukte, wie zum Beispiel Strukturproteine oder Enzyme, auf. Protease Inhibitoren binden direkt im aktiven Zentrum der viralen Protease und hemmen diese [24]. Die Zulassung von Saquinavir als erster Protease Inhibitor im Dezember 1995 markiert einen Meilenstein in der HIV-Therapie. Erstmals gelang es, die Viruslast langfristig zu senken.

#### 1.1.6.5 FI – Fusionsinhibitoren

Fusionsinhibitoren binden an das Transmembranprotein gp41 und blockieren so den Eintritt des Virus in die T-Helferzelle [25]. Das erste Medikament dieser Substanzklasse, Enfuvirtid, ist seit Anfang 2003 auf dem Markt. Ein großer Nachteil dieses Pharmakons ist die fehlende orale Bioverfügbarkeit. Es muss zweimal täglich subkutan injiziert werden [23].

#### 1.1.6.6 CCR5I – CCR5 Inhibitoren

Auch die CCR5-Inhibitoren zählen zu den Entry-Inhibitoren der antiretroviralen Medikamente. Erst durch gleichzeitige Bindung an einen Co-Rezeptor und an gp41 finden eine Fusion des Virus mit der Zellmembran und ein Eintritt in die Wirtszelle statt. Zu Beginn einer HIV-Infektion nutzen die meisten Viren CCR5 als Co-Rezeptor, vor allem diejenigen die zu einer Ansteckung über die Schleimhäute führen. Mit Maraviroc kam 2007 der erste und bisher einzige CCR5-Fusionsinhibitor auf den Markt. Ein Problem sehen die Forscher in der Selektion von CXCR4 Virusstämmen. Idealerweise sollte man beide Co-Rezeptoren blockieren. Bisher ist noch kein CXCR4-Inhibitor zugelassen [23].

#### 1.1.6.7 Integrase-Inhibitoren

Eine weitere neuere Medikamentenklasse sind die Integrase-Inhibitoren. Durch eine Hemmung der Integrase wird die Einschleusung der proviralen DNA in das Wirtsgenom [26], die Virusreplikation und die Bildung infektiöser HI-Viren verhindert. Bisher sind Raltegravir, Dolutegravir und Elvitegravir in Deutschland zugelassen.

#### 1.1.6.8 Therapieindikation

Alle erwachsenen HIV-positiven Patienten sollten, unabhängig von der CD4-Zellzahl, laut der amerikanischen Leitlinien des Department of Health and Human Services (DHHS) aus dem Jahr 2016 eine antiretrovirale Therapie erhalten. Bei speziellen klinischen oder psychosozialen Faktoren kann die Therapie aufgeschoben werden, sollte jedoch so früh wie möglich initiiert werden [27]: Diese Empfehlungen beruhen auf den Daten der START-Studie, die im August 2015 veröffentlicht wurden. Bei Therapiebeginn bereits bei über 500 CD4+Zellen/ $\mu$ l konnte eine Reduktion der HIV-assoziierten Morbidität und Mortalität gezeigt werden [28].

## 1.2 HIV bei Kindern

Die HI-Virus Infektion bei Neugeborenen von HIV-positiven Müttern nimmt einen etwas anderen Verlauf als bei Erwachsenen. Man beobachtet eine deutlich

schnellere Progressionsrate und eine höhere Viruslast. Man führt dies auf den HI-Virus induzierten T-Zell-Abbau zurück, der das sich gerade formende Immunsystem schwächt, bevor es selbst eine effektive antivirale Antwort bilden kann [29-30].

Der stufenweise Rückgang der Viruslast nach einer gewissen Zeit könnte mit der Reifung der CD8+T-Zell-Immunantwort zusammenhängen [31].

Signifikante Unterschiede in der Viruslast in den ersten Lebensmonaten finden sich zwischen früh-Infizierten (in utero) und spät-Infizierten (peripartum) Neugeborenen [32]. Bei etwa 20% der vertikal Infizierten beobachtet man eine ausgeprägte Immundefizienz mit daraus resultierenden opportunistischen Infektionen, die innerhalb der ersten vier Lebensjahre zum Tode führen. Dieses Patientenkollektiv nennt man auch „fast progressors“. Die übrigen 80% haben einen langen asymptomatischen oder oligosymptomatischen Krankheitsverlauf mit einer mittleren Überlebenszeit von 8-10 Jahren und werden auch „slow progressors“ genannt [33]. Diese Gruppe charakterisiert sich auch durch eine niedrigere Viruslast in den ersten Lebensmonaten [32].

### **1.2.1 CDC-Klassifikation und Diagnostik**

Die Klassifikation bei der kindlichen HIV-Infektion basiert auf drei Parametern: dem Infektionsstatus, dem klinischen Status sowie dem immunologischen Status. Wie auch im Klassifikationssystem für Erwachsene sind Rückstufungen nicht möglich und ein jemals erreichtes Stadium wird zeitlebens beibehalten.

#### **1.2.1.1 Infektionsstatus**

Bei Geburt sind HIV-IgG Antikörper der HIV-positiven Mutter vorhanden, welche bis zu einem Alter von 18 Monaten persistieren können, sodass der Antikörpernachweis erst ab einem Alter von 18 Monaten sinnvoll ist. Davor können die Testergebnisse auch bei nicht infizierten Kindern positiv ausfallen. Neben den Antikörpertests stehen PCR-Methoden zum direkten Virusnachweis zur Verfügung. Diese Methoden werden in Deutschland und anderen hoch entwickelten Ländern frühzeitig genutzt, um eine HIV-Infektion von Neugeborenen, auch mit noch vorhandenem Nestschutz, eindeutig zu diagnostizieren. Zur Diagnose ei-

ner HIV-Infektion bei Kindern unter 18 Monaten wird folgendes Vorgehen empfohlen: virologische Tests (Nachweis von HIV-Nukleinsäure (DNA oder RNA), HIV-Kultur oder HIV-p24 Antigen Nachweis einschließlich Neutralisationstest bei Kindern  $\geq 1$  Monat) sollten innerhalb der ersten 14 Lebenstage, mit 1-2 Monaten und mit 3-6 Monaten durchgeführt werden. Bei Hochrisikopatienten sollte schon bei Geburt ein Test erfolgen [34]. Anhand der Testergebnisse erfolgt die Einteilung in vier Kategorien [35]:

1. Sicher mit HIV infiziert
2. Wahrscheinlich mit HIV infiziert
3. Sicher nicht mit HIV infiziert (gilt nicht für Muttermilch-ernährte Kinder)
4. Wahrscheinlich nicht mit HIV infiziert (gilt nicht für Muttermilch-ernährte Kinder)

Eine ausführliche Schilderung findet sich im Anhang.

Zeigt ein Kind in diesem Alter trotz fehlendem laborchemischen Nachweis einer HIV-Infektion klinische Zeichen einer Infektion, gilt diese schon bei Nachweis einer positiven Serologie der Mutter als gesichert. Mit Erreichen eines Alters von 18 Monaten ist jedoch der laborchemische Nachweis einer Infektion erforderlich [35].

In Ressourcen-knappen Ländern wie zum Beispiel Südafrika stehen die Tests zum direkten Virusnachweis aus finanziellen Gründen nicht überall zur Verfügung [36]. Nach den allgemeinen Richtlinien der PMTCT-Programme (Prevention of Mother-to-Child Transmission) müssen alle HIV-exponierten Kinder bis zu einem Alter von 12 Monaten in die Nachsorge, bevor der Infektionsstatus festgestellt werden kann [37] Es fehlen jedoch die Kapazitäten, allen diesen Kindern eine adäquate Nachsorge und eine abschließende HIV-Diagnostik zu ermöglichen [37].

#### 1.2.1.2 Immunologischer Status

Die Einteilung in immunologische Stadien erfolgt anhand der CD4-positiven T-Helfer Zellen. Die Grenzwerte sind altersadaptiert.

Immunsuppression	<12 Mon. alt CD4+/ $\mu$ l (%)	1-5Jahre alt CD4+/ $\mu$ l (%)	6-12 Jahre alt CD4+/ $\mu$ l (%)
1-keine	$\geq 1500$ ( $\geq 25\%$ )	$\geq 1000$ ( $\geq 25\%$ )	$\geq 500$ ( $\geq 25\%$ )
2-mäßige	750-1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200-499 (15-24%)
3-schwere	<750 (<15%)	<500 (<15%)	<200 (<15%)

Tab. 1: Altersadaptierte Einteilung in Stadien der Immunsuppression anhand der CD4+-T-Helferzellen bzw. CD4+ % [38]

### 1.2.1.3 Klinischer Status

HIV-infizierte und -exponierte Kinder werden anhand klinischer Kriterien in 4 Kategorien- N, A, B und C- eingeteilt.

Kategorie N: asymptomatisch oder ein erfülltes Kriterium aus der Kategorie A

Kategorie A: mild symptomatisch.

Kategorie B: moderat symptomatisch. Kinder mit Symptomen der HIV-Infektion, die nicht in Kategorie A oder C aufgeführt werden.

Kategorie C: schwer symptomatisch. Kinder mit den unten aufgeführten Kategorie C Symptomen oder Erkrankungen.

Eine ausführliche Schilderung der pädiatrischen CDC-Klassifikation findet sich in Tab. 16. im Anhang.

In den klinischen Manifestationen der HIV-Infektion bei Kindern erkennt man Unterschiede zur Erwachseneninfektion. Bei Erwachsenen treten häufig HIV-assoziierte Malignome auf, dies ist im Kindesalter eine Rarität. Sowohl das Spektrum der opportunistischen Infektionen als auch die Quantität unterscheiden sich von dem der Erwachseneninfektion. Im Erwachsenenalter ist bei CD4-Zahlen von über 200/ $\mu$ l kaum mit AIDS-definierenden Erkrankungen zu rechnen. Im Kindes- und Kleinkindalter kann eine Pneumocystis-jirovecii Pneumonie schon bei CD4-Zahlen unter 1000/ $\mu$ l auftreten [39].

### 1.2.2 WHO-Klassifikation

Ähnlich der klinischen Kriterien der CDC-Klassifikation erfolgt bei der WHO-Klassifikation die Zuordnung in 4 Schweregrade: 1-4. Die Einteilung basiert al-

lein auf klinischen Gesichtspunkten und wurde vor allem für Ressourcen-knappe Gegenden entwickelt, in denen die Möglichkeiten apparativer Diagnostik begrenzt sind. Auf dieser Grundlage können Entscheidungen zur Durchführung eines HIV-Tests, zur Therapieeinleitung oder Beginn einer prophylaktischen antibiotischen Therapie getroffen werden. Siehe Tab. 18 im Anhang.

### **1.2.3 Therapie**

Prinzipiell stehen für Kinder die gleichen Medikamente und Medikamentenklassen wie für Erwachsene zur Verfügung. 17 antiretrovirale Medikamente sind zur Therapie zugelassen (siehe Tab. 2), für 15 Medikamente wurden kindergerechte Darreichungsformen, wie Trinklösungen und Trinksuspensionen, entwickelt [40]. Die pädiatrische antiretrovirale Therapie orientiert sich an den gleichen Prinzipien wie in der Erwachsenentherapie: im Sinne der HAART werden mindestens drei antiretrovirale Medikamente aus mindestens zwei verschiedenen Medikamentenklassen kombiniert. Als Therapieziele gelten eine Reduktion der HIV-assoziierten Mortalität und Morbidität, eine Wiederherstellung, bzw. Erhaltung der Immunfunktionen und eine maximale und langanhaltende Suppression der Virusreplikation. Die Nebenwirkungen sollen minimiert werden und die Entwicklung von Medikamentenresistenzen soll verhindert werden. Weitere Ziele sind normales körperliches Wachstum und ungestörte neurokognitive Entwicklung, sowie die Verbesserung der Lebensqualität [40].



Medikamentenklasse	Medikamentenname	Besonderheiten
NRTI	Azidothymidin (AZT)	
	Stavudin (D4T)	Zulassung nur noch für Gabe bei mangelnden Alternativen
	Emtricitabin (FTC)	
	Didanosin (DDI)	
	Lamivudin (3TC)	
	Abacavir (ABC)	
	Tenofovir (TDF)	<18 Jahren nicht zugelassen
NNRTI	Efavirenz (EFV)	<3 Jahren nicht zugelassen
	Nevirapin (NVP)	
	Etravirin (ETR)	<18 Jahren nicht zugelassen
	Rilpivirin (RPV)	<18 Jahren nicht zugelassen
Proteaseinhibitoren	Nelfinavir (NFV)	<3 Jahren nicht zugelassen
	Ritonavir (RTV)	<2 Jahren nicht zugelassen. Nur als Boostermedikament
	Darunavir (DRV)	<6 Jahren nicht zugelassen
	Saquinavir (SQV)	<16 Jahren nicht zugelassen
	Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV-booster)	<2 Jahren nicht zugelassen
	Atazanavir (ATV)	<6 Jahren nicht zugelassen
	Fosamprenavir (FPV)	<6 Jahren nicht zugelassen
	Tipranavir (TPV)	<2 Jahren nicht zugelassen
Entry- und Fusionsinhibitoren	Enfuvirtide (T-20)	< 6 Jahren nicht zugelassen s.c. Injektion
	Maraviroc (MVC)	<16 Jahren nicht zugelassen Nur bei CCR5-Tropismus
Integraseinhibitoren	Raltegravir (RAL)	<16 Jahren nicht zugelassen

Tab. 2: Antiretrovirale Medikamente zur Therapie der HIV-Infektion im Kindesalter (Stand 2011) [41]

### 1.2.3.1 Therapieempfehlungen

Für die pädiatrische HIV-Therapie existieren nur wenige randomisierte und kontrollierte klinische Studien. Zur Therapieempfehlung werden häufig bei Erwachsenen durchgeführte Studien herangezogen. Zur Wahl des geeigneten Therapie-Regimes des pädiatrischen Patienten sind viele Faktoren zu berücksichtigen. Eventuelle Vortherapie, erhaltene PMTCT-Prophylaxe, Begleiterkrankungen, Alter, Tagesablauf und soziale Verhältnisse sind entscheidend. Vor Therapiebeginn muss eine ausreichende Adhärenz und Nachsorge gewährleistet sein [42]. Empfohlen als First-Line Medikation ist eine Kombination von zwei NRTI's mit jeweils einem NNRTI oder einem PI [40].

Patienten, die zuvor schon einen NNRTI, zum Beispiel als Transmissionsprophylaxe, erhalten haben, werden wegen der Möglichkeit einer NNRTI-Resistenz

mit einem PI therapiert. Wegen höherer Kosten, kühler Lagerungsbedingungen und hohem Interaktionspotential mit Rifampicin, einem Tuberkulosemedikament, werden in Ressourcen-knappen Ländern NNRTIs bevorzugt [43]. Tab. 3 zeigt die First-line Therapien in Südafrika zum Zeitpunkt der Untersuchung. Im Gegensatz zu den internationalen Leitlinien (siehe Tab. 4) steht in Südafrika nur eine begrenzte Anzahl an Medikamenten zur Verfügung. Aufgrund mangelnder Reservemöglichkeiten ist es hier besonders wichtig, die Entstehungen von Medikamentenresistenzen zu vermeiden. Intensive Beratungsgespräche der Erziehungsberechtigten sowie Hausbesuche zur Sicherstellung adäquater Medikamentenlagerung und zur Überprüfung der persönlichen Angaben sind vor Therapiebeginn nötig [42].

	Alter <6 Monate	Alter >6 Monate und <3 Jahre	Alter >3 Jahre
Kühlschrank vorhanden	1.Stavudin (d4T) 2.Lamivudin (3TC) 3.Ritonavir oder Nevirapin (falls nicht NVP exponiert)	1.Stavudin (d4T) 2.Lamivudin (3TC) 3.LPV/r oder Nevirapin (falls nicht NVP exponiert)	1.Stavudin (d4T) 2.Lamivudin (3TC) 3.Efavirenz (EFV)
Kein Kühlschrank vorhanden	1.Zidovudin (AZT) 2.Lamivudin (3TC) 3. Ritonavir oder Nevirapin (falls nicht NVP exponiert)	1.Zidovudin (AZT) 2.Lamivudin (3TC) 3. LPV/r oder Nevirapin (falls nicht NVP exponiert)	1.Zidovudin (AZT) 2.Lamivudin (3TC) 3.Efavirenz (EFV)

**Tab. 3: Südafrikanische Leitlinien zur antiretroviralen First-Line Therapie im Kindesalter, Stand 2004 [42]**

<b>Bevorzugtes Therapieregime</b>	
Alter >14 Tage und <3 Jahre	2 NRTIs + Lopinavir/ritonavir (LPV/r)
Alter >3 Jahre	2 NRTIs + Efavirenz (EFV) oder 2 NRTIs + LPV/r
Alter >6 Jahre	2 NRTIs + Atazanavir (ATV) mit low-dose Ritonavir (RTV) oder 2 NRTIs + Efavirenz (EFV) oder 2 NRTIs + LPV/r
<b>Alternativ-Regime</b>	
Kinder jeden Alters	2 NRTIs + Nevirapin (NVP)
Alter ≥ 3 Jahre	2 NRTIs + Darunavir (DRV) mit low-dose Ritonavir (RTV) oder
Alter ≥ 6 Monate	2 NRTIs + Fosamprenavir (FPV) mit low-dose Ritonavir (RTV)
<b>NRTI Basis</b>	
Bevorzugt	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Abacavir (ABC) + Lamivudin (3TC)/Emtricitabin (FTC) im Alter &gt;3Monate</li> <li>• Tenofovir (TDF) + 3TC/FTC (Jugendliche und Tanner Stadium 4/5)</li> <li>• Zidovudin (AZT) + 3TC/FTC</li> </ul>
Alternativ	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Didanosin(ddI) + 3TC/FTC</li> <li>• TDF + 3TC/FTC (Jugendliche und Tanner Stadium 3)</li> <li>• Zidovudin (AZT) + ABC</li> <li>• AZT + ddI</li> </ul>
Im Spezialfall	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stavudin (d4T) + 3TC/FTC</li> <li>• TDF + 3TC/FTC (präpubertäre Kinder &gt;2 Jahre und Jugendliche Tanner Stadium 1 und 2)</li> </ul>

Tab. 4: Internationale Leitlinie zur First-Line Therapie im Kindesalter, Stand 2011 [40]

Die HAART führt zu einer Abnahme der Mortalität, zu einem verbesserten Wachstum [44], einer besseren Immunfunktion [45-47] und einer Abnahme der Inzidenz von Infektionen und Komplikationen. Die neurokognitiven Funktionen und die Lebensqualität werden verbessert. Mit Einführung dieser antiretroviralen Therapie wurde in den USA und in Europa eine Abnahme der HIV-assoziierten Morbidität und stationären Aufnahmen beobachtet [48-49].

Für einen langfristigen Therapieerfolg muss eine verlässliche Medikamenteneinnahme bestehen, welche in diesem Falle durch die Eltern oder die Erziehungsberechtigten erfolgt. Die Vermeidung von Resistenzentwicklung erlangt unter dem Aspekt der lebenslangen Therapie besondere Bedeutung. Bedenkt man die hohe Viruslast in den ersten Lebensjahren, so sind suffiziente Medikamentenspiegel von enormer Wichtigkeit [46].

#### 1.2.3.2 Therapieindikation

Die „Working Group of antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children“ veröffentlicht regelmäßig aktuelle Richtlinien. Die hier vorgestellten Richtlinien zur Therapie der kindlichen HIV-Infektion stammen von 2011 und gliedern sich in vier Altersgruppen[40]. Es wird unterschieden zwischen Kindern jünger als zwölf Monate, Kinder zwischen einem und drei Jahren, Kindern zwischen 3 und 5 Jahren und Kindern älter als fünf Jahre. Wegen hohen Prävalenzraten an HIV-Arzneimittelresistenzen (HIV-DRM: drug resistant mutation) wird grundsätzlich vor Therapiebeginn eine Resistenztestung empfohlen [40, 50-51]. Eine Studie aus New York State zeigte bei 19% von 42 HIV-positiven und ART-naiven Neugeborenen mindestens eine Medikamentenresistenz [52]. Die HIV-DRM kann von der Mutter übertragen oder nach antiretroviraler Prophylaxe erworben worden sein [51, 53-54]. Laut UNAIDS erhielten im Jahr 2012 34% der zur ART qualifizierten Kinder in einkommensschwachen Ländern eine Therapie [55].

##### Kinder < 12 Monate

Für alle Kinder in dieser Altersgruppe gilt eine Therapieempfehlung unabhängig von klinischen und immunologischen Parametern [56]. Dies liegt an dem hohen Risiko der schnellen immunologischen und klinischen Progression im ersten

Lebensjahr und den fehlenden zuverlässigen Messgrößen, die dieses Risiko vorhersagen können [45, 47, 57].

Kinder > 12 Monate und < 3 Jahre

In dieser Altersgruppe gelten folgende Therapieempfehlungen:

- Bei AIDS oder klinischem Stadium C, sowie klinischem Stadium B (außer einmalige schwere bakterielle Infektion), sollte unabhängig von CD4-Zahl und Viruslast mit einer Therapie begonnen werden.
- Bei Kindern mit CD4-% < 25% oder CD4-Zellzahl <1000/µl sollte eine Therapie unabhängig von Symptomen und der HIV-Viruslast initiiert werden.
- Bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Kindern mit CD4% von ≥25% und CD4-Zellzahl ≥1000/µl sollte eine Therapie in Erwägung gezogen werden.

Kinder ≥3 Jahre und <5 Jahre

In dieser Altersgruppe gelten folgende Therapieempfehlungen:

- Bei AIDS oder klinischem Stadium C, sowie klinischem Stadium B (außer einmalige schwere bakterielle Infektion), sollte unabhängig von CD4-Zahl und Viruslast mit einer Therapie begonnen werden.
- Bei Kindern mit CD4-% < 25% oder CD4-Zellzahl <750/µl sollte eine Therapie unabhängig von Symptomen und der HIV-Viruslast initiiert werden.
- Bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Kindern mit CD4% von ≥25% und CD4-Zellzahl ≥750/µl sollte eine Therapie in Erwägung gezogen werden.

Kinder ab 5 Jahre

- Bei AIDS oder klinisches Stadium C, sowie klinischem Stadium B (außer einmalige schwere bakterielle Infektion), sollte unabhängig von CD4-Zahl und Viruslast mit einer Therapie begonnen werden.

- Bei CD4-Zahlen  $<500$  Zellen/mm<sup>3</sup> sollte mit einer Therapie begonnen werden.
- Bei asymptomatischen oder mild symptomatischen Kindern mit CD4 Zahlen von  $\geq 500$  Zellen/mm<sup>3</sup> sollte eine Therapie in Erwägung gezogen werden.

### 1.2.3.3 ART-Toxizität

Bedenkt man die lebenslange Therapiedauer und die große Medikamentenanzahl, erlangen die unerwünschten Arzneimittelwirkungen enorme Wichtigkeit. Auf der einen Seite muss eine ausreichende Virussuppression zur Verhinderung einer Resistenzentwicklung erreicht werden, auf der anderen Seite müssen die Nebenwirkungen der Therapie für den Patienten tolerabel sein. Dies erfordert häufig eine Re-Evaluation der Therapie und gegebenenfalls eine Regime-Umstellung. Aufgrund der Kombinationstherapie ist es schwierig, den einzelnen Medikamenten spezifische Nebenwirkungen zuzuweisen.

Die antiretroviralen Medikamente führen am häufigsten zu gastrointestinalen und hepatischen Funktionsstörungen. Zu häufigen Nebenwirkungen zählen Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen und erhöhte Transaminasenwerte [58-59]. Auch Hautausschläge und Hypersensitivitätsreaktionen treten unter antiretroviraler Therapie, vor allem unter NNRTIs, auf [59]. Das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrose sind unter Nevirapin-Einnahme beschrieben [60]. Die Einnahme von Nukleosidanaloga steht in Zusammenhang mit mitochondrialer Toxizität. Diese führt zu einer Schädigung der Leber- und Pankreasfunktion und zu einer Laktatazidose [59]. Pankreatitiden und Hepatitiden können auftreten. Laut aktueller Studienergebnisse treten bei Azidothymidin-haltigen Regimes die geringsten Nebenwirkungen auf [61]. Periphere Neuropathien sind beschrieben. Hämatotoxische Nebenwirkungen, wie Anämien und Neutropenien, sind häufig dosislimitierend bei NRTIs, vor allem bei Azidothymidin [59]. Bei den NNRTIs sind vor allem Nebenwirkungen beschrieben, die das ZNS betreffen, wie zum Beispiel Somnolenz, Konzentrationschwäche, Verwirrung und Halluzinationen, aber auch Hautausschlag und Hepatitis [51]. Proteaseinhibitoren werden überwiegend mit gastrointestinaler Über-

empfindlichkeit und metabolischen Störungen wie Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie in Verbindung gebracht [51, 59]. Weiterhin wird das renale System von einigen Medikamenten angegriffen. Hier ist vor allem Indinavir zu nennen, welches zu Nierensteinen führen kann [62].


Eine große Bedeutung hat das Lipodystrophiesyndrom.

#### **1.2.4 HIV-assozierte Lipodystrophie**

Circa zwei Jahre nach Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie wurden gehäuft metabolische und körperliche Veränderungen bei behandelten Patienten beobachtet [63]. Zusammengefasst wurden diese Symptome unter dem Namen der HIV-assozierten Lipodystrophie.

Unter diesem Syndrom werden verschiedene Phänomene beschrieben. Zu den beobachteten körperlichen Veränderungen zählen die Lipoatrophie und die Lipohypertrophie. Die Lipoatrophie beschreibt eine Abnahme an subkutanem Fettgewebe im Gesicht, am Gesäß und an den Extremitäten [63], die Lipohypertrophie eine Fettgewebszunahme im Bereich des Abdomens [64], des Nackens sowie an den Mammae. Häufig beobachtet man einen gemischten Phänotyp mit dem gleichzeitigen Vorliegen von Lipohypertrophie und –atrophie [65].

In der Regel zeigen die körperlichen Veränderungen eine Progredienz und scheinen sich nach circa zwei Jahren auf einem konstanten Niveau zu stabilisieren [66]. Anfänglich interpretierte man das Lipodystrophie-Syndrom als Fettumverteilungsprozess. Neuere Daten legen nahe, dass Lipohypertrophie und Lipoatrophie oft unabhängig voneinander auftreten [67] und weniger stark miteinander verbunden sind, als zunächst angenommen [68].

Lipoatrophie	<p>Depletion von subkutanem Fettgewebe an folgenden Stellen :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesicht</li> <li>- Armen</li> <li>- Beinen</li> <li>- Gesäß</li> </ul> <p> Bei Erhaltung der fettfreien Körpermasse ( Muskeln etc )</p>
Lipohypertrophie	<p>Fettakkumulation an folgenden Stellen :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Abdomen</li> <li>- Zervikal und dorsozervikal ( „Buffalo Hump“ und „Bull Neck“ )</li> <li>- Viszera</li> <li>- Brust</li> </ul>

Tab. 5: Definition des Lipodystrophie-Syndroms aufgeteilt in Lipoatrophie und Lipohypertrophie [40]

Wasting-Syndrom	<p>Unbeabsichtigter generalisierter Verlust von Körperfett und fettfreier Körpermasse von mehr als 10% des Ausgangsgewichts.</p> <p>+ chronische Diarrhö (≥30 Tage) oder + chronische Schwäche und Fieber (≥30 Tage)</p> <p>+Fehlen von simultanen Erkrankungen, die den Gewichtsverlust erklären könnten.</p>
-----------------	--

Tab. 6: Definition des Wasting-Syndrom [69-70]





**Abb. 1: Patient mit milder Lipoatrophie im Gesicht. Frontal fotografiert.**



**Abb. 2: Patient mit milder Lipoatrophie im Gesicht. Seitlich fotografiert**



**Abb. 3: Pat. mit moderater Lipoatrophie im Gesicht**



**Abb. 4: Patientin mit schwerer Lipoatrophie im Gesicht. Seitlich fotografiert**



**Abb. 5: Patientin mit schwerer Lipoatrophie im Gesicht. Frontal fotografiert**

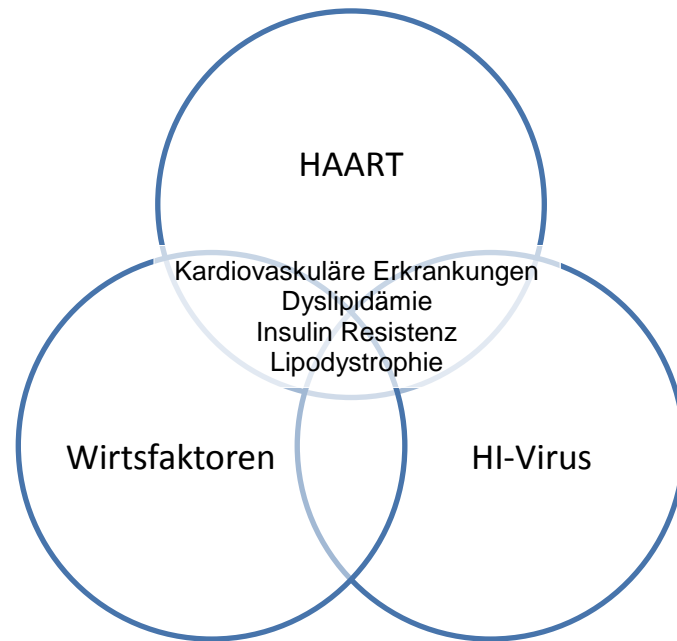
Zusätzlich subsumieren sich unter dem Symptomenkomplex Lipodystrophie Stoffwechselstörungen. Vor allem im Fettstoffwechsel kommt es zu Veränderungen, die eine Steigerung der Triglyzerid- und Gesamtcholesterinwerte, mit Anstiegen in der LDL- und VLDL-Fraktion und Verminderungen in der HDL-Fraktion, umfassen [71-73].

Im Glukosestoffwechsel werden Insulinresistenzen und Hyperglykämien, bis hin zum manifesten Diabetes mellitus beschrieben [71-72, 74].

Grundsätzlich können Männer, Frauen und Kinder eine Lipodystrophie entwickeln. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer [75]. Lipodystrophie wird in jüngeren Patienten mit kürzerer Infektion seltener beobachtet [65]. Man vermutet, dass insbesondere während der Pubertät das Risiko für die Entwicklung einer Dyslipidämie und Lipodystrophie steigt [76].

#### 1.2.4.1 Pathogenese

Die genaue Pathogenese des Lipodystrophiesyndroms ist bis heute nur unvollständig verstanden. Man nimmt eine multifaktorielle Genese an. Neben der Art und Dauer der antiretroviralen Therapie, geht man auch von einem direkten Einfluss des HI-Virus aus. Daneben scheinen auch Wirtsfaktoren eine Rolle zu spielen [77].



**Abb. 6: Schematische Darstellung der multifaktoriellen Pathogenese des Lipodystrophiesyndroms.**

Der Zusammenhang einer Lipodystrophie mit verschiedenen antiretroviralen Medikamenten wurde in vielen Studien untersucht.

Die Einnahme von Protease-Inhibitoren wird vor allem mit metabolischen Veränderungen, wie Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Insulinresistenz, in Verbindung gebracht, wohingegen die NRTIs einen großen Einfluss auf die Abnahme von subkutanem Fettgewebe zu haben scheinen [66].

Unter anderem eine Schädigung von Adipozyten durch eine gesteigerte Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, wie zum Beispiel  $\text{TNF}\alpha$ , wird als pathogenetischer Faktor diskutiert [78].

Für die direkte Beteiligung des HI-Virus an der Entstehung eines LDS spricht die Tatsache, dass das Syndrom auch bei HAART-naiven Patienten beschrieben worden ist [79].

Die Bedeutung von Lebensstil und Wirtsfaktoren ist nicht ausreichend untersucht. Genetische Faktoren könnten eine Rolle spielen.

#### 1.2.4.2 Risikofaktoren

Zahlreiche Studien in den letzten zehn Jahren bemühten sich um die Ermittlung von Risikofaktoren zur Entstehung eines Lipodystrophie-Syndroms. Eingeteilt

wurden diese in Risikofaktoren für die Entwicklung von Lipohypertrophie und Lipoatrophie. Als prädisponierender Faktor beider Ausprägungsformen gilt das Alter des Patienten und die Dauer der Therapie [80-81]. Die Einnahme von thymidin-haltigen NRTIs (Azidothymidin und Stavudin) birgt das Risiko einer Lipoatrophie, die Einnahme von Protease Inhibitoren hingegen prädisponiert zur Entstehung einer Lipohypertrophie [81]. Die CD4-Zellzahl und die Viruslast gelten für beide Varianten als Risikofaktoren, wobei eine höhere CD4-Zellzahl und eine niedrigere VL für ein höheres Risiko stehen [82]. Ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Lipoatrophie besteht für weiße HIV-Infizierte [80]. Einige Infizierte weisen genetische Faktoren auf, die die Entstehung eines Lipodystrophie-Syndroms begünstigen. Es sind einige Polymorphismen im Lipoprotein- und Adipozyten-Stoffwechsel bekannt, die bei antiretroviraler Therapie zu Lipoatrophie- und Dyslipidämie-Entwicklung beitragen können [83-84].

#### 1.2.4.3 Diagnose des Lipodystrophie-Syndroms

Trotz der weiten Verbreitung des Lipodystrophiesyndroms nach Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie stand lange Zeit kein allgemein gültiges und validiertes System zur Diagnose dieses Syndroms zur Verfügung. Die Diagnose wurde anhand der subjektiven Einschätzung des Patienten und des behandelnden Arztes gestellt. Im Jahre 2003 veröffentlichten Carr et al. erstmals ein Modell zur objektiveren Diagnosestellung. Insgesamt finden zehn Parameter hierin Bedeutung. Neben demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Dauer der HIV-Infektion und Stadium der HIV-Infektion, sind klinische und labortechnische Daten mit einbezogen [65].

In jeder Kategorie werden den entsprechenden Patientendaten Zahlenwerte zugewiesen. Addiert man alle Zahlenwerte und subtrahiert von diesem die Konstante 43, so erhält man den Lipodystrophie-Score. Ein Score von null und höher weist auf ein Lipodystrophiesyndrom hin [65].

1. Demographische Daten	LD-Score
<i>Geschlecht:</i>	
Männlich	0
Weiblich	22
<i>Alter</i>	
<40 Jahre	0
>40 Jahre	7
<i>Dauer der HIV-Infektion</i>	
≤ 4 Jahre	0
> 4 Jahre	11
<i>CDC-Kategorie</i>	
A	0
B	3
C	7
2. Klinische Daten	
WHR ( 0-1 )	Wert ×29
3. Metabolische Werte	
HDL-Cholesterin (0,1 mmol/l)	Wert ×(-14)
Anionen-Lücke (1 mmol/l)	Wert ×1
4. Körperzusammensetzung	
VAT/SAT	
<0,45	0
0,45-0,83	-2
0,83-1,59	3
>1,59	13
Trunk/limb fat ratio (1-0)	Wert × 5
Beinfett%	
>21,4	-16
14,5-21,4	-14
8,8-14,5	-8
<8,8	0

Tab. 7: Lipodystrophie Case Definition (LDCD) and Scoring System nach Carr et al.[65]. Merkmale und zugewiesene Wertigkeit. Zahlenwerte aller Merkmale werden addiert und von dem Ergebnis 43 abgezogen. Ein Wert von 0 und höher weist auf ein LDS hin.

Im gleichen Jahr wurde außerdem eine Schweregrad-Einteilung gemäß dem LDCD (Lipodystrophy case definition) veröffentlicht [85].

Schweregrad	LD-Score
0	0
1	1-6
2	7-12
3	13-18
4	>19

Tab. 8: Einteilung der Lipodystrophie anhand des LDCD Scores in Schweregrade nach Carr et al.[85]

Dieses Modell erreicht eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 80%. Bedenkt man die großen interindividuellen Unterschiede in der Körperzusammensetzung, erscheint dieses Ergebnis zufriedenstellend. Man erhofft sich nun, genauere Angaben zur Inzidenz, Prävalenz, Risikofaktoren, Pathogenese und Behandlung machen zu können [65].

Die gleichen Bestrebungen, ein standardisiertes Verfahren zur Diagnose von Lipodystrophie zu schaffen, gibt es auch in der Pädiatrie. Besondere Heraus-

forderungen stellen hierbei die dynamischen Veränderungen des Körperbaus während der Kindheit und Pubertät dar [86]. Einzelne anthropometrische Diagnosekriterien lassen sich jedoch in der Literatur finden.

In einer holländischen Studie an 34 HIV-positiven Kindern zeigte der TAR-z-score (Torso-to-Arm-Ratio), ein Quotient aus den Hautfaltendicken von Subscapular und Suprailiakaal zum Biceps und Triceps, deutlich höhere Werte bei Patienten mit einer Lipoatrophie, im Gegensatz zu Patienten ohne eine Lipoatrophie [87].

Aurpibul et. al. definierten in Ihrer Studie Lipohypertrophie als einen WHR (waist-to-hip-ratio) z-score von 3,5 und mehr [67].

#### 1.2.4.4 Behandlung des Lipodystrophie-Syndroms

Aufgrund der fehlenden exakten Aufklärung des Entstehungsmechanismus des Lipodystrophiesyndroms gestaltet sich die Entwicklung einer effektiven Therapie schwierig. Wegen der multifaktoriellen Genese empfiehlt sich ein multidisziplinäres Therapiekonzept [88].

Ein kausaler therapeutischer Ansatz stellt die überwachte Behandlungsunterbrechung bei ausreichend hohen CD4-Zahlen dar. Eine weitere Möglichkeit besteht in dem Wechsel des HAART-Regimes: Protease-Inhibitoren sollten bei überwiegend vorherrschender Dyslipidämie gemieden werden und durch eine Dreifach Kombination bestehend aus NRTI's und NNRTI's, besonders Nevirapin, ersetzt werden [56, 89]. Hierdurch konnte in mehreren Studien ein Rückgang der erhöhten Cholesterin- und Triglyzerid-Spiegel erreicht werden [90-91]. Eine andere Therapiestrategie besteht in der Therapieumstellung auf Atazanavir. Dieser neuere Protease-Inhibitor verursacht deutlich geringere metabolische Veränderungen [92]. In einer Studie wurde ein Abfall des Gesamtcholesterins und der Nüchtern-Triglyzerid-Werte unter dem neuen Therapieregime mit Atazanavir beobachtet. Zudem kam es zu einer Rückbildung der Körperfettansammlungen bei erhaltener Virussuppression und konstanten CD4-Zell-Zahlen [93]. Bei Lipoatrophie oder Lipohypertrophie unter Therapie mit einem Thymidin-haltigem NRTI sollte dieser durch einen nicht Thymidin-haltigen

NRTI, wie zum Beispiel Abacavir (oder Tenofovir im Erwachsenenalter) ersetzt werden.

Eine weitere Möglichkeit in der Behandlung von Lipoatrophie und Lipohypertrophie stellen chirurgische Interventionen dar. So ist es möglich, den stigmatisierenden Gesichtsausdruck durch autologe Fetttransplantationen oder Injektionen von chirurgischem Füllmaterial zu therapieren [88]. Bei Fettakkumulationen kommen Liposuction und Laserbehandlungen zur Anwendung [94].

Zur Therapie der metabolischen Störungen werden lipidsenkende Medikamente zur Reduktion des kardiovaskulären Risikos eingesetzt [95]. Schwieriger gestaltet sich diese Therapie in der Pädiatrie. Es gibt nicht ausreichend Informationen über Wirkungen, Nebenwirkungen und Dosierungen im Kindesalter. Vor allem Statine müssen vorsichtig eingesetzt werden. Sie werden intensiv am Cytochrom P450-System metabolisiert und können so die Medikamentenspiegel der antiretroviralen Substanzen beeinflussen [96].

In Erprobung stehen Medikamente wie Rosiglitazone und Metformin. Neben ihrem Einfluss auf die Glukosehomöostase sollen sie auch auf den Fettstoffwechsel wirken. Rosiglitazone soll eine Zunahme an subkutanem Fettgewebe erzielen und so eine Therapieoption bei Lipoatrophie darstellen [97]. Metformin hingegen wird zur Behandlung von Lipohypertrophie eingesetzt und bewirkt eine Abnahme von viszeralem Fettgewebe und ein verbessertes Nüchtern-Fett-Profil [95, 97].

Vielversprechende Studienergebnisse wurden für Tesamorelin, ein GHRH-Analogon, veröffentlicht. Das viszerale Fettgewebe (VAT) nimmt unter dieser Therapie ab, ein positiver Effekt auf die Triglyzerid-Level konnte jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden. Nach Absetzen der Therapie kommt es zur Reakkumulation von VAT [98]. Im Kindesalter wird diese Therapie nicht empfohlen [40].

Ein weiterer wichtiger Bestandteil in der Betreuung betroffener Patienten ist eine Diätberatung und eine Anleitung zu körperlicher Betätigung. Bedeutsam ist außerdem die psychologische Therapie [88].

## 2 Fragestellung

---

Die durchgeführte Studie beschäftigt sich mit der Frage „Wie kann man die Entstehung eines Lipodystrophie-Syndroms im Kindesalter frühzeitig diagnostizieren?“.

Aufgrund geringer finanzieller Ressourcen Südafrikas ist ein kostengünstiges und einfaches Verfahren zur Diagnose einer Lipodystrophie nötig. Aufwändige und teure Verfahren, wie zum Beispiel DEXA-Scans oder CT-Untersuchungen, sind als Standard-Screening-Methode hier nicht finanzierbar. Daneben sollten computertomographische Untersuchungen aufgrund der Strahlenbelastung im Kindesalter wenn möglich vermieden werden. Besonders in ländlichen Gebieten, in denen häufig keine Ärzte, sondern nur Gesundheitshelfer und Krankenschwestern vor Ort sind, sollte es möglich sein, Lipodystrophie-Vorsorgeuntersuchungen durchzuführen.

Anthropometrische Messungen als kostengünstige Untersuchungsmethode könnten hierzu herangezogen werden. Sind diese jedoch reproduzierbar, oder weisen sie eine hohe interindividuelle Spannbreite auf?

Als Pilotstudie zu einer nachfolgenden Studie von Innes et al.[99] sollten verschiedene anthropometrische Messungen auf untersucherabhängige Faktoren untersucht werden. Gibt es Unterschiede in der interindividuellen Variabilität der verschiedenen anthropometrischen Parameter? Welche Messungen sind besonders konstant und somit als Diagnosekriterium eines Lipodystrophiesyndroms einsetzbar?

Weiterhin sollte diese Studie der Frage nach Risikofaktoren für die Entstehung eines Lipodystrophie-Syndroms nachgehen. Welche Faktoren, wie zum Beispiel Therapie-Regime, Alter, Krankheitsstadium etc. haben besonderen Einfluss auf die Entwicklung eines LDS?



### 3 Methodik

---

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen des Internationalen Graduiertenkollegs (IRTG) 1522 im Tygerberg Hospital in Südafrika. Unter dem Titel "HIV/AIDS and associated infectious diseases in Southern Africa" kooperierten zwölf Forschungsgruppen miteinander. Die Forschungsgruppen setzten sich jeweils aus einem südafrikanischen und einem deutschen Team zusammen. Diese Untersuchung wurde durch ein halbjähriges Stipendium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) gefördert.

Für diese Arbeit wurden auf der KID-CRU - childrens infectious diseases clinical research unit - 72 Kinder zwischen 10 Monaten und sechs Jahren anthropometrisch untersucht. Dabei wurden neben verschiedenen Körperumfängen auch Hautfaltendicken bestimmt (siehe Studienprotokoll im Anhang). Hierbei wurden alle Messungen von zwei Personen erhoben. Nach einer kurzen Trainingseinheit führten eine professionelle Ernährungswissenschaftlerin sowie ich als „inexperienced health-care worker“, die Erhebungen unabhängig voneinander durch. Jede Messung wurde dreimal wiederholt und das arithmetische Mittel gebildet.

Des Weiteren wurde von den jeweiligen Erziehungsberechtigten ein Fragebogen ausgefüllt (siehe Anhang).

Klinische und laborchemische Daten zu den einzelnen Patienten wurden aus den jeweiligen Patientenakten entnommen.

Der erste Teil dieser Arbeit vergleicht die anthropometrischen Messungen der Ernährungswissenschaftlerin und der Medizinstudentin. Anhand der interindividuellen Varianz sollte ermittelt werden, welche anthropometrischen Messungen sich besonders als Lipodystrophie-Screeninguntersuchung eignen könnten.

Die Ergebnisse der Anthropometrie der Kinder des Studienkollektivs wurden mit denen einer gesunden Population verglichen. Die WHO-Wachstumstabellen dienten hier für den BMI, den Kopfumfang, den Armumfang, sowie für die Hautfaltendicken am Trizeps und Subscapular, als Vergleich [100].

Im zweiten Teil wurden anhand von bereits veröffentlichten anthropometrischen Diagnosekriterien für Lipoatrophie und Lipohypertrophie die Studienteilnehmer als wahrscheinlich LD positiv und LD negativ eingestuft [67, 87].

Mithilfe von linearen Regressionen und Kreuztabellen wurden anschließend die Risikofaktoren für Lipodystrophie, wie zum Beispiel die Dauer der HAART, in diesem Kollektiv beurteilt.

In einem letzten Schritt wurden die Ergebnisse LD+ und LD- mit den Ergebnissen der Auswertung der von den Erziehungsberechtigten ausgefüllten Fragebögen verglichen.

### **3.1.1 Ethikvotum**

Das Ethikvotum wurde vom „Health Research Ethics Committee“ der Universität Stellenbosch am 17.04.2009 erteilt.

### **3.1.2 Geräte**

Waage: A&D Personal Precision Scale. UC-321

Messlatte

- Digitale an die Wand montierte Messlatte für ältere Kinder
- Kleinere Kinder wurden liegend auf einer Messplatte gemessen: Shorr Board TM. USA (132cm)

Maßband: Dean - fibreglass. Made in England

Harpenden Skinfold Caliper CE 0120, British Indicators



Abb. 7: Harpenden Skinfold Caliper

### 3.1.3 Patientenkollektiv

Die Untersuchung wurde auf der KID-CRU (Children's Infectious Diseases Clinical Research Unit) des Tygerberg Hospitals in Stellenbosch, Südafrika durchgeführt. Insgesamt nahmen 72 Kinder zwischen 10 Monaten und 6 Jahren an der Studie teil.

#### 3.1.3.1 Einschlusskriterien

Jedes Kind, welches die KID-CRU oder die IDC (Infectious Disease Clinic) im Rahmen einer Follow-Up-Untersuchung besuchte, qualifizierte sich zur Teilnahme. Voraussetzung stellte eine schriftliche Einverständnis der Erziehungsberechtigten nach ausführlicher Aufklärung, teilweise mit Dolmetscher (siehe Anhang), dar. Es wurden nur HIV-positive Kinder rekrutiert.

#### 3.1.3.2 Ausschlusskriterien

Das einzige Ausschlusskriterium stellte eine akute Krankheit dar.

### 3.1.4 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von April bis Juli 2009. Die Kinder wurden im Rahmen dieser Studie ein einziges Mal untersucht.

### 3.1.5 Anthropometrische Messungen

Folgende Anthropometrische Messungen wurden durchgeführt:

- Größe und Gewicht

Für jedes Kind wurden Größe und Gewicht ermittelt. Für Kinder, die stehen konnten, stand eine digitale, an die Wand montierte Messlatte zur Verfügung. Die Messung wurde in Inspiration und aufrechter Körperhaltung mit dem Kopf in der Frankfurter Horizontalen (Linie zwischen dem Oberrand des Ohrausgangs und der Unterkante der Orbita) ausgeführt. Schuhe wurden ausgezogen. Säuglinge wurden für die Längenermittlung auf eine spezielle Messeinrichtung gelegt.

Die Patienten wurden mit leichten Kleidungsstücken gewogen. Trugen die Kinder Windeln, wurden diese für das Wiegen ausgezogen.

Die Waage und die digitale Messlatte wurden täglich kalibriert.

- Umfänge

Neben der Größe und dem Gewicht gehören Körperumfänge zu den am besten etablierten Methoden der Anthropometrie. Folgende Körperumfänge wurden mit dem Maßband erfasst:

- Kopfumfang

Das Maßband wurde oberhalb der Augenbrauen und Ohren angelegt und am Hinterkopf über die Protuberantia occipitalis geführt.

- Halsumfang

Gemessen wurde oberhalb vom Dornfortsatz C7 und unterhalb des Cartilago thyroidea.

- Taillenumfang (Waist circumference-WC)

Der Taillenumfang wurde in der Mitte zwischen der unteren Rippe und dem Beckenkamm erfasst.

- Hüftumfang (Hip circumference-HC)

Für den Hüftumfang wurde das Maßband an der breitesten Stelle auf Höhe der Trochanter majores angelegt.

- Oberarmumfang (Mid upper arm circumference-MUAC)

Zur Erfassung des Oberarmumfangs musste zuerst die Mitte des Oberarmes ermittelt werden. Als Orientierungspunkte galten das Akromion und der am meisten distal gelegene Ellbogenvorsprung. Der Ellbogen war hierbei flektiert, die Handflächen zeigten nach oben. In der Mitte dieser Strecke wurde der Umfang gemessen.

- Oberschenkelumfang (Mid thigh circumference-MTC)

Eine ähnliche Vorgehensweise wie beim MUAC wurde angewandt. Nach Ermittlung der Mitte des Oberschenkels zwischen Spina iliaca anterior superior und dem medialen Condylus des Femur, wurde hier die Messung vorgenommen.

- Hautfaldendicke

Mit dem Caliper wurde an den folgenden Körperstellen der Durchmesser des subkutanen Fettgewebes bestimmt. Die Besonderheit eines Calipers besteht darin, dass der ausgeübte und zur Messung verwendete Druck auch bei unterschiedlicher Füllung konstant bleibt. Mit Zeigefinger und Daumen wurde dafür eine Hautfalte gegriffen und mit dem Caliper die Dicke in mm abgelesen (siehe Abb. 52). Alle Messungen wurden an der rechten Körperhälfte und im Stehen vorgenommen.

- Trizeps
- Bizeps

Beide Messungen wurden in der Linie der zuvor ermittelten Oberarmmitte auf Höhe des jeweiligen Muskels durchgeführt. Die Hautfalte verlief in Längsrichtung zum Arm.

- Subskapular

Die Hautfalte wurde unmittelbar unter dem Angulus inferior der Skapula, im 45 Grad Winkel nach medial oben zeigend, gegriffen.

- Suprailiakkal

Diese Hautfalte wurde oberhalb des Beckenkamms in der Linea axillaris medialis gemessen.

- Abdomen

Auf der rechten Seite des Bauchnabels in horizontaler Ausrichtung wurde diese Messung durchgeführt.

- Oberschenkel

Analog zur oberen Extremität, wurde die Messung am ventralen Oberschenkel in der vorher ermittelten Mitte und in Längsausrichtung vorgenommen.

Aus den ermittelten Parametern wurden im Anschluss folgende gebräuchliche anthropometrische Größen berechnet:

Body-Mass-Index (BMI)

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in m}^2}$$

Der Body-Mass-Index dient der Bewertung des Körpergewichts in Relation zur Körpergröße. Im Erwachsenenalter erfolgt die Zuordnung in untergewichtig, normalgewichtig und übergewichtig, bzw. adipös anhand fester Grenzwerte. Im Kindes- und Jugendalter werden Perzentilen herangezogen, die die alters- und geschlechtsspezifische Dynamik des BMI berücksichtigen [101].

Perzentile: BMI	Interpretation
>97ten	Adipositas
>90ten	Übergewicht
>10te bis <90te	Normalgewicht
<10ten	Untergewicht
<3ten	Ausgeprägtes Untergewicht

Tab. 9: Interpretation des BMI im Kindesalter anhand von Perzentilen[101]

Waist-to-Hip-Ratio (WHR)

$$WHR = \frac{\text{Taillenumfang in cm}}{\text{Hüftumfang in cm}}$$

Der WHR ist ein Maß für abdominelles Übergewicht und wird zusammen mit dem Taillenumfang als Prädiktor für das kardiovaskuläres Risiko herangezogen

.

Torso-to-Arm-Ratio (TAR)

Ähnlich dem WHR gilt der TAR als ein Maß für relatives abdominelles Übergewicht. Er berechnet sich aus dem Quotienten von den Hautfaltendicken (SFT:skin-fold thickness) von Subscapular und Suprailiakal zum Biceps und Triceps [87].

$$TAR = \frac{SFT - \text{Subscapular} + SFT - \text{Suprailiakal}}{SFT - \text{Biceps} + SFT - \text{Triceps}}$$

### 3.1.6 Datenerhebung

Aus den Krankenakten der Patienten wurden folgende Daten erhoben:

- Geschlecht
- Alter
- HIV-Status (positiv/negativ und exponiert / nicht exponiert)
- Ernährungszustand
- Bedeutende Anamneseinformationen
- Dosis und Dauer der antiretroviralen Therapie
- Medikamenteneinnahme (auch nicht verschreibungspflichtige Präparate)
- WHO- und CDC-Stadium
- CD4-Zahl und Viruslast
- Triglyzeride und Cholesterin
- Baseline CD4 Zahl und Baseline Viruslast

Alle Daten und Werte wurden aus den Krankenakten entnommen. Bei den untersuchten Kindern wurde im Rahmen dieser Studie kein Blut abgenommen, weswegen die oben genannten Blutwerte teilweise fehlen.

Die Pubertätsentwicklung der Kinder wurde anhand der Tanner-Entwicklungsstadien, welche die Ausbildung der sekundären Geschlechtsmerkmale beurteilt, dokumentiert.

### **3.1.7 Fragebogen für Erziehungsberechtigte**

Von den Erziehungsberechtigten wurde ein einfacher Fragenbogen ausgefüllt. Dieser soll Veränderungen der Kinder in ihrer Körperzusammensetzung erfassen. Falls den Bezugspersonen Änderungen in der Körperzusammensetzung aufgefallen waren, so wurde auch der Zeitpunkt der Veränderung notiert. Ein Fragebogenexemplar befindet sich im Anhang.

### **3.1.8 Statistik**

Die Statistik wurde mit der 23ten Version der Predictive Analytics Software (PASW) von SPSS durchgeführt.

Zur Ermittlung der Vergleichbarkeit der zwei Datensätze an anthropometrischen Messungen erfolgte die Berechnung des student-t-Tests und der Intraklassenkorrelation.

Die Risikofaktorenanalyse erfolgte mittels linearer Regressionen. Bei Fallzahlen unter 30 erfolgte zunächst eine Prüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test (siehe Tab. 27 im Anhang). Konnte eine Normalverteilung ermittelt werden, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson errechnet, andernfalls gemäß rho nach Spearman. Auch Kreuztabellen dienten der Risikofaktorenanalyse. Mithilfe von Chi-Quadrat-Tests, bzw. dem exakten Test nach Fisher bei Fallzahlen <5 wurde ermittelt ob ein Zusammenhang zwischen den zwei kategorialen Variablen besteht.

Streudiagramme und Boxplots wurden ebenso mit SPSS erstellt.

Das Signifikanz-Niveau wurde mit  $p < 0,05$  festgelegt.



Ein Korrelationskoeffizient von 1, bzw. -1, kennzeichnete eine perfekte lineare Korrelation. Werte ab 0,3 bedeuteten einen schwachen, ab 0,6 einen mittleren und ab 0,8 einen starken Zusammenhang.

### **3.2 Erfahrungsbericht**

HIV und AIDS sind global immer noch ein massives Problem, wenngleich an kaum einer anderen Infektionskrankheit in der Forschung und Therapie in so kurzer Zeit so große Fortschritte erreicht wurden. Mittlerweile hat eine HIV-Infektion in hoch entwickelten, industrialisierten Ländern die Bedeutung einer behandelbaren chronischen Infektion erlangt. Durch die flächendeckende Behandlung und die gute ärztliche Betreuung insbesondere während der Schwangerschaft, konnte die Rate der vertikalen Transmissionen von einer infizierten Mutter auf ihr Neugeborenes drastisch gesenkt werden. In Deutschland beläuft sich die Transmissionsrate auf unter zwei Prozent. Im Jahr 2008 wurde hier von 11 prä/perinatal infizierten Neugeborenen berichtet.

In Ländern mit hoher Armutsrate und schlecht entwickelten Gesundheitssystemen nimmt diese Erkrankung jedoch andere Ausmaße an.

Im Rahmen des Internationalen Graduiertenkollegs 1522 wurde es mir ermöglicht, Einblicke in die Situation von Südafrika zu erlangen.

Ende Februar 2009 reiste eine Gruppe von Würzburger Mitgliedern des IRTG 1522 zum „Kick-Off-Meeting“ nach Stellenbosch. Danach begann die Vorbereitung und Datenerhebung für die Studie „Anthropometrische Messungen bei Kindern mit HIV unter HAART“ an der medizinischen Fakultät der Universität Stellenbosch.

Die pädiatrische Abteilung des Universitätskrankenhauses Stellenbosch besteht aus zehn Stationen, darunter auch die „KID-CRU“- childrens infectious diseases clinical research unit. Diese Einrichtung beschäftigt sich allein mit prospektiven klinischen Studien zum Thema HIV und Tuberkulose.

Bei der KID-CRU handelt sich um eine reine Ambulanz. In regelmäßigen Zeitabständen bringen die Mütter ihre Kinder zu den jeweiligen Follow-Up Untersuchungen. Zu der Zeit der Datenerhebung wurden fünf größere und mehrere

kleinere Studien durchgeführt. Zu den größeren Projekten gehörte unter anderem die CIPRA-Studie („Comprehensive program for Research in AIDS“). Mehrere Krankenhäuser in Südafrika arbeiten unter diesem Namen an vier miteinander verknüpften Studien. Hierzu gehört auch die CHER-Studie (Children with HIV Early antiRetroviral therapy). Dieses Projekt untersucht eine HAART-Unterbrechung nach einem definierten Therapiezeitraum.

Einblicke in den Krankenhausalltag haben wir vor allem auf G-Ground gesammelt. Auf diese Station werden kranke Kinder zuerst aufgenommen, um sie dann auf die passenden Stationen zu verteilen. Im Gegensatz zu Deutschland sind die Patienten bei Aufnahme meist in einem sehr schlechten Allgemeinzustand. Häufig haben die Patienten eine lange Anreise hinter sich. Nicht selten stellen allein die Kosten hierfür ein Hindernis für den Krankenhausbesuch dar. Die meisten Patienten des Tygerberg Hospital, eines öffentlichen Krankenhauses, kommen aus armen Verhältnissen. Sehr viele leben in den Townships von Kapstadt. Der Zugang zu Frischwasser im eigenen Haus, eine eigene Toilette und ein Kühlschrank sind nicht selbstverständlich. Die Diagnose „HIV positiv“ ist allgegenwärtig. Aber auch andere in Deutschland seltene Krankheiten wie Keuchhusten und Tuberkulose sind häufig. Sogar Kinder präsentieren sich hier teilweise mit Uhrglasnägeln als Zeichen einer chronischen Hypoxie, wie zum Beispiel bei einer Lungentuberkulose.

Das Patientenkontingent der KID-CRU unterschied sich von dem der Allgemeinpädiatrie. Die Patienten, die zu Follow-Up-Untersuchungen kamen, waren meist in besserem Allgemeinzustand. Bei den anthropometrischen Untersuchungen konnte man teilweise vergessen, mit welcher Krankheit die meisten der Kinder geboren waren. Doch bei genauerem Betrachten erkannte man auch hier die Armut und die häufig schlechten sozialen Bedingungen. Für die Studienteilnahme bekamen die Eltern oder Erziehungsberechtigten die Fahrtkosten erstattet und am Ende des Tages im Krankenhaus wurden Lebensmittel an die Patienten verteilt. Ohne diese Unterstützung könnte sich fast niemand den regelmäßigen Krankenhausbesuch leisten. Nicht selten waren die Eltern der Kinder sehr krank. Häufig hatten die Kinder schon beide Elternteile an AIDS verloren und wurden von Pflegeeltern begleitet.

Eines der größten Probleme bei der Durchführung dieser Untersuchung war die Sprachbarriere. Der Bildungsstand vieler Patienten war niedrig und die englische Sprache wurde selten fließend gesprochen. Ein Teil der Eltern sprach Afrikaans, der andere Teil Xhosa als Muttersprache. Auch wenn viele Dinge mit einfachen Worten und mithilfe von Gebärden geklärt werden konnten, so blieb die Barriere zu den eigentlichen Patienten, den Kindern, vorhanden. Die meisten besuchten noch keine Schule und konnten nur einzelne englische Worte.

Eine weitere Herausforderung stellten die anthropometrischen Messungen mit dem Caliper dar. Viele Patienten erschrakten allein beim Anblick dieses Messgeräts. Die Untersuchung ist zwar nicht schmerzhaft, aber ein Zwicken ist nicht zu vermeiden. Einige Male tolerierten die Kinder dieses Kneifen problemlos. Bedenkt man allerdings die vielen Messungen, die wir durchgeführt haben, versteht man ihre Ungeduld und Unwilligkeit. Bei einigen Patienten konnten diese Untersuchungen daher nicht vollständig oder gar nicht vorgenommen werden.

## 4 Ergebnisse

---

### 4.1 Patientenkollektiv

Insgesamt 72 Patienten nahmen an der Studie teil. Davon waren 34 Mädchen und 38 Jungen. Das Durchschnittsalter betrug 3 Jahre. Der jüngste Patient war zehn Monate, der Älteste sechs Jahre alt. Für die genaue Altersverteilung siehe Tab. 10.

Alter	Anzahl der Kinder
<1	1
1	4
2	24
3	25
4	6
5	10
6	2

Tab. 10: Altersverteilung des Patientenkollektivs

Alle Studienteilnehmer/innen hatten sich peri/postnatal infiziert.

#### 4.1.1.1 HIV-Stadien-Einteilung

Nicht für alle Studienteilnehmer war das Krankheitsstadium dokumentiert. Die WHO-Klassifikation fehlte bei 14 Kindern, die CDC-Klassifikation bei 30 Kindern. Die übrigen Studienteilnehmer verteilten sich folgendermaßen:

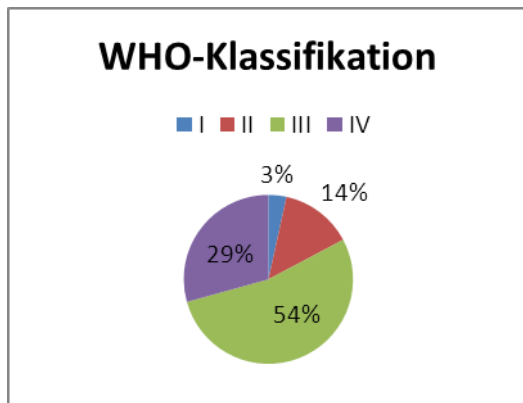


Abb. 8: Einteilung des Studienkollektivs anhand der WHO-Klassifikation

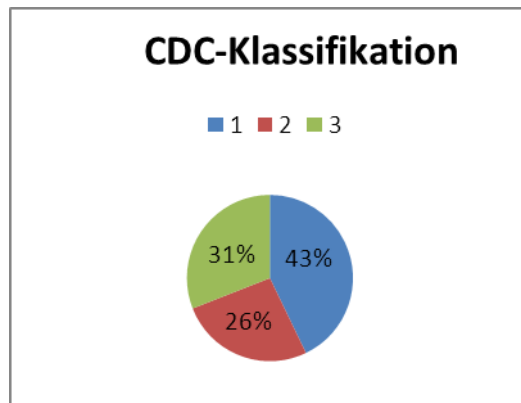


Abb. 9: Einteilung des Studienkollektivs anhand der CDC-Klassifikation

#### **4.1.2 Antiretrovirale Therapie**

Von den 72 infizierten Kindern erhielten 69 entweder aktuell oder in der Vergangenheit eine antiretrovirale Therapie, welche sich im Sinne der HAART aus mindestens drei Medikamenten zusammensetzte. Folgende HIV-Medikamente wurden verwendet: Stavudin, Lamivudin, Lopinavir/ritonavir, Azidothymidin, Ritonavir, Nevirapin, Efavirenz, Abacavir und Fosamprenavir.

Sieben Kinder erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Therapie, wobei drei ART-naiv waren und vier ihre Therapie pausierten. Die Patienten, die entsprechend dem CHER-Protokoll ihre Therapie pausierten, erhielten zuvor eine HAART bestehend aus 3TC, AZT und LPV/r und sind in der unten aufgeführten Grafik mit einbezogen.

Bei einem der ART-naiven Patienten verzögerte sich der HAART-Beginn aufgrund einer Tuberkulosetherapie.

Ein Studienteilnehmer erhielt als Neugeborenes zunächst eine prophylaktische Therapie mit AZT+NVP gemäß Protokoll der PMTC (Prevention of Mother-to-Child transmission) und nach gesichertem Infektionsstatus d4T, 3TC und LPV/r.

13 Kinder hatten nach einer Therapiepause von durchschnittlich 5 Monaten und 14 Tagen (42 Tage bis 1 Jahr, 2 Monate und 20 Tage) erneut mit einer HAART begonnen.

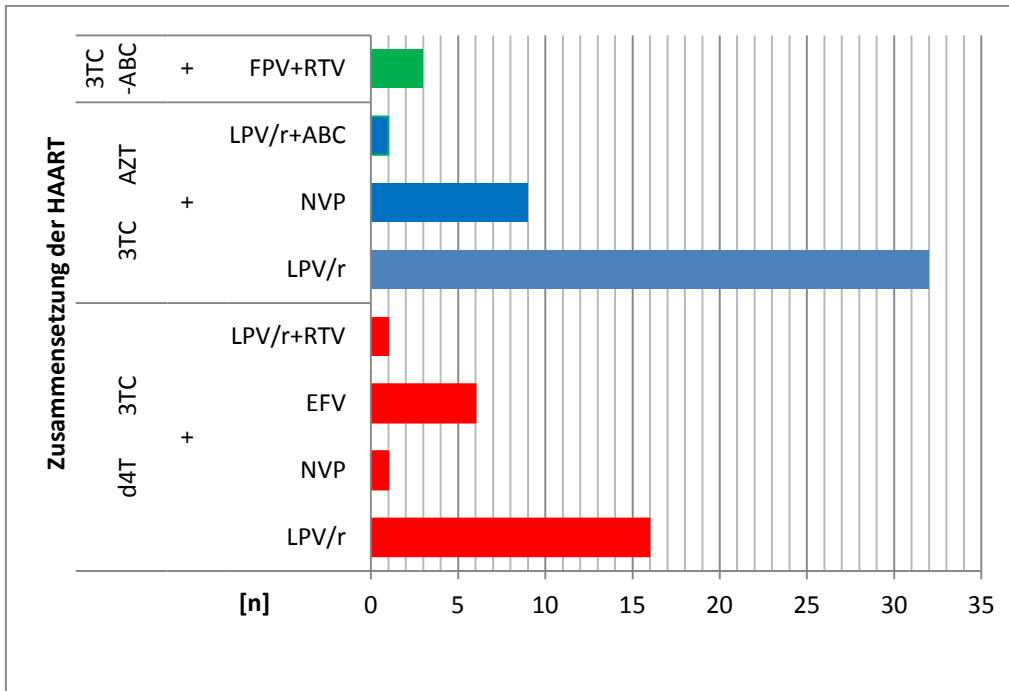


Abb. 10 Kombinationstherapie der Studienteilnehmer in Patientenzahl pro Regime

#### 4.1.2.1 Medikamentendosierungen

Lamivudin (3TC) erhielten insgesamt 69 Patienten. Die mittlere Dosis betrug 8,5mg/kg Körpergewicht (KG), die minimale Dosis 2,26mg/kg KG und die maximale Dosis 18mg/kg KG. Die Standardabweichung lag bei 2,3 mg/kg KG. Die empfohlene therapeutische Tagesdosis beträgt 8mg/kgKG/d [102].

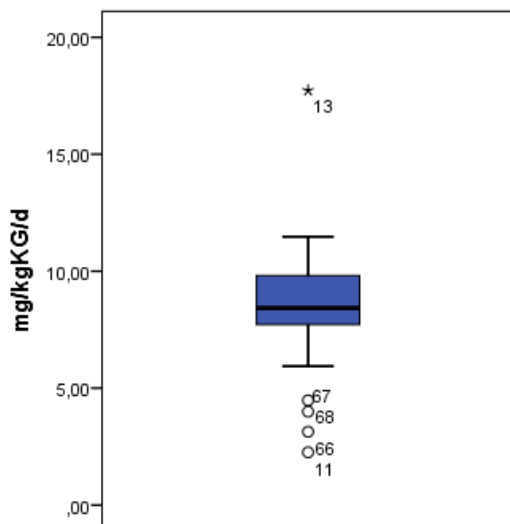
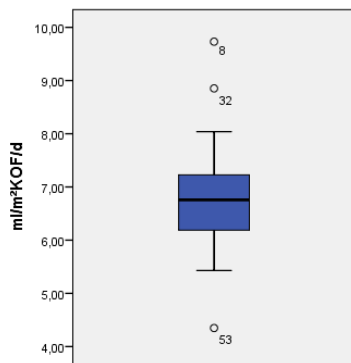
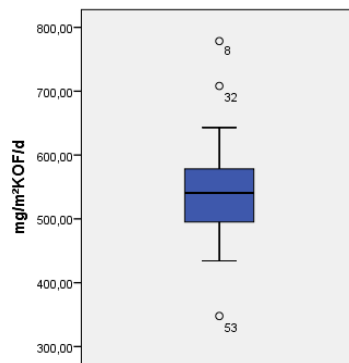


Abb. 11: Lamivudin-Dosierungen im Studienkollektiv

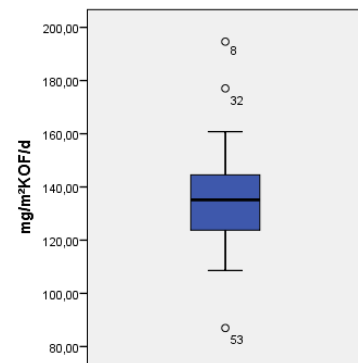
50 Studienteilnehmer erhielten LPV/r in einer mittleren Dosierung von 6,8ml/m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF). Dies entspricht 542mg/m<sup>2</sup> KOF Lopinavir (LPV) und 135mg/m<sup>2</sup> KOF Ritonavir (RTV). Die minimale Dosis betrug 348mg/m<sup>2</sup> KOF LPV und 87mg/m<sup>2</sup> KOF RTV, die maximale Dosis 778mg/m<sup>2</sup> KOF LPV und 195mg/m<sup>2</sup> KOF RTV bei einer Standardabweichung von 72mg/m<sup>2</sup> KOF LPV und 18mg/m<sup>2</sup> KOF RTV. Die empfohlene Dosierung beträgt 600/150mg/m<sup>2</sup> LPV/r [102].



**Abb. 12: LPV/r Dosierungen im Studienkollektiv**

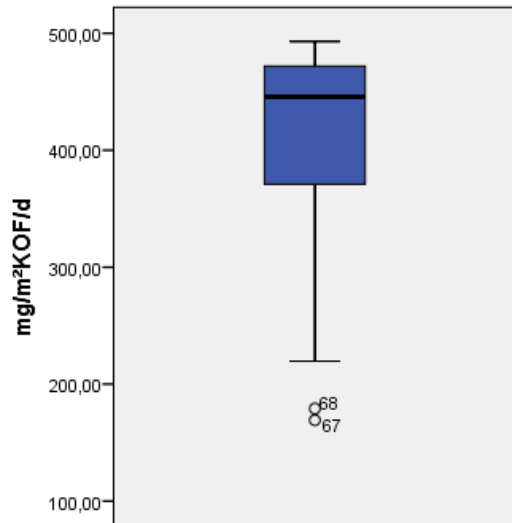


**Abb. 13: Lopinavir Dosierung im Studienkollektiv**



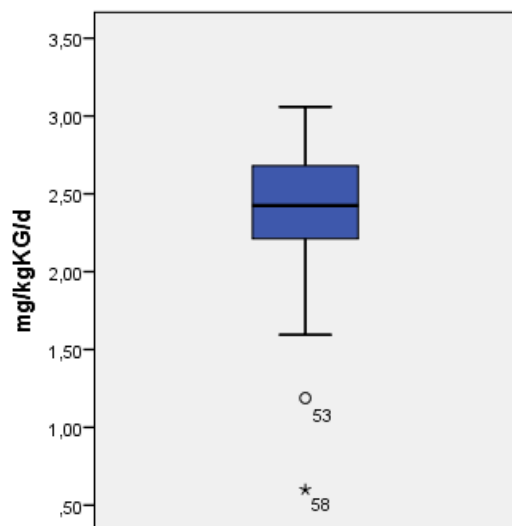
**Abb. 14: Ritonavir Dosierung im Studienkollektiv**

Azidothymidin (AZT) erhielten 42 Patienten. Die mittlere Dosis betrug 413mg/m<sup>2</sup> KOF, die minimale Dosis 348mg/m<sup>2</sup> KOF und die maximale Dosis 493mg/m<sup>2</sup> KOF. Die Standardabweichung lag bei 86mg/m<sup>2</sup> KOF. Die empfohlene Dosierung beträgt 360-480mg/m<sup>2</sup> [102].



**Abb. 15: Azidothymidin Dosierungen im Studienkollektiv**

24 Patienten erhielten Stavudin (d4T) in einer mittleren Dosierung von 2,3mg/kg KG. Die minimale Dosis betrug 0,6mg/kg KG, die maximale Dosis 3mg/kg KG bei einer Standardabweichung von 0,55mg/kg KG. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 2mg/kgKG [102].



**Abb. 16: Stavudin Dosierungen im Studienkollektiv**

Insgesamt 10 Studienteilnehmer erhielten Nevirapin (NVP) in einer mittleren Dosierung von 366mg/m² KOF bei einer Standardabweichung von 114mg/m²



KOF. Die niedrigste Dosis betrug 186mg/m<sup>2</sup> KOF, die Höchste 501mg/m<sup>2</sup> KOF. Die empfohlene Tagesdosis beträgt 320-400 mg/m<sup>2</sup> [102].

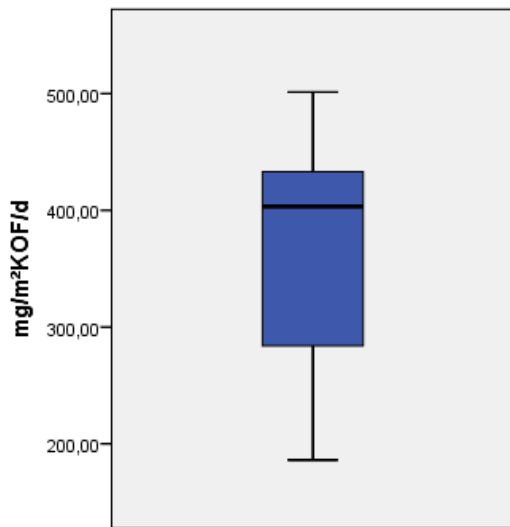


Abb. 17: Nevirapin Dosierungen im Studienkollektiv

Efavirenz (EFV) erhielten 6 Kinder. Die mittlere Dosis betrug 16,6mg/kg KG bei einer Standardabweichung von 2,2mg/kg KG. Die minimale Dosis betrug 14mg/kg KG die Maximale 20mg/kg KG. Die empfohlene Tagesdosis beträgt für Kinder zwischen 10kg und 13,9kg 200mg/d, für Kinder zwischen 14kg und 24,9kg 300mg/d [102]. Dies entspricht ca. 15-19,5mg/kgKG/d.

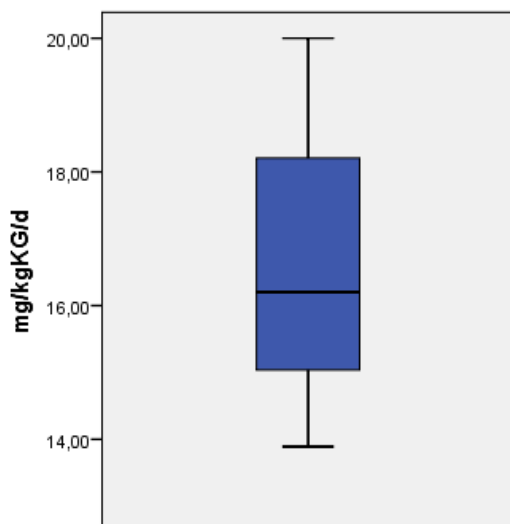
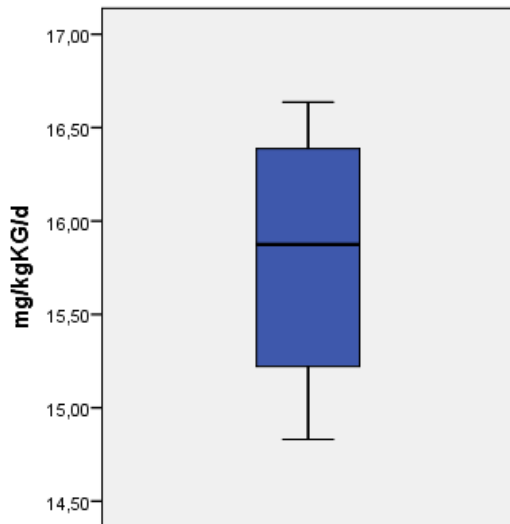


Abb. 18: Efavirenz Dosierungen im Studienkollektiv

4 Patienten erhielten Abacavir (ABC) in einer mittleren Dosierung von 15,8mg/kg KG bei einer Standardabweichung von 0,8mg/kg KG (minimale Dosis 14,8mg/kg KG, maximale Dosis 16,6mg/kg KG). Die empfohlene Tagesdosis beträgt 16mg/kgKG [102].



**Abb. 19: Abacavir Dosierungen im Studienkollektiv**

Weitere 4 Patienten erhielten Ritonavir (RTV). Hierbei betrug die mittlere Dosis 17mg/kg KG mit einer minimalen Dosis von 14mg/kg KG und einer maximalen Dosis von 22mg/kg KG und einer Standardabweichung von 4mg/kg KG. Die empfohlene Tagesdosis von Ritonavir richtet sich nach der gewählten Medikamentenkombination und beträgt zwischen 6 und 26 mg/kg KG [27].

Fosamprenavir (FPV) erhielten 3 Studienteilnehmer. Die mittlere Dosis betrug 86mg/kg KG, die minimale Dosis 21mg/kg KG und die maximale Dosis 120mg/kg KG. Die Standardabweichung lag bei 56mg/kg KG. Die empfohlene Tagesdosis von Fosamprenavir beträgt zwischen 36 und 90 mg/kg KG [27].

#### 4.1.2.2 Therapiedauer

Die mittlere Therapiedauer der HAART-erfahrenen Studienteilnehmer betrug 759 Tage mit einer minimalen Dauer von 21 Tagen und einer Maximalen von 1884 Tagen (Standardabweichung 413 Tage).

#### 4.1.2.3 Komedikation

60 Studienteilnehmer erhielten eine Cotrimoxazol Prophylaxe. Davon pausierten vier dieser Patienten ihre HAART, zwei waren HAART-naiv. Ein Patient erhielt Chloramphenicol, 5 Patienten Amoxicillin und drei Amoxicillin plus Clavulansäure. 5 Kinder nahmen antimykotisch, 2 Kinder antihelminthisch wirksame Medikamente (Griseofulvin und Mebendazol) ein. Bei Bedarf wurde 28 Studienteilnehmern Paracetamol verabreicht. 7 Kinder erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung Isoniazid. Bei zwei Patienten hatte diese Behandlung therapeutischen Charakter, bei fünf prophylaktischen. Eine Salbutamol-Behandlung erhielten 12 Studienteilnehmer, ein Patient erhielt Budesonid. Weitere Medikamente siehe in der unten aufgeführten Abbildung.

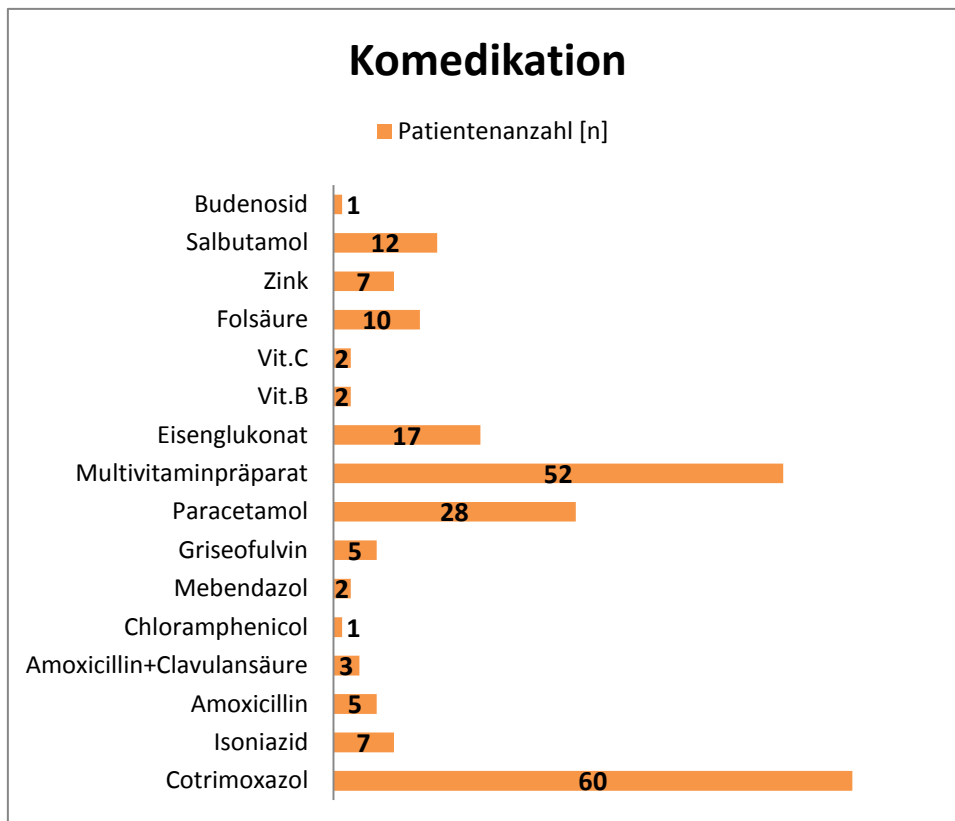


Abb. 20: Art und Häufigkeit der Komedikation der Studienteilnehmer

#### 4.1.3 Laborparameter

Die absolute CD4-Zellzahl betrug im Mittel  $1.369/\mu\text{l} \pm 590/\mu\text{l}$  ( $416/\mu\text{l}$ - $3134/\mu\text{l}$ ), der CD4-%-Wert  $34\% \pm 6,8\%$  ( $20\%$ - $52,9\%$ ). Für 6 Kinder waren keine CD4-Zellzahlen und Prozentwerte dokumentiert. Nach den altersadaptierten immu-

nologischen Kriterien der CDC [38] waren anhand der absoluten CD4-Zellzahl 49 Patienten nicht, 16 mäßig und ein Patient stark immunsupprimiert. Beurteilt man den CD4-Prozentwert, waren 4 Kinder mäßig und 62 nicht immunsupprimiert. Die Viruslast von 24 Studienteilnehmern war unterhalb der Nachweisgrenze, von jeweils 9 Patienten unter 50 bzw. unter 400 Kopien/ml. Für 15 Kinder waren absolute Zahlenwerte dokumentiert: diese reichten von 150 Kopien/ml bis zu 479.000 Kopien /ml, mit einem Mittelwert von 89.484 Kopien/ml.

Die Baseline(BL) Viruslast von 54 Patienten war bekannt und betrug im Mittel 595.626 Kopien/ml +/- 704.923 (0 bis 3.002.385). Die BL-CD4 Zellzahl von 57, und der BL-CD4%-Wert von 58 Kindern war dokumentiert. Im Mittel lag die CD4-Zahl bei 1.377/ $\mu$ l +/- 784/ $\mu$ l (340/ $\mu$ l bis 4156/ $\mu$ l) und der CD4%-Wert bei 24% +/- 10,3% (5,6% bis 50%).

Bei 39 Patienten waren die Triglyzerid (TG)- und Cholesterin-Werte bekannt. Im Mittel betrugen die TG-Werte 1,46mmol/l (0,4mmol/l bis 4,4mmol/l) und die Cholesterinwerte 4,06mmol/l (2,51mmo/l bis 6,6mmol/l). Der Blutzuckerwert war bei drei Kindern gemessen worden und betrug 4,2mmol/l, 4,8mmol/l und 8,4mmol/l. Abnahmezeitpunkt und letzte Nahrungsaufnahme waren dabei jeweils nicht dokumentiert. Als Normalwerte bei Kleinkindern gelten für Triglyzeride 0,46-1,82 mmol/l, für Cholesterin 2,89-5,81 mmol/l, und für den Blutzucker 3,85-5,8 mmol/l. Diese beziehen sich jedoch auf Nüchternwerte [103].

Die Aspartat-Aminotransferase (AST) und die Alanin-Aminotransferase (ALT) waren für 39, bzw. für 47 Patienten dokumentiert. Die AST betrug im Mittel 41U/l (19U/l -300U/l) und die ALT 29U/l (2,9U/l -305U/l). Normalwerte für Kleinkinder betragen bei der AST bis <40 U/l, bei der ALT bis <50 U/l [103].

#### **4.1.4 Anthropometrie**

Von den 72 HIV-positiven Kindern ließen sich 51 gemäß der Data Collection Form (siehe Anhang) untersuchen. Bei weiteren drei Studienteilnehmern konnten zwar anamnestische Daten erhoben, aber keine Anthropometrie durchgeführt werden. Für sieben Patienten fehlte die zweite Untersuchung (Ernäh-

rungrwissenschaftlerin) komplett. Eine unvollständige anthropometrische Untersuchung lag bei insgesamt elf Kindern vor.

#### **4.1.5 Vergleich der anthropometrischen Messungen**

Mit einem t-Test für gepaarte Stichproben wurde die Präzision der anthropometrischen Messungen überprüft. Die ermittelten Werte einer Ernährungswissenschaftlerin wurden mit denen einer von ihr eingelernten Hilfskraft verglichen.

Signifikante Unterschiede ergaben sich in folgenden Messungen (siehe Tab. 11):

- Mittlerer Armumfang (MUAC) (95%-CI:-0,48- -0,21;  $p < 0,001$ )
- Mittlerer Beinumfang (MTC) (95%-CI:-0,42- -0,02;  $p = 0,035$ )
- Trizeps Hautfaltendicke (95%-CI:-0,74- -0,06;  $p = 0,023$ )
- Bizeps Hautfaltendicke (95%-CI:-0,88- -0,31;  $p < 0,001$ )
- Subskapulare Hautfaltendicke (95%-CI:-0,44- -0,14;  $p < 0,001$ )
- Suprailiakale Hautfaltendicke (95%-CI:0,39-1,53;  $p = 0,001$ ).

Vergleichbare Werte fanden sich für:

- Größe
- Gewicht
- Kopfumfang
- Halsumfang
- Brustumfang
- Taillenumfang
- Hüftumfang
- Bauch-Hautfaltendicke
- Oberschenkel-Hautfaltendicke.

		Gepaarte Differenzen					Sig. (2-seitig)
		Mittelwert	Standard- abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz		
					Untere	Obere	
Paar 1	Größe in cm	0,414	0,803	0,104	-0,166	0,249	0,688
Paar 2	Gewicht in kg	-0,03	0,339	0,045	-0,119	0,059	0,501
Paar 3	Kopfumfang in cm	0,132	1,584	0,203	-0,274	0,538	0,518
Paar 4	Halsumfang in cm	-0,214	1,186	0,152	-0,518	0,09	0,164
Paar 5	Brustumfang in cm	0,165	1,065	0,141	-0,117	0,448	0,247
Paar 6	Taillenumfang in cm	0,439	1,952	0,254	0,07	0,947	0,090
Paar 7	Hüftumfang in cm	-0,072	2,124	0,284	-0,64	0,497	0,802
Paar 8	Mittlerer Oberarmumfang in cm	-0,344	0,528	0,068	-0,48	-0,207	<0,001
Paar 9	Mittlerer Oberschenkelumfang in cm	-0,22	0,784	0,102	-0,424	-0,016	0,035
Paar 10	Triceps Hautfaltendicke in mm	-0,402	1,261	0,172	-0,746	-0,058	0,023
Paar 11	Biceps Hautfaltendicke in mm	-0,595	1,069	0,144	-0,884	-0,306	<0,001
Paar 12	Subscapulare Hautfaltendicke in mm	-0,289	0,571	0,076	-0,441	-0,138	<0,001
Paar 13	Suprailiakale Hautfaltendicke in mm	0,961	2,043	0,283	0,392	1,53	0,001
Paar 14	Hautfaltendicke des Abdomens in mm	-0,01	1,457	0,202	-0,415	0,396	0,962
Paar 15	Hautfaltendicke des mittleren Oberschenkels in mm	-0,614	1,643	0,228	-1,072	-0,157	0,009

**Tab. 11: Student-t-Test der anthropometrischen Messungen (Vergleich der Ergebnisse der eingelernten medizinischen Hilfskraft und einer professionellen Ernährungswissenschaftlerin)**

Zur Messung der Reliabilität der Messungen erfolgte neben dem Student-t-Test eine Auswertung mittels Intraklassen-Korrelation.

Eine sehr gute Korrelation ergab sich für die Größe, das Gewicht, den Hüft- und Taillenumfang, den Brustumfang, den Oberarm- und Oberschenkelumfang, sowie für die Hautfaltendicken des Abdomens, des Oberschenkels, des Trizeps, des Bizeps, suprailiakal und subskapular. Eine gute Korrelation zeigten der Halsumfang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,704 und der Kopfumfang mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,785. Siehe hierzu auch Tab. 12.

	Korrelation innerhalb der Klasse	95%-Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
Gewicht	0,995	0,991	0,997	<0,001
Größe	0,998	0,997	0,999	<0,001
Kopfumfang	0,785	0,642	0,871	<0,001
Halsumfang	0,702	0,504	0,821	<0,001
Brustumfang	0,960	0,933	0,977	<0,001
Taillenumfang	0,912	0,852	0,948	<0,001
Hüftumfang	0,925	0,872	0,956	<0,001
Mittlerer Oberarmumfang	0,948	0,913	0,969	<0,001
Mittlerer Oberschenkelumfang	0,972	0,953	0,984	<0,001
Hautfaltendicke Abdomen	0,947	0,907	0,969	<0,001
Hautfaltendicke Bizeps	0,873	0,782	0,926	<0,001
Hautfaltendicke Trizeps	0,910	0,845	0,948	<0,001
Hautfaltendicke Suprailiaval	0,837	0,721	0,907	<0,001
Hautfaltendicke Subskapular	0,967	0,943	0,980	<0,001
Hautfaltendicke Oberschenkel	0,945	0,903	0,968	<0,001

**Tab. 12** Intraklassenkorrelation der anthropometrischen Messungen einer professionellen Ernährungsberaterin und einer eingelernten medizinischen Hilfskraft. Ein Korrelationskoeffizient von 1, bzw. -1, kennzeichnet eine perfekte Korrelation. Werte ab 0,3 bedeuten eine schwache, ab 0,6 eine mittlere und ab 0,8 eine starke Korrelation.

#### 4.1.6 Vergleich mit einer Referenzpopulation

Für alle Studienteilnehmer erfolgte der Vergleich mit den WHO-Wachstumstabellen.

##### 4.1.6.1 BMI

Bei dem Vergleich des Body Mass Index der untersuchten Kinder mit den WHO-Wachstumstabellen befanden sich 57 % der Jungen und Mädchen zwischen der 15ten und 85ten Perzentile. Vier Prozent lagen unterhalb der dritten Perzentile und 17% zwischen der dritten und 15ten Perzentile. 14% lagen zwischen der 85ten und 97ten, 8% oberhalb der 97ten Perzentile. Es ergaben sich Unterschiede in der Verteilung zwischen Mädchen und Jungen (siehe Abb. 21 und Abb. 22)

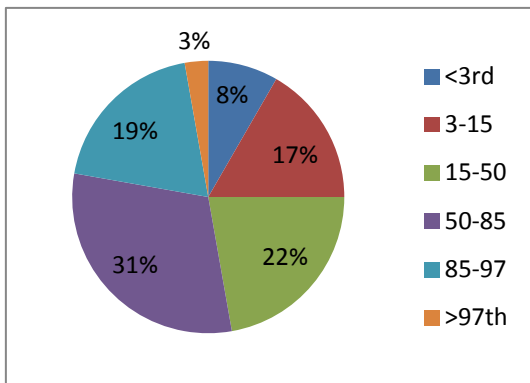


Abb. 21: BMI: relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der BMI-Perzentile

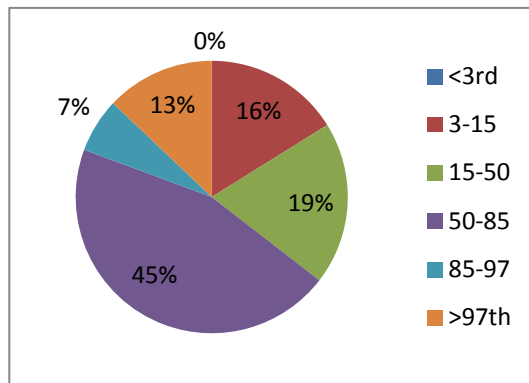


Abb. 22: BMI: relative Verteilung der weiblichen Studienpopulation anhand der BMI-Perzentile

#### 4.1.6.2 Kopfumfang

62% der Studienpopulation hatte einen Kopfumfang zwischen der 15ten und 85ten Perzentile. Drei Prozent lagen mit ihrem Kopfumfang unterhalb der dritten, 13% zwischen der dritten und 15ten Perzentile. Weitere 13% lagen zwischen der 85ten und 97ten Perzentile. 9% der Studienteilnehmer hatten einen Kopfumfang oberhalb der 97ten Perzentile.

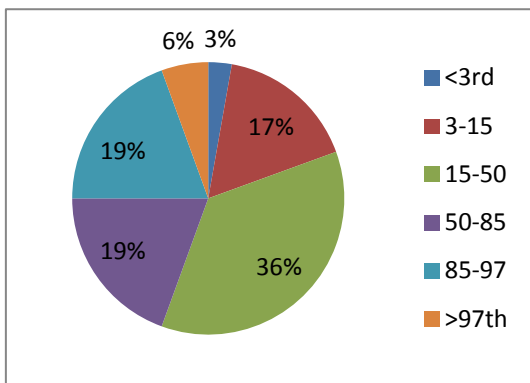


Abb. 23: Kopfumfang: relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der Perzentile für Kopfumfang

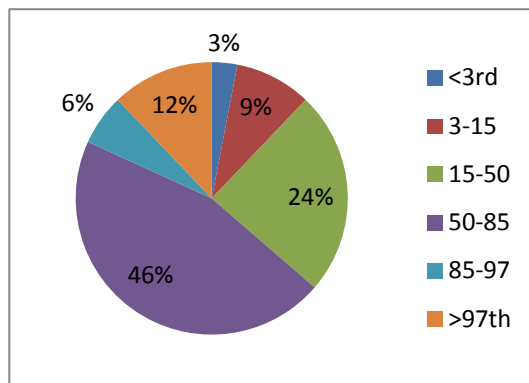


Abb. 24: Kopfumfang: relative Verteilung der weiblichen Studienpopulation anhand der Perzentile für Kopfumfang

#### 4.1.6.3 Oberarmumfang

69% der Studienteilnehmer hatte einen Oberarmumfang im Bereich zwischen der 15ten und 85ten Perzentile. Zwei Prozent lagen unterhalb der dritten Perzentile und 21% zwischen der dritten und 15ten. Jeweils vier Prozent lagen zwischen der 85ten und 97ten und oberhalb der 97ten Perzentile.



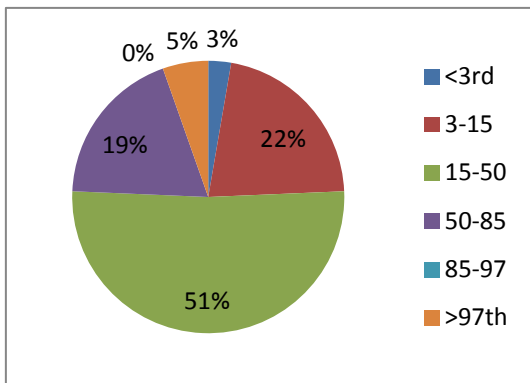


Abb. 25: Oberarmumfang: relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der Perzentile für Oberarmumfang

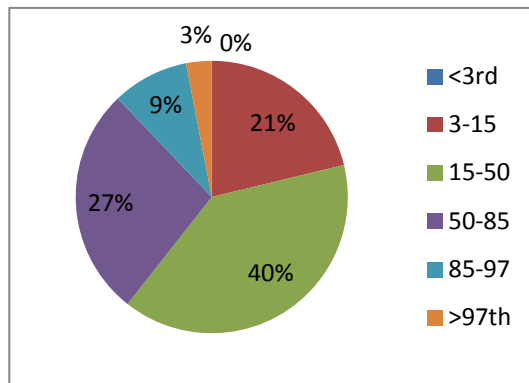


Abb. 26: Oberarmumfang: relative Verteilung der weiblichen Studienpopulation anhand der Perzentile für Oberarmumfang

#### 4.1.6.4 Hautfaltendicke des Trizeps

61% der Jungen und Mädchen hatte eine Trizeps-Hautfaltendicke im Bereich zwischen der 15ten und 85ten Perzentile. Fünf Prozent lagen unterhalb der dritten und neun Prozent zwischen der dritten und 15ten Perzentile. 20% hatten eine Hautfaltendicke zwischen der 85ten und 97ten Perzentile. Fünf Prozent ordneten sich oberhalb der 97ten Perzentile ein.

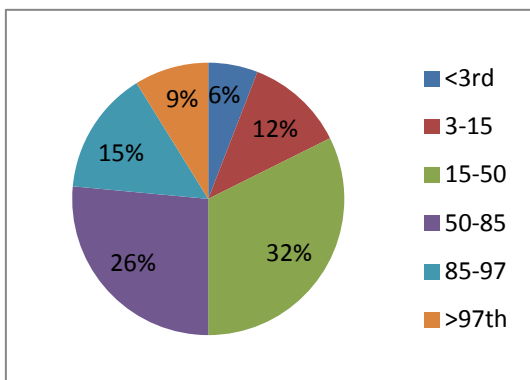


Abb. 27: Hautfaltendicke Trizeps: relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der Perzentile für die Trizeps Hautfaltendicke

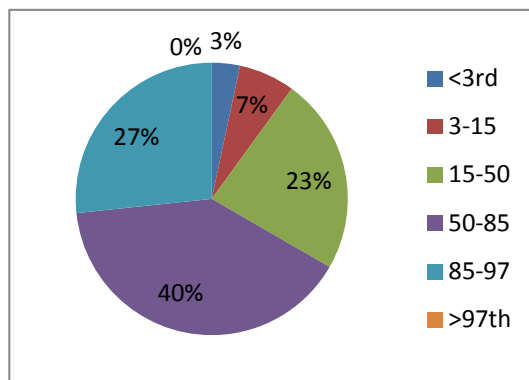


Abb. 28: Hautfaltendicke Trizeps: relative Verteilung der weiblichen Studienpopulation anhand der Perzentile für die Trizeps Hautfaltendicke

#### 4.1.6.5 Subskapulare Hautfaltendicke

66% der Studienpopulation lagen mit ihrer subscapularen Hautfaltendicke zwischen der 15ten und 85ten Perzentile. Jeweils 11% lagen unterhalb der dritten,

bzw. zwischen der dritten und 15ten Perzentile. Je sechs Prozent lagen zwischen der 85ten und 97ten, bzw. oberhalb der 97ten Perzentile.

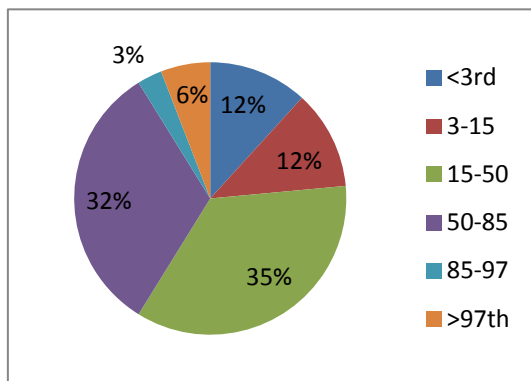


Abb. 29: Hautfaldendicke Subscapular : relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der Perzentile für die subskapulare Hautfaldendicke

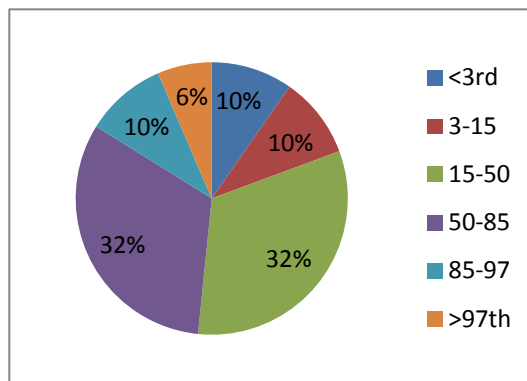


Abb. 30: Hautfaldendicke Subscapular : relative Verteilung der männlichen Studienpopulation anhand der Perzentile für die subskapulare Hautfaldendicke

## 4.2 Klassifizierung in „Lipodystrophie-positiv“ und „-negativ“

Anhand existierender anthropometrischer Diagnosekriterien für Lipodystrophie wurden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen eingeordnet: wahrscheinlich LD positiv und wahrscheinlich LD negativ. Weiterhin wurde zwischen einer Lipoatrophie und einer Lipohypertrophie unterschieden. Eine Lipoatrophie gilt als wahrscheinlich bei einem TAR-z-score (Torso-to-Arm Ratio) von  $\geq 2,4$  [87], eine Lipohypertrophie bei einem WHR-z-score (Waist-to-Hip Ratio) von  $\geq 3,5$  [67]. Insgesamt 10 Patienten erreichten einen TAR-z-score von 2,4 und höher, 3 Patienten einen WHR-z-score von 3,5 und mehr. Ein Patient erfüllte beide Kriterien und zeigte einen gemischten Phänotyp. Ein HAART-naiver Patient wurde als wahrscheinlich lipohypertroph klassifiziert.

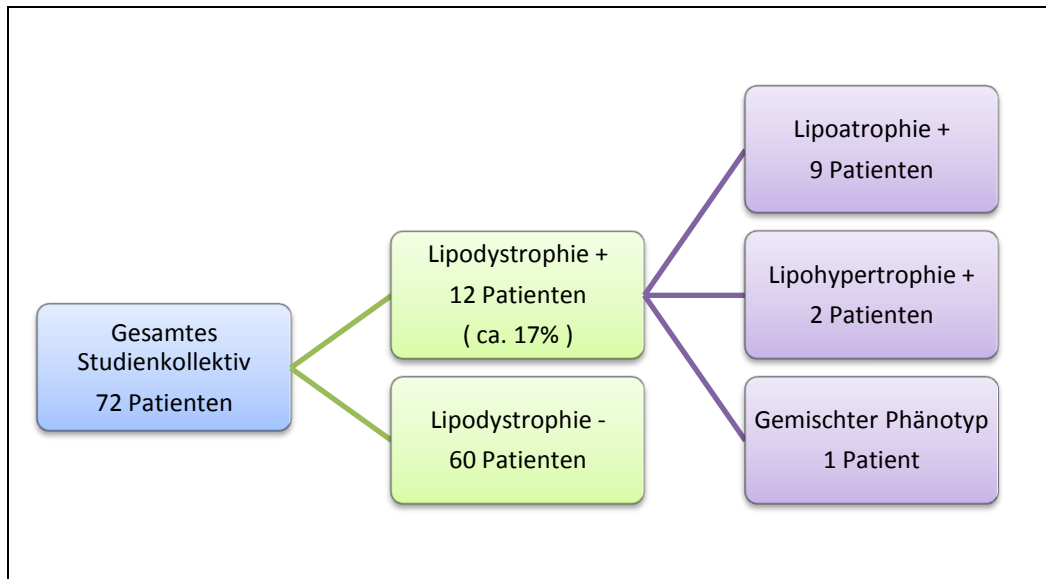


Abb. 31: Zuordnung der Studienteilnehmer unter ART in wahrscheinlich LD+ und LD-entsprechend des Vorhandenseins und der Form der Lipodystrophie

#### 4.2.1 „Wahrscheinlich Lipoatrophie(LA) +“

Insgesamt 10 Studienteilnehmer wurden anhand des TAR als wahrscheinlich lipoatroph klassifiziert. Die Geschlechtsverteilung zeigte sich ausgeglichen. Von 7 der 10 Kinder konnte das WHO-Stadium dokumentiert werden und zeigte ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium. Die durchschnittliche Therapiedauer lag bei 932 Tagen, minimal bei 118 Tagen und maximal bei 1781, wobei sich ein Patient zum Zeitpunkt der Datenerhebung in einer Therapiepause befand. 50 % der Patienten erhielten ein Stavudin-basiertes Regime und 50% ein Azidothymidin-basiertes Therapieregime. Die Stavudindosierungen lagen mit 2,2mg/kg/d bis 2,3mg/kg KG bei 4 Patienten im Bereich der empfohlenen Tagesdosis von 2mg/kg/d. Ein Patient erhielt 2,72mg/kg KG Stavudin. Die Azidothymidindosierungen betragen 357mg/m<sup>2</sup>KOF/d bis zu 469mg/m<sup>2</sup>KOF/d und befanden sich somit im Bereich der empfohlenen Dosierung von 360-480mg/m<sup>2</sup>KOF/d. Betrachtet man die immunologischen Parameter, wobei nicht für alle Kinder die Viruslast und CD4-Zellzahl dokumentiert werden konnte, zeigte sich bei ca. 70% eine Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. Die CD4-Zellzahl und CD4% lag bei allen dokumentierten Werten außerhalb einer Immunsuppression. Eine genaue Darstellung der Einzelwerte ist der Tab. 13 zu entnehmen.

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter in J.	WHO-Stadium	CD4-Zellzahl abs./%	VL	BL-CD4	BL-VL	Therapie-regime	Therapie-Dauer in d
2	weiblich	3,31		873/37				AZT, LPV/r, 3TC	906
6	männlich	5,65	3	731/35	0	37%	1300	d4T, 3TC, LPV/r	1781
11*	männlich	3,57		1075/35	3200			d4T, 3TC, EFV	118
14	weiblich	3,76	4	1125/33	0	21%	528.000	AZT,LPV/r, 3TC	924
16	weiblich	3,59				8,9%		d4T, 3TC, LPV/r	1191
21	männlich	4,36	3			17,5%	121.600	AZT,LPV/r, 3TC PAUSE	802
27	weiblich	5,48	3	1444/37	0	13,2%		d4T, 3TC, LPV/r I	1417
44	weiblich	3,24	3	1862/36	399	17%	196.000	AZT, NVP, 3TC	392
45	weiblich	4,73	4	1000/20	0			d4T, 3TC, LPV/r	668
50	männlich	3,3	3	957/43	0	28,9%	750.001	AZT,LPV/r, 3TC	1120

**Tab. 13** Geschlecht, Alter, HIV-assoziierte Parameter und antiretrovirale Therapie der als „wahrscheinlich Lipoatrophie positiv“ eingestufteten Studienteilnehmer. \* kennzeichnet gemischten Phänotyp (siehe Text)

#### 4.2.2 „Wahrscheinlich Lipohypertrophie(LH) +“

Insgesamt drei Studienteilnehmer wurden anhand ihres WHR-z-scores als wahrscheinlich lipohypertroph klassifiziert, darunter zwei Mädchen und ein Junge. Ein Mädchen war ART naiv. Die anderen beiden Studienteilnehmer erhielten ein Stavudinbasiertes Regime in der entsprechend empfohlenen Dosierung von 2mg/kg/d. Die Lamivudindosis von Patient Nr. 11 befand sich mit 2,26mg/kg/d deutlich unterhalb der empfohlenen Tagesdosis von 8mg/kg/d. Bei allen Kindern ließ sich eine messbare Viruslast dokumentieren, die CD4-Zellzahl und CD4% lag jedoch im Bereich außerhalb einer Immunsuppression. Tab. 14 zeigt eine Darstellung der Einzelwerte.

Pat. Nr.	Geschlecht	Alter in J.	WHO-Stadium	CD4 abs./%	VL	BL-CD4	BL-VL	Therapie-regime	Therapie-dauer
4	weiblich	3,47		1364/35	1400			keine ART	0
11*	männlich	3,57		1075/35	3200			d4T, 3TC, EFV	118
46	weiblich	2,93	4	1253/53	49	29%	750.001	d4T, 3TC, LPV/rtv	591

**Tab. 14:** Geschlecht, Alter, HIV-assoziierte Parameter und antiretrovirale Therapie der als „wahrscheinlich Lipohypertrophie positiv“ eingestufteten Studienteilnehmer. \* kennzeichnet gemischten Phänotyp (siehe Text)

### 4.2.3 Risikofaktorenanalyse

Zur Risikofaktorenanalyse wurden lineare Korrelationen zwischen klinischen, immunologischen und anamnestischen Daten und den WHR- und TAR-z-scores gebildet. Ein Korrelationskoeffizient von 1, bzw. -1, kennzeichnet eine perfekte Korrelation. Ab 0,3 spricht man von einem schwachen, ab 0,6 von einem mittleren und ab 0,8 von einem starken Zusammenhang. Weiterhin erfolgte eine deskriptive Datenanalyse mittels Kreuztabellen.

#### 4.2.3.1 Krankheitsstadium

Der TAR-z-score zeigte einen kleinen negativen Zusammenhang mit dem CDC- und WHO-Stadium (-0,243/-0,220) (siehe Abb. 32 und Tab. 28). Diese Werte erreichten jedoch mit einem p-Wert von 0,316/0,226 keine Signifikanz. Für den WHR-z-score ergab sich keine Korrelation mit dem Krankheitsstadium (siehe Tab. 29).

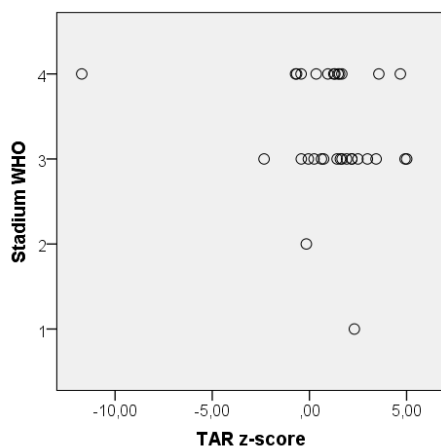
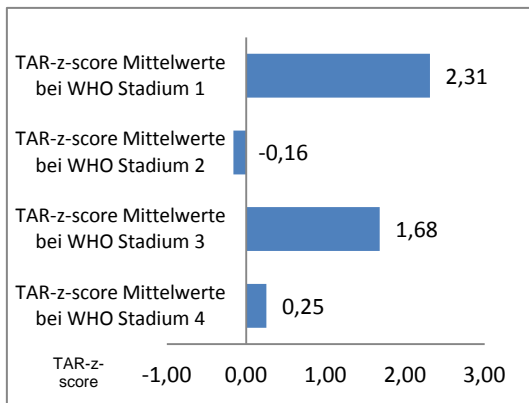
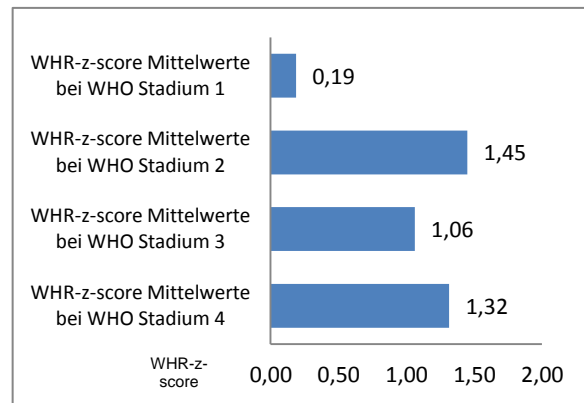


Abb. 32: Streudiagramm des Zusammenhangs zwischen dem TAR-z-scores mit dem WHO-Stadium

Bildet man die Mittelwerte der WHR- und TAR-z-scores zu den jeweiligen WHO-Krankheitsstadien, erhält man folgendes Ergebnis:



**Abb. 33 Mittelwerte der TAR-z-scores gemäß der entsprechenden WHO Stadien**



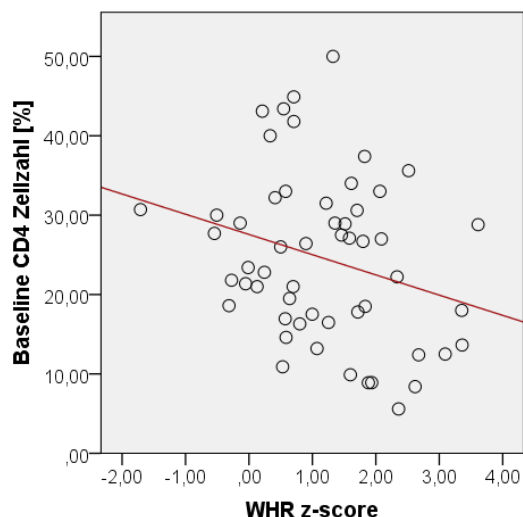
**Abb. 34 Mittelwerte der WHR-z-scores gemäß der entsprechenden WHO Stadien**

Der Mittelwert des TAR-z-scores bei Patienten mit einem WHO Stadium 1 zeigt mit 2,31 einen deutlich höheren Wert als bei Stadium 2-4. Die Mittelwerte der WHR-z-scores zeigen, außer im Stadium 1 mit deutlich geringerem Wert, wenige Unterschiede.

#### 4.2.3.2 Immunologische Parameter

Ein linearer Zusammenhang zwischen dem WHR-z-score sowie zwischen dem TAR-z-score und der Viruslast konnte mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,02 bzw. -0,072 nicht festgestellt werden. Ebenso konnte kein linearer Zusammenhang zwischen dem WHR-z-score sowie zwischen dem TAR-z-score und der CD4-Zellzahl bzw. der CD4% festgestellt werden (siehe Tab. 21 und Tab. 22).

Die Baseline-CD4-Zellzahl zeigte mit -0,270 einen kleinen negativen Zusammenhang mit dem WHR-z-score und erreichte mit einem p-Wert von 0,048 Signifikanz (siehe Abb. 35). Die übrigen Berechnungen der Baseline-Charakteristika mit dem WHR- und TAR-z-score ergaben keine Zusammenhänge (Baseline-Viruslast und Baseline-CD4-Zellzahl) (siehe Tab. 21 und Tab. 22).



**Abb. 35: Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der Baseline CD4-Zellzahl in%. Anpassungslinie gemäß Korrelationskoeffizient (-0,27)**

#### 4.2.3.3 Antiretrovirale Therapie

Weder der WHR-z-score noch der TAR-z-score zeigte einen linearen Zusammenhang zur Therapiedauer der HAART (siehe Tab. 21 und Tab. 22).

Ebenso wurden für die jeweiligen Medikamentendosierungen der HAART Korrelationskoeffizienten mit dem TAR- und WHR-z-score gebildet.

Für den TAR-z-score zeigten sich keine signifikanten Zusammenhänge. Der Korrelationskoeffizient der Efavirenz-Dosis pro kg Körpergewicht zeigte mit -0,618 einen mittleren Zusammenhang, erreichte mit einem p-Wert von 0,267 jedoch keine Signifikanz (siehe Abb. 39).

Der WHR-z-score zeigte einen geringen Zusammenhang mit der LPV/r-Dosierung. Der Korrelationskoeffizient betrug 0,352 bei einem p-Wert von 0,019 (siehe Abb. 36 und Tab. 25). Ein geringer negativer Zusammenhang konnte ebenfalls zwischen der Azidothymidin-Dosierung und dem WHR-z-score festgestellt werden (Korrelationskoeffizient -0,34, p-Wert 0,049, siehe Abb. 41). Der Korrelationskoeffizient der Nevirapin-Dosis mit dem WHR-z-score zeigt mit einem Wert von 0,695 einen größeren Zusammenhang ohne das Signifikanzniveau zu erreichen (p-Wert 0,056)(siehe Abb. 37 und Tab. 25). Ebenso zeigen die Abacavir-, Efavirenz- und Fosamprenavirdosierungen mittlere bis große Zusammenhänge ohne Signifikanz (0,892/-0,557/-0,946) (siehe Abb. 38 und Abb. 39).

Weder für die Stavudin, noch für die Lamivudin Dosierungen zeigten sich Zusammenhänge mit den TAR- und WHR-z-scores (siehe Tab. 23, Tab. 24, Tab. 25 und Tab. 26).

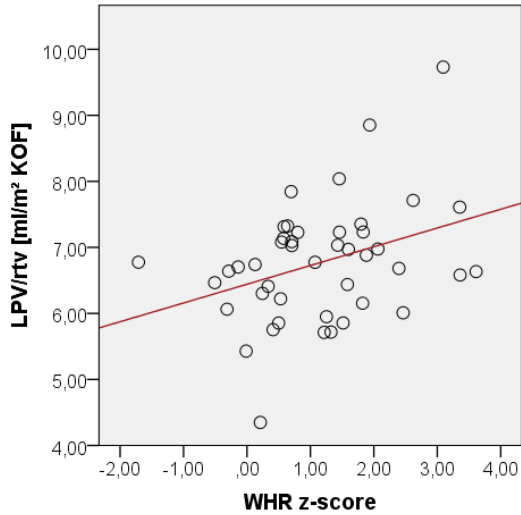


Abb. 36: Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der LPV/rvtv Dosierung. Anpassungslinie gemäß Korrelationskoeffizient (0,352)

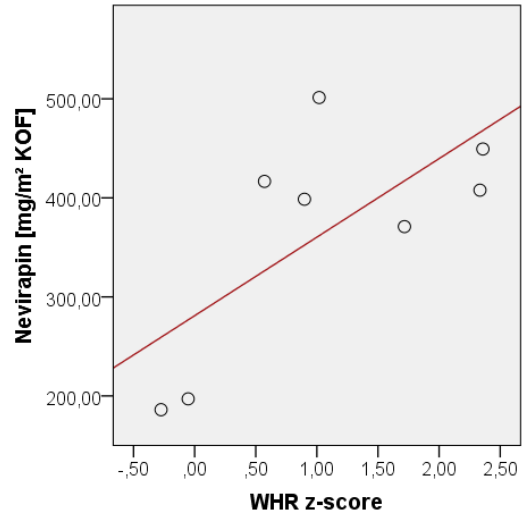


Abb. 37: Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der Nevirapin Dosierung. Anpassungslinie gemäß Korrelationskoeffizient (0,695)

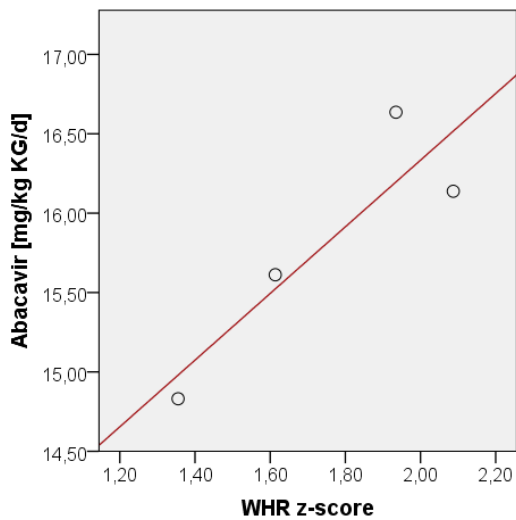


Abb. 38: Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der Abacavir Dosierung. Anpassungslinie gemäß Korrelationskoeffizient (0,892)

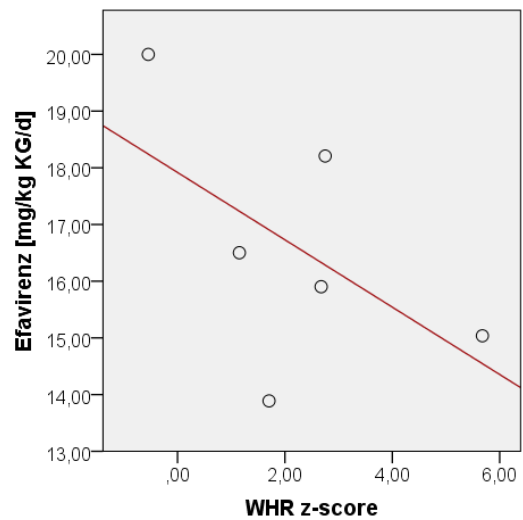


Abb. 39: Streudiagramm des Zusammenhanges zwischen dem WHR-z-score und der Efavirenz Dosierung. Anpassungslinie gemäß Korrelationskoeffizient (-0,557)



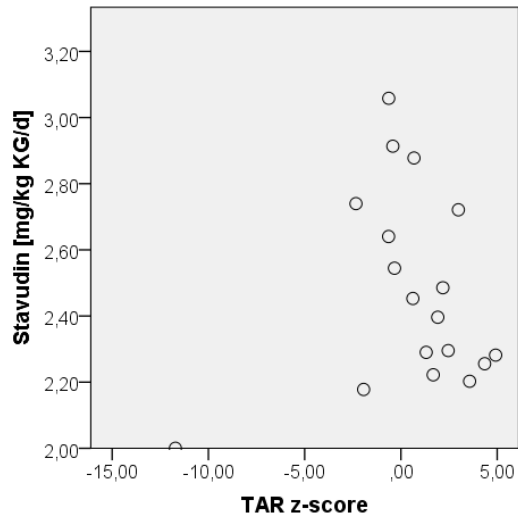


Abb. 40: Streudiagramm des Zusammenhangs zwischen dem TAR-z-score und der Stavudin Dosierung.

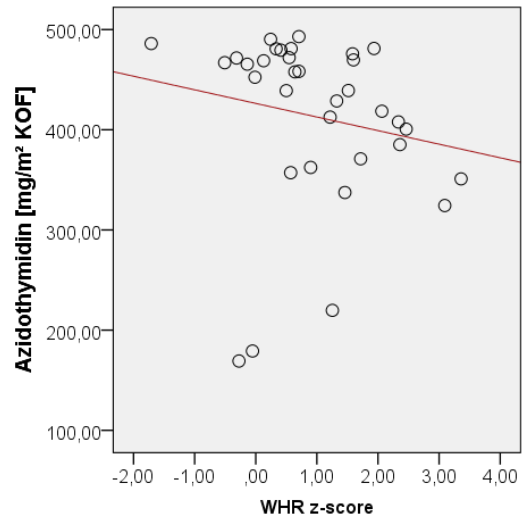


Abb. 41: Streudiagramm des Zusammenhangs zwischen dem WHR-z-score und der AZidothymidin Dosierung. Anpassungslinie gemäß Korrelationskoeffizient (-0,34)

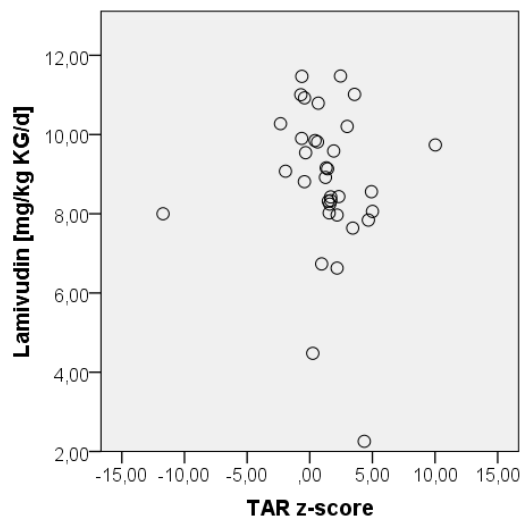


Abb. 42: Streudiagramm des Zusammenhangs zwischen dem TAR-z-score und der Lamivudin Dosierung.

Weiterhin wurden die am häufigsten mit dem Lipodystrophie-Syndrom assoziierten Medikamente bzw. Medikamentenklassen anhand von Kreuztabellen untersucht (siehe im Anhang Tab. 30 - Tab. 36). Die Darstellung dieser Ergebnisse erfolgt hier anhand von gruppierten Balkendiagrammen (Abb. 43 - Abb. 49). Die Auswertungen mittels Chi-Quadrat-Test und dem exakten Test nach Fisher ergaben keine signifikanten Ergebnisse.

#### 4.2.3.4 Stavudin

Insgesamt 33% der Studienteilnehmer, welche Stavudin erhielten, entwickelten eine Lipodystrophie. Patienten, die kein Stavudin erhielten, entwickelten zu 24% eine Lipodystrophie. Der Chi<sup>2</sup>-Test ergab eine asymptotische Signifikanz nach Pearson (2-seitig) von 0,501.

Separat betrachtet für die Lipoatrophie, entwickelten 28% der mit Stavudin behandelten Kinder eine Lipoatrophie. Studienteilnehmer ohne Einnahme von Stavudin wurden zu 20% als Lipoatrophie positiv klassifiziert. Der Chi<sup>2</sup>-Test ergab eine asymptotische Signifikanz nach Pearson (2-seitig) von 0,551.

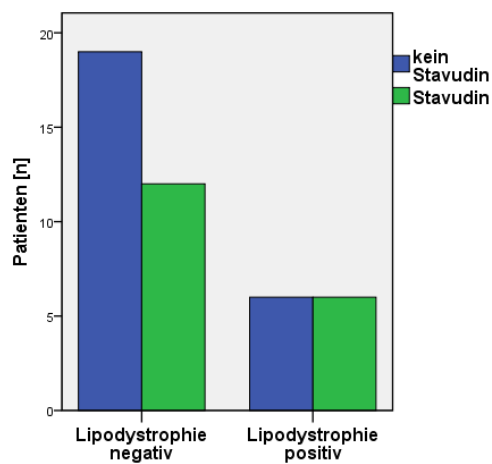


Abb. 43 Anzahl von Lipodystrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Stavudin

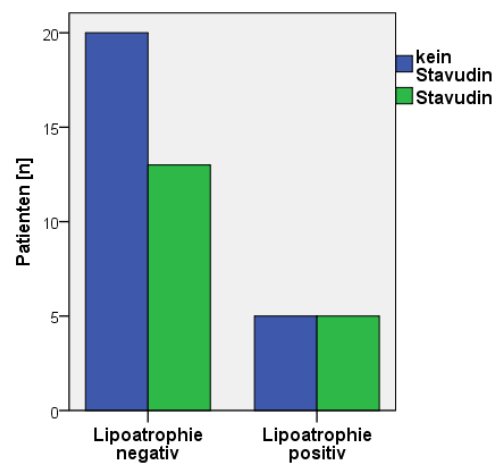
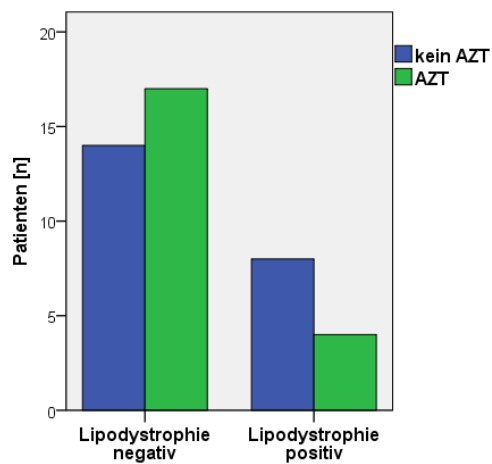


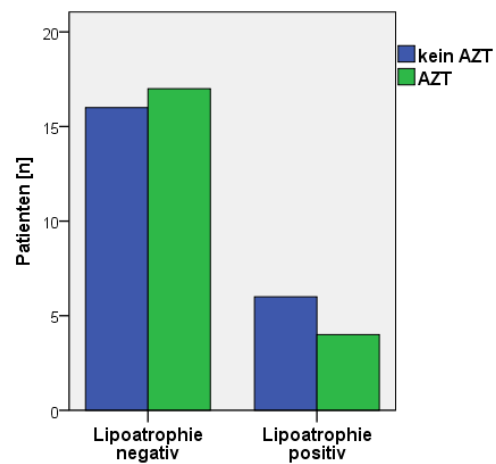
Abb. 44 Anzahl von Lipoatrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Stavudin

#### 4.2.3.5 Azidothymidin

19% der mit und 36% der ohne Azidothymidin behandelten Patienten wurden als Lipodystrophie positiv eingestuft (Exakte Test nach Fisher (2-seitige Signifikanz) 0,310). Separat betrachtet für die Lipoatrophie entwickelten 19% der mit Azidothymidin behandelten und 27% der ohne Azidothymidin behandelten Patienten Zeichen einer Fettgewebsabnahme (Exakte Test nach Fisher (2-seitige Signifikanz) 0,721).



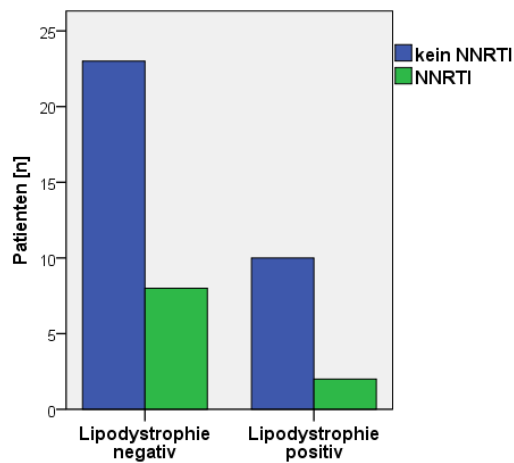
**Abb. 45:** Anzahl von Lipodystrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Azidothymidin



**Abb. 46:** Anzahl von Lipotrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Azidothymidin

#### 4.2.3.6 Nicht-nukleosidische Reverse Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Insgesamt 20% der mit und 30% der ohne einen NNRTI behandelten Studienteilnehmer, wurden als Lipodystrophie positiv eingestuft (Exakte Test nach Fisher (2-seitige Signifikanz) 0,698).



**Abb. 47:** Anzahl von Lipodystrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von NNRTIs

#### 4.2.3.7 Proteaseinhibitoren

28% der mit einem Proteaseinhibitor behandelten Kinder entwickelten eine Lipodystrophie, sowie 29% der Studienteilnehmer ohne Einnahme von Proteaseinhibitoren (Exakte Test nach Fisher (2-seitige Signifikanz) 1,0).

Eine Lipohypertrophie entwickelten zwei Prozent der mit Proteaseinhibitoren behandelten Kinder, sowie 11% ohne (Exakte Test nach Fisher (2-seitige Signifikanz) 0,197).

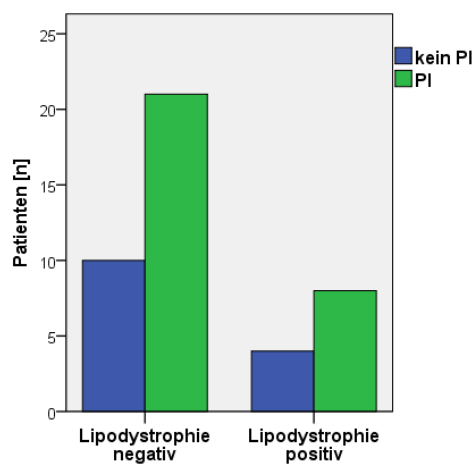


Abb. 48 Anzahl von Lipodystrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Proteaseinhibitoren

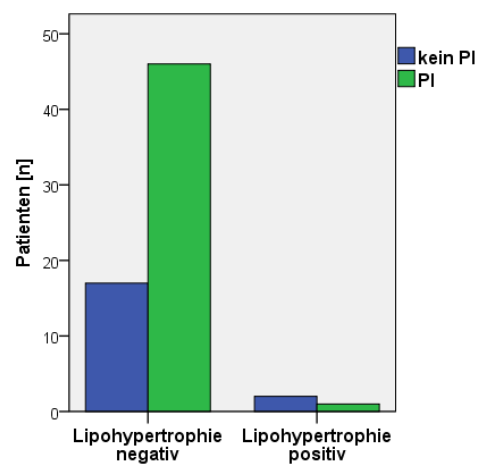


Abb. 49 Anzahl von Lipohypertrophie - positiven und - negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Proteaseinhibitoren

#### 4.2.4 Auswertung der Fragebögen

Insgesamt 65 Erziehungsberechtigte füllten den im Anhang aufgeführten Fragebogen aus. 44 verneinten jegliche Veränderungen der Statur ihrer Kinder, bei jeweils 8 Kindern wurde eine Fettgewebsabnahme im Gesicht, bzw. eine Umfangszunahme des Abdomens bemerkt. Über dünnere Gliedmaßen wurde bei 5 Kindern berichtet. In einem Fall wurden die Körperveränderungen von den Eltern auf eine vor kurzem durchgemachte Infektion zurückgeführt, bei einem auf mangelhaftes Essverhalten und bei zweien direkt auf die antiretrovirale Therapie.

Vergleicht man die Ergebnisse der Fragebögen mit denen der anthropometrischen Einteilung in wahrscheinlich LD+ und LD-, so haben 4 Erziehungsberech-

tigte die Veränderung der Körperzusammensetzung ihrer Kinder erkannt und zutreffend beschrieben. Bei neun als wahrscheinlich LD+ eingestuften Patienten haben die Eltern keine Veränderungen bemerkt, bei einem fehlte der Fragebogen. Bei zwölf Kindern wurden Körperveränderungen bemerkt, die anthropometrisch nicht erfasst wurden.

## 5 Diskussion

---

Südafrika zählt zu einem von der HIV-Epidemie stark betroffenen Land. 12% der Bevölkerung ist HIV-positiv. 410.000 Kinder unter 15 Jahren sind infiziert [104] und bedürfen einer frühzeitigen und langen Therapie.

Mit Einführung der hochaktiven antiretroviralen Therapie (HAART) gelang es, die HI-Viruslast langfristig zu supprimieren und die Progression der HIV-Erkrankung zum Vollbild AIDS aufzuhalten. Indes ist es bislang nicht gelungen, das Virus aus dem Körper eines einmal Infizierten zu eliminieren. Für einen dauerhaften Therapieerfolg muss die antiretrovirale Behandlung lebenslang fortgeführt werden. Aufgrund der notwendigen dauerhaften Therapie kann es zu unerwünschten Wirkungen der HAART kommen. Zur frühzeitigen Diagnose von Medikamentennebenwirkungen, aber auch von Medikamentenresistenzen und zur Überwachung der Therapieadhärenz sind häufige Therapiekontrollen nötig.

Im Hinblick auf die Lebenserwartung und die dynamischen Prozesse der pädiatrischen HIV-Infizierten ist dies eine spezielle Herausforderung. Die Toxizität der ART muss bei suffizienten Medikamentenspiegeln möglichst gering gehalten werden, um Langzeitschäden zu verhindern. Gleichzeitig muss eine ausreichende Wirkkonzentration gewährleistet sein, um der Entwicklung von Resistenzen entgegen zu wirken. Gerade bei perinatal Infizierten gilt es, eine sehr hohe Viruslast zu supprimieren. Die antiretroviralen Medikamente treffen dabei noch weitgehend unreife Organsysteme.

Im Rahmen des Wachstumsprozesses müssen die Dosierungen ständig neu adaptiert werden. Zur korrekten Applikation der HAART sind daher gut geschulte Erziehungsberechtigte mit basalen mathematischen Grundkenntnissen nötig [105].

Schon kurze Zeit nach Einführung der HAART wurde über ein neuartiges, klinisches Erscheinungsbild von behandelten HIV-Infizierten berichtet. Unter dem Begriff „Lipodystrophiesyndrom“ (LDS) wurde dieser Symptomkomplex aus peripherer Lipoatrophie, viszeraler Lipohypertrophie, Dyslipidämie und Insulinresistenz zusammengefasst. Das Lipodystrophie-Syndrom ist eine wichtige Lang-

zeit-Nebenwirkung der antiretroviralen Behandlung mit bedeutender und über die Jahre zunehmender Prävalenz auch in pädiatrischen Patientenkollektiven.

Das Lipodystrophie-Syndrom hat eine große Auswirkung auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Lokale Fettansammlungen können mit Kopfschmerzen, Atembeschwerden und Schlafbeschwerden assoziiert sein [95]. Angststörungen, Depressionen und ein Verlust an Selbstbewusstsein sind beschrieben. Besonders der Verlust an subkutanem Fettgewebe im Gesicht, und dem damit verbundenen ausgezehrten Gesichtsausdruck, stigmatisiert die Patienten. Tatsächlich besteht ein Zusammenhang zwischen schlechter Therapieadhärenz oder gar Therapieabbruch mit dem Auftreten des Lipodystrophie-Syndroms [106].

Auch bei HIV-infizierten Kindern hat das Lipodystrophie-Syndrom einen Stellenwert. Nach der Beschreibung des Syndroms in der Erwachseneninfektion konnten immer mehr Studien Lipodystrophie auch bei pädiatrischen Patienten entdecken. Die Prävalenzangaben reichen von 6% bis zu 83% [76, 107-115]. In Anbetracht der hohen kumulativen Dosis und der Lebenserwartung von pädiatrischen HIV-Patienten erlangt diese Nebenwirkung besondere Bedeutung.

Gerade in Ländern mit geringem Einkommen, wie Subsahara-Afrika und Südostasien, ist die HIV-Prävalenz bei Kindern hoch. Diese Länder sind aus finanziellen Gründen zum Einsatz von älteren und billigeren antiretroviralen Medikamenten mit höheren Nebenwirkungen gezwungen [68]. Als Folge von einer Dyslipidämie und Insulinresistenz tritt ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen auf. Ob dies auch für transiente Medikamenten-induzierte Dyslipidämien zutrifft ist noch unklar [116].

In einer 2012 veröffentlichten Studie aus Europa werden Prävalenzen von 27% für eine Lipohypertrophie und 28% für eine Lipoatrophie angegeben [117], welches im Vergleich zu älteren Daten eine deutliche Zunahme des Lipodystrophie-Syndroms bedeutet. Eine Ursache für die Zunahme der Prävalenz wird darin gesehen, dass Adipozyten absterben. Die ursprüngliche Anzahl der Fettzellen regeneriert sich durch einen Regimewechsel nicht, sodass die Anzahl der betroffenen Kinder im Laufe der Zeit zunimmt.

Innes et al. zeigten in einer Studie, dass eine Lipoatrophie auch 6 Monate nach Ende einer Stavudin-Therapie persistierte [118]. Auch Martinez et al. konnten in ihrer Studie keine Reversion der Lipodystrophie nach Absetzen der PI-Therapie zeigen [119]. In einer thailändischen Studie konnte jedoch eine Rückbildung, bzw. Verbesserung des Lipodystrophie-Syndroms nach einem Regimewechsel beobachtet werden [120].

Der Einfluss des Medikamentenwechsels auf die Körperzusammensetzung ist umstritten. Es ist insgesamt anzunehmen, dass eine ausgeprägte Lipodystrophie weniger wahrscheinlich reversibel ist als eine milde Form. Die FRAM-Studie (Fat Redistribution and Metabolism) konnte mit Hilfe von DEXA-Scans und Magnetresonanztomografien auch bei Individuen ohne klinische Zeichen eines Lipodystrophie-Syndroms einen signifikanten Verlust von subkutanem Fettgewebe im Vergleich zu einer Kontrollpopulation feststellen [121]. Das frühzeitige Erkennen eines milden Lipodystrophie-Syndroms ist daher von sehr großer Bedeutung für den Therapieerfolg, um so frühzeitig intervenieren zu können und die Entstehung eines LDS zu verhindern.

Gerade in einkommensschwachen Ländern stehen nur begrenzt Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die Primärtherapie einer schweren Lipodystrophie stellt einen ART-Regimewechsel dar. Wohingegen in hochindustrialisierten und einkommensstarken Ländern eine Vielzahl an neuen und nebenwirkungsarmen antiretroviralen Medikamenten zur Verfügung steht, gibt es diesbezüglich nur eingeschränkte Möglichkeiten in Entwicklungsländern. Dies spiegelt sich auch in einer Abnahme der LD-Prävalenz in „high-income countries“ im Gegensatz zu „low-income countries“ wider [77].

Eine weitere Therapiemöglichkeit stellt die überwachte Behandlungsunterbrechung dar, sofern ein ausreichender Immunstatus gegeben ist. Metabolische Störungen können mit lipidsenkenden Medikamenten behandelt werden, auch Medikamente wie Metformin und Rosiglitazone werden erprobt [95, 97]. Für pädiatrische Patienten sind diese Medikamente jedoch nicht ausreichend erforscht. Neben der pharmakologischen Therapie ist auch die Diätberatung und Anleitung zur körperlichen Betätigung ein wichtiger Bestandteil der Behandlung



eines LDS. In einer Studie in Ruanda zeigten LD-positive Patienten nach einem sechs-monatigem Trainingsprogramm eine verbesserte kardiorespiratorische Fitness, ein verbessertes Selbstbild und seelisches Wohlbefinden. Weiterhin ließ sich bei den Patienten eine Reduktion im Gesamtcholesterin und der Insulinlevel beobachten [122-123]. Daneben stehen, jedoch in ressourcen-armen Ländern auch nur begrenzt, chirurgische Maßnahmen wie autologe Fetttransplantationen, Injektionen von chirurgischen Füllmaterialien oder Liposuction zur Verfügung [88, 94].

Die vorliegende Arbeit diene zum einen als Pilotstudie zur Ermittlung der interindividuellen Vergleichbarkeit anthropometrischer Messungen im Hinblick auf die Entwicklung eines einfachen LD-Screening-Werkzeuges in Ressourcenknappen Gebieten, zum anderen zur Ermittlung von Risikofaktoren in der Entstehung eines Lipodystrophie-Syndroms.

Insgesamt 72 HIV positive Kinder wurden hierfür anthropometrisch untersucht und relevante klinische Daten dokumentiert. Die anthropometrischen Messungen erfolgten durch zwei Personen – eine professionelle Ernährungsberaterin und eine eingelernte medizinische Hilfskraft. Die Genauigkeit der anthropometrischen Messungen wurde mittels Student-t-Test und Intraklassen-Korrelation ermittelt. Zusätzlich wurde das Patientenkollektiv anhand anthropometrischer Diagnosekriterien in wahrscheinlich Lipodystrophie-positiv und wahrscheinlich Lipodystrophie-negativ eingeteilt. Da die Diagnose allein aufgrund des WHR- und TAR-z-scores gestellt wurde und diese Kriterien in den zugrundeliegenden Studien keine Signifikanz erreichten, wird eine Lipodystrophie in der vorliegenden Arbeit als wahrscheinlich eingestuft. Anhand dieser Einteilung wurden verschiedene Korrelationen, zum Beispiel mit dem Krankheitsstadium, der Therapiedauer und der Medikamentendosis berechnet sowie Kreuztabellen erstellt.

## **5.1 Genauigkeit der anthropometrischen Messungen**

Anthropometrische Messungen sind in der Medizin eine einfache und kostengünstige Methode, den Ernährungszustand von Patienten zu objektivieren. Als gut etablierte Methoden seien hier zum Beispiel der BMI und der Bauchumfang als Risikomerkmale für kardiovaskuläre Erkrankungen genannt. In der Pädiatrie

sind Perzentilenkurven zur Dokumentation des Wachstums und Erkennen von Gedeihstörungen von großer Bedeutung. Als einfache und kostengünstige Methode würde sich die Anthropometrie für ein Lipodystrophie-Screening in ländlichen, ärmeren Regionen eignen. Weiterhin könnten anthropometrische Parameter als einheitliche Diagnosekriterien einer Lipodystrophie etabliert werden.

Es existieren zwar standardisierte Vorgehensweisen zur Erfassung der unterschiedlichen Parameter, jedoch nur wenige Daten zur interindividuellen Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit.

Für den Entwurf eines einfachen Screening-Werkzeuges zur frühzeitigen Detektion einer beginnenden Lipodystrophie ist es entscheidend, Parameter zu finden, welche auch von angelerntem Hilfspersonal verlässlich bestimmt werden können.

Ein Teil der vorliegenden Arbeit beschäftigte sich mit dieser Fragestellung und verglich zwei Datensätze ausführlicher anthropometrischer Messungen miteinander. Die Messungen erfolgten jeweils am gleichen Tag durch eine professionelle Ernährungswissenschaftlerin und eine eigens eingelernte Medizinstudentin unabhängig voneinander.

Die Auswertung erfolgte mittels Student-t-Test, sowie mittels Intraklassen-Korrelation.

Der Student-t-Test ergab reproduzierbare Messungen für gut etablierte Methoden wie Größe, Gewicht, Kopfumfang, Taillenumfang und Hüftumfang, aber auch für Hals-, und Brustumfang, sowie für die Bauchfalten- und Oberschenkelhautfaltendicke. Signifikante Unterschiede zeigten sich für den mittleren Oberarmumfang (MUAC), den mittleren Oberschenkelumfang (MTC), sowie für die Hautfaltendicken im Bereich des Bizeps und Trizeps, subskapular und suprailiakkal.

Diese Ergebnisse decken sich, bis auf die Ergebnisse der Hautfaltendicke des Abdomens und des Oberschenkels, mit den Erwartungen. Ältere Studien konnten zeigen, dass die Genauigkeit der Messung der Hautfaltendicke maßgeblich von der Erfahrung und praktischen Übung des Untersuchers abhängt. Vor allem der Ort der Messung, die Größe und Tiefe der Hautfalte und die Verzögerung

im Ablesen des Calipers sind Grund für die großen inter- und intraindividuellen Schwankungen [124-127]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine 2010 veröffentlichte Studie aus Mali. Hier wurden HIV-positive Patienten zu zwei Zeitpunkten von drei verschiedenen Personen anthropometrisch untersucht. Die einzigen verlässlichen Parameter waren Größe und Gewicht. Die Messung der Hautfaltendicken ergab eine mangelnde Zuverlässigkeit [128].

Bei der Intraklassen-Korrelation zeigten sich bis auf den Kopf- und Halsumfang für alle Messungen sehr gute Korrelationskoeffizienten. Der Halsumfang ergab mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,702 (95%-CI:0,504-0,821) eine gute Korrelation, ebenso wie der Kopfumfang (Korrelationskoeffizienten: 0,785, 95%-CI:0,642-0,871). Insgesamt kann also davon ausgegangen werden, dass auch kurzzeitig eingelernte medizinische Hilfskräfte anthropometrische Messungen verlässlich durchführen können.

Die teilweise differierenden Ergebnisse dieser beiden statistischen Testmethoden beruhen auf den unterschiedlichen Berechnungsprinzipien. Der t-Test für verbundene Stichproben testet auf signifikante Mittelwertunterschiede, also systematische Abweichungen zwischen den Messungen der beiden Personen. Die Berechnung der ICC Statistiken soll die Konsistenz der Messungen zwischen den beiden Personen quantifizieren und berücksichtigt im Falle einer 2-Weg ANOVA mit gemischten Effekten die Möglichkeit von systematischen Unterschieden sowie deren Abgrenzungen von zufälligen Abweichungen. Durch die Berücksichtigung der Variabilität der Messungen und deren systematische Abweichungen ergibt die Intraklassenkorrelation hier eine bessere Übereinstimmung der anthropometrischen Parameter. Dagegen zeigt der T-Test häufiger signifikante Unterschiede der Mittelwerte der Differenzen.

Im Juni 2013 wurde von Innes et al. eine Studie unter Verwendung der hier vorgestellten Daten veröffentlicht. Hierin wurde die Bizeps-Hautfaltendicke als mögliches Risikomerkmals einer sich entwickelnden Lipodystrophie vorgeschlagen. In eine prospektive Studie wurden insgesamt 100 HIV-positive Kinder unter thymidinanaloga-basierter antiretroviraler Therapie zwischen 3 und 12 Jahren eingeschlossen. Die Diagnose Lipatrophie wurde durch eine Konsensus-

entscheidung von zwei erfahrenen HIV-Pädiatern klinisch gestellt. Hierbei wurde eine aus der Literatur bekannte Lipoatrophie-Gradeinteilung benutzt: 0: keinerlei Veränderungen, 1: mögliche kleinere Veränderungen, nur bei genauer Betrachtung zu erkennen, 2: mäßige Veränderungen, durch erfahrenen Untersucher leicht zu erkennen, 3: deutliche Veränderungen, auch ohne Fachkenntnisse leicht zu erkennen [65]. Anthropometrische Messungen wurden von einer Ernährungsberaterin erhoben. Nach 15 Monaten erfolgte eine Follow-Up-Untersuchung mit identischem Untersuchungsgang. Insgesamt präsentierten sich 36 Patienten (36%) zu Beginn sowie weitere 9 Patienten bei der Follow-Up-Untersuchung mit dem klinischen Erscheinungsbild einer Lipoatrophie. In der Analyse der anthropometrischen Messungen zeigte sich eine Bizeps-Hautfaltendicke unter 5 mm bei der Erstuntersuchung als gutes Risikomerkmal einer sich entwickelnden Lipoatrophie. Mit einer Sensitivität von 89% und einer Spezifität von 60% könnte diese einfache Messung erste Hinweise einer Lipoatrophie aufzeigen. Die Einbeziehung der interindividuellen Schwankungen der Bizeps-Hautfaltendicken aus den Daten der vorliegenden Studie zeigte nur einen sehr geringen Einfluss auf das Ergebnis. Trotz der untersucherabhängigen Schwankungen in der Bestimmung dieser Hautfaltendicke konnte gezeigt werden, dass diese in der Früherkennung eines Lipodystrophiesyndroms eingesetzt werden könnte [99].

Mit diesem ersten Schritt einer leicht handzuhabenden Risikostratifizierung könnte auch in ländlichen Gebieten Südafrikas, oder anderen ressourcenarmen Ländern, das Lipodystrophiesyndrom frühzeitig erkannt werden. Wegen der kleinen Studienpopulation ist es für die Zukunft wünschenswert, dieses Modell auch an einem größeren Studienkollektiv anzuwenden und zu validieren. Gleichzeitig müssen die Voraussetzungen für eine adäquate Reaktion in Form eines Medikamenten-Regimewechsels in diesen Ländern ermöglicht werden.

## **5.2 Klassifizierung in wahrscheinlich LD+ und LD-**

Die Prävalenz des Lipodystrophiesyndroms wird in verschiedenen Studien sehr unterschiedlich angegeben. Die Angaben reichen von 15-80% [65]. Grund für die enorme Spannweite sind unter anderem uneinheitliche diagnostische Krite-

rien, demographische Faktoren und unterschiedliche Behandlungspraktiken [95]. In den meisten Studien basiert die Diagnose „Lipodystrophie-Syndrom“ auf der subjektiven Einschätzung des Patienten, eines HIV-Spezialisten oder aus der Kombination von beidem. Dies erschwert die Erforschung dieses Syndroms maßgeblich. Studienergebnisse können nur bedingt miteinander verglichen werden. Durch genaue Charakterisierung des Lipodystrophie-Syndroms wird es möglich, umfangreiche Risikofaktor-Analysen durchzuführen und Therapiemöglichkeiten zu untersuchen.

Carr et al. veröffentlichte 2003 erstmals Diagnosekriterien, die neben dem subjektiven Empfinden auch objektive Merkmale mit einbeziehen. Eine spezifische, sensitive und breit verwendbare Falldefinition sollte geschaffen werden. Insgesamt 1081 HIV-infizierte Erwachsene, wovon 15% weiblich waren, wurden in die Studie eingeschlossen. Anhand der klinischen Untersuchung wurden die Patienten als LD+ oder LD- eingeteilt. Hierbei wurden sowohl diffuse Fettansammlungen, als auch die Abnahme von subkutanem Fettgewebe am gesamten Körper (Gesicht, Nacken, Arme, Beine, Brust, Abdomen, Gesäß) bewertet (0: keinerlei Veränderungen, 1: mögliche kleinere Veränderungen, nur bei genauer Betrachtung zu erkennen, 2: mäßige Veränderungen, durch erfahrenen Untersucher leicht zu erkennen, 3: deutliche Veränderungen, auch ohne Fachkenntnisse leicht zu erkennen). Objektive klinische und metabolische Parameter, sowie bildgebende Verfahren (DEXA und abdominelles CT) wurden zur Konstruktion einer Falldefinition benutzt. Eine Sensitivität von 79% und eine Spezifität von 80% konnte mit Einbeziehung folgender Parameter erreicht werden: Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer, Krankheitsstadium, Verhältnis von Taillen-zu-Hüftumfang (WHR- waist-to-hip Ratio), Anionenlücke, Serum-HDL-Cholesterin, die Relation von Stamm- zu Extremitäten-Fett, sowie von intra-abdominellem zu extra-abdominellem Fettgehalt. Zur Messung des Fettgehaltes des Stammes, der Extremitäten und des Abdomens wurden DEXA-Scans und CT-Aufnahmen angefertigt. Das beste Diagnosemodell mit allein klinischen Informationen beinhaltete Alter, Erkrankungsdauer, Krankheitsstadium, Verlauf der CD4+-Zellzahl und dem Verhältnis von Taillen-zu-Hüftumfang (WHR). Hiermit konnte eine Sensitivität von 75% und eine Spezifität von 60% erreicht

werden. Eigene Modelle für Lipoatrophie oder Lipohypertrophie konnten nicht entwickelt werden, da über 90% der Patienten gemischte Phänotypen aufwiesen [65].

Im Gegensatz zu der vorliegenden Studie erfolgte die Falldefinition von Carr et al. an einem erwachsenen Patientenkollektiv. Es wurden keine Patienten aus Afrika rekrutiert. Die Ergebnisse sind also aufgrund dynamischer Prozesse der Körperzusammensetzung im Kindesalter und ethnischer Unterschiede nur bedingt auf ein pädiatrisches, afrikanisches Studienkollektiv zu übertragen. Durch die hohe Fallzahl mit 1081 rekrutierten Patienten, die bisher in keiner pädiatrischen Lipodystrophie-Studie erreicht wurde, ist sie trotz dieser Unterschiede relevant.

Die Prävalenz einer Lipodystrophie lag in der Studienpopulation bei Carr et al. bei 53%. Die als LD+ eingestuftten Patienten waren im Mittel seit neun Jahren mit dem HI-Virus infiziert. Auch diverse pädiatrische Studien zeigten als bedeutenden Risikofaktor für die Entwicklung einer Lipodystrophie eine längere Erkrankungs- und Therapiedauer, sowie eine fortgeschrittene Pubertätsentwicklung [129]. In der hier durchgeführten Studie lagen das maximale Alter bei sechs Jahren und das Durchschnittsalter bei 3 Jahren, 4 Monaten und 26 Tagen. Die Tanner Stadien, welche klinisch anhand der Ausbildung sekundärer Geschlechtsmerkmale, wie z.B. Pubesbehaarung, für jedes Kind erhoben wurden, zeigten allesamt präpubertäre Stadien. Die klassischen Risikofaktoren wie lange Erkrankungs- und Therapiedauer, sowie eine fortgeschrittene Pubertät, lagen in diesem Studienkollektiv nicht vor. Dies könnte die vergleichsweise niedrige Prävalenz von 18% im Vergleich zu den in der aktuellen Literatur zu findenden Angaben um die 30% erklären [117-118].

In der Lipodystrophie-Falldefinition zeigte Carr für eine Diagnose allein anhand klinischer Kriterien eine Sensitivität von 75%. An klinischen Kriterien wurden die bereits oben genannten fünf Parameter berücksichtigt. Vergleicht man dies mit den Diagnosekriterien der vorliegenden Studie mit nur einem einzigen Kriterium (WHR-z-score, TAR-z-score) getrennt für Lipoatrophie und Lipohypertrophie, so erwartet man eine deutlich geringere Sensitivität. Die Diagnose LD+ und LD-

wird deswegen in dieser Studie als nur wahrscheinlich angegeben. Es wird bei den hier als LD+-klassifizierten Patienten mit einem höheren Risiko der Progression zu Lipodystrophie gerechnet, als bei wahrscheinlich LD- Patienten.

Anhand des WHR- und TAR-z-Scores wurde ein therapienaiver HIV positiver Studienteilnehmer als LD+ eingestuft. Dabei zeigte der therapienaive Patient einen lipohypertrophen Phänotyp. Dies könnte einerseits einen direkten Einfluss des HI-Virus auf die Entwicklung einer Lipohypertrophie bedeuten, andererseits auch alimentär bedingt sein. Auch in Südafrika lässt sich eine Zunahme der Prävalenz von Übergewicht im Kleinkindesalter beobachten [130].

Durch die Wachstumsprozesse im Kindesalter werden für das pädiatrische Patientenkollektiv dynamische Diagnosekriterien benötigt. Zu diesem Zweck führten Hartman et al. in Rotterdam eine Studie an 34 HIV-infizierten Kindern zwischen 3 Monaten und 17 Jahren, die eine antiretrovirale Therapie erhielten, durch. Ähnlich der Studie von Carr wurden die Studienteilnehmer von einem HIV-Spezialisten klinisch als LD+ und LD- eingeteilt. Anamnestische, anthropometrische und laborchemische Daten wurden zwischen den beiden Gruppen verglichen. Vier Studienteilnehmer wurden als LD+ eingestuft und präsentierten sich mit einem lipoatrophen Phänotyp, 28 Kinder bildeten die Kontrollgruppe und zwei Kinder wurden von Studie wegen einer Gedeihstörung ausgeschlossen. Die LD+ Studienteilnehmer hatten alle die Pubertät erreicht, waren tendenziell älter und erhielten länger eine antiretrovirale Therapie. Sie erhielten alle schon mindestens ihre zweite Kombinationstherapie. In den anthropometrischen Messungen präsentierten sich die Kinder mit einem erhöhten TAR-z-score von mehr als 2,4 Standardabweichungen, dies erreichte jedoch keine statistische Signifikanz [87].

Für die hier vorliegende Studie wurde allein der TAR-z-score  $>2,4$  zur Einteilung als wahrscheinlich Lipoatrophie-positiv genutzt. Ähnlich der von Hartman et al. veröffentlichten Studie erreichte die Prävalenz der Lipoatrophie unserer Studie ca. 13,8% ( $\leftrightarrow$  12,5%). Im Gegensatz zum holländischen Patientenkollektiv hatte keines der Kinder der vorliegenden Studie die Pubertät erreicht und alle erhielten eine Erstlinien-Therapie. Die durchschnittliche Therapiedauer be-

trug 826 Tage, das Durchschnittsalter 3,9 Jahre. Bezieht man diese epidemiologischen Daten mit ein, erscheint die Prävalenz in dieser Studie im Vergleich zu der von Hartmann et al. hoch. Allerdings beruht die Einteilung in LD+ nur auf einem Parameter, welcher in der zugrunde liegenden Studie keine Signifikanz erreichte. Dies schwächt die Aussagekraft der Klassifizierung erheblich. Weiterhin müssen ethnische Unterschiede, und damit auch bedingt vergleichbare anthropometrische Messwerte berücksichtigt werden.

Ein Bias ist in dieser Untersuchung durch die fehlenden TAR-z.scores der unter Dreijährigen zu erwarten. Für diese Altersgruppe ließen sich keine Referenzwerte der suprailiakalen und subscapularen Hautfaltendicken sowie der des Bizeps und des Trizeps finden. Für Patienten ab dem vierten Lebensjahr dienten südafrikanische Daten als Vergleich. Da die Mehrzahl der Studienteilnehmer jedoch drei Jahre und älter war und ein höheres Lebensalter mit der damit verbundenen längeren Therapiedauer als maßgeblicher Risikofaktor gilt, ist nur mit einem geringen Einfluss zu rechnen.

Wichtig zu berücksichtigen in der Interpretation der Ergebnisse ist außerdem, dass die Einteilung in LA+ auch auf einer Unterernährung beruhen könnte. Die für unsere Studie rekrutierten Kinder lebten in armen Verhältnissen und viele besuchten die Klinik aufgrund einer Unterernährung. Da alimentäre Faktoren die Ergebnisse der Anthropometrie maßgeblich beeinflussen, wäre es sinnvoll gewesen, die Kalorienzufuhr der teilnehmenden Kinder zu dokumentieren.

Dieses Bias könnte wiederum auch die vergleichsweise hohe Prävalenz der Lipoatrophie in Bezug auf die junge Studienpopulation erklären. Neben Hartman et al. belegen auch andere Studien das Auftreten von Lipoatrophie vor allem bei älteren Kindern, welche die Pubertät schon erreicht haben [131-132].

### **5.2.1 Bewertung der Risikofaktoren**

Der genaue Pathomechanismus des Lipodystrophiesyndroms ist bis heute noch ungeklärt. Zu Beginn führte man das LDS allein auf die Gabe von Protease-Inhibitoren zurück, heute weiß man jedoch, dass auch Nukleosidale Reverse Transkriptase Inhibitoren an der Entstehung beteiligt sein können [66]. Protease-Inhibitoren werden stärker mit metabolischen Veränderungen, wie



Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und Insulinresistenz, in Verbindung gebracht, wohingegen die NRTIs stärkeren Einfluss auf den Verlust von subkutanem Fettgewebe zu haben scheinen [66]. Es sind auch Fälle von Lipodystrophie bei HIV-negativen Patienten bekannt, die eine Postexpositionsprophylaxe erhalten hatten [133].

Als möglicher pathogenetischer Faktor wird unter anderem eine Schädigung von Adipozyten durch eine gesteigerte Sekretion von proinflammatorischen Zytokinen, wie zum Beispiel TNF $\alpha$ , diskutiert [78]. Mehrere Studien konnten sowohl in vitro, als auch in vivo, erhöhte Level von Adipo- und proinflammatorischen Zytokinen im Zusammenhang mit NRTIs (vor allem Stavudin und Zidovudin), sowie PIs nachweisen [134-137]. Proinflammatorische Zytokine können wiederum zu einer vermehrten Produktion von Triglyzeriden und Cholesterin in Hepatozyten und zu einer Hemmung der Glukoseaufnahme in Adipozyten führen [138].

Daneben vermutet man in der mitochondrialen Toxizität, vor allem durch die NRTI's Stavudin, Azidothymidin und Didanosin, einen maßgeblichen pathogenetischen Faktor [139]. Die Apoptose, und somit ein irreversibler Verlust von Adipozyten, könnte durch eine schwerwiegende mitochondriale Dysfunktion verursacht werden [140]. Große Mengen von mitochondrialer DNA in peripheren Leukozyten bei Patienten unter antiretroviraler Behandlung könnten ein frühes Warnsignal für die LD-Entwicklung sein [141-142].

Weiterhin wurden Veränderungen in der Wachstumshormon-Ausschüttung beschrieben. Der pulsatile Rhythmus ist mit konstanter nächtlicher, aber insgesamt um ca. 50% reduzierter Sekretion gestört [143]. Betroffene Patienten zeigen erniedrigte Wachstumshormonspiegel nach Stimulation mit GHRH (Growth Hormone releasing Hormone) [144].

Der direkte Einfluss des HI-Virus auf die Lipodystrophie ist nicht abschließend geklärt. Mehrere Studien bestätigen eine erhöhte Expression von TNF- $\alpha$  und anderer proinflammatorischer Zytokine, wie zum Beispiel IL6, bei HIV-positiven Patienten unabhängig von einer antiretroviralen Therapie [145-146]. Somit ist

von synergistischen Effekten der ART mit dem direkten Einfluss des HI-Virus auszugehen.

Auch die Bedeutung von Lebensstil und Wirtsfaktoren ist nicht ausreichend untersucht. Genetische Faktoren könnten eine Rolle spielen. Eine Missense Mutation im Resistin Gen zeigte einen Zusammenhang mit dem Verlust von Fettgewebe an den Extremitäten, Hyperlipidämie und Insulinresistenz unter HAART [147].

Der Analyse von Risikofaktoren für die Entwicklung eines LDS kommt deswegen eine besondere Bedeutung zu und wurde hier anhand von linearen Regressionen und Kreuztabellen untersucht.

#### 5.2.1.1 Krankheitsstadium

Ein kleiner negativer Zusammenhang ohne Signifikanz ergab sich aus dem TAR-z-Score und dem CDC-, sowie WHO-Stadium (siehe Tab. 28 und Tab. 29). Dies würde bedeuten, dass ein niedrigeres Krankheitsstadium und somit eine anzunehmende gute Therapieadhärenz mit einem höheren Risiko für eine Lipoatrophie einhergehe. Hierfür spricht auch der Vergleich der Mittelwerte der zu den vier WHO Stadien zugeteilten TAR-z-Scores. Kinder mit einem dokumentierten WHO Stadium eins zeigten im Mittel einen TAR-z-Score von 2,31, welcher beinahe das Diagnosekriterium „wahrscheinlich Lipoatrophie positiv“ von 2,4 erreicht. Im Stadium 2, 3 und 4 beliefen sich die Mittelwerte auf -0,16, 1,68 und 0,25. Bei den Mittelwerten der WHR-z-Scores ergaben sich zwischen den WHO-Stadien keine wegweisenden Unterschiede. Die deskriptive Analyse der als wahrscheinlich Lipoatrophie-positiven Kinder unterstützt einerseits diese Vermutung: keiner der betroffenen Patienten weist anhand der immunologischen Parameter Zeichen einer Immunsuppression auf. Andererseits sind bei allen LA+ Patienten Krankheitsstadien von WHO Grad 3 und höher dokumentiert. Bei zwei Patienten ließ sich außerdem eine nachweisbare Viruslast als Zeichen für ein Therapieversagen dokumentieren. Dies würde eher für ein HIV-assoziiertes Wasting-Syndrom als eine Lipoatrophie sprechen.

#### 5.2.1.2 Laborparameter

Die Baseline-CD4 Zellzahl zeigte einen signifikanten, kleinen, negativen Zusammenhang mit dem WHR-z-Score. Patienten mit einer besseren immunologischen Ausgangssituation hätten somit ein niedrigeres Risiko für eine Lipohypertrophie. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Arpadi et al: eine hohe Viruslast und niedrige CD4-Zellzahl in der Baseline-Untersuchung zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung einer Lipodystrophie [148]. Für die Baseline-Viruslast und die aktuellen immunologischen Laborparameter zeigten sich hingegen keine statistischen Zusammenhänge.

#### 5.2.1.3 Therapiedauer

Der in vielen anderen Studien gefundene Risikofaktor Therapiedauer konnte mit den Daten der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Sowohl für eine Lipoatrophie als auch eine Lipohypertrophie gilt die Dauer der Therapie als wichtiger prädisponierender Faktor [67, 79, 81, 149-150]. Dass die Therapiedauer hier in keinen Zusammenhang mit einer Lipoatrophie oder Lipohypertrophie gesetzt werden konnte, mag zum einen an dem sehr jungen Studienkollektiv und der damit verbundenen kürzeren Therapiedauer liegen. Ein weiterer Einflussfaktor könnte auch hier wiederum das kleine Studienkollektiv sein.

#### 5.2.1.4 Antiretrovirale Medikamente

Die antiretroviralen Medikamente wurden neben der linearen Regressionsanalyse auch mittels Kreuztabellen hinsichtlich ihres Risikos für die Entwicklung einer Lipodystrophie untersucht.

Die HAART setzte sich bei allen Kindern aus einer Basis bestehend aus 2 NRTIs zusammen. Lamivudin erhielten alle therapierten Studienteilnehmer, so dass für dieses Medikament keine Kreuztabellen erstellt wurden. Als zweiten NRTI erhielten 61% der Kinder Azidothymidin, 35% Stavudin und 5% Abacavir. In 77% der Fälle wurden diese mit einem Proteaseinhibitor und in 23% der Fälle mit einem NNRTI kombiniert. Dies entspricht den damaligen südafrikanischen Therapieleitlinien (siehe Tab. 3).

Aufgrund der Komplexität der ART mit mindestens drei verschiedenen Medikamenten ist es insgesamt schwer, Nebenwirkungen einzelnen Medikamenten zuzuordnen. Die Analyse ergab trotzdem Hinweise, dass einige Medikamente ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Lipodystrophie bergen.

Die lineare Regression der Lopinavir/Ritonavir(LPV/r) Dosierung mit dem WHR-z-score ergab einen kleinen Zusammenhang. Die Dosierungen lagen allesamt im Bereich der empfohlenen Tagesdosis [151], Überdosierungen konnten nicht beobachtet werden. Den Zusammenhang einer Lipohypertrophie mit der Einnahme von Protease-Inhibitoren finden auch andere Untersuchungen [76, 81]. Die deskriptive Analyse mittels Kreuztabelle konnte dies nicht bestätigen: 2% der mit einem PI behandelten Kinder wurden als wahrscheinlich lipohypertroph eingeteilt, wohingegen 11% der Kinder ohne PI als Lipohypertrophie + eingestuft wurden. Nimmt man auch die als wahrscheinlich lipoatroph klassifizierten Studienteilnehmer in die Analyse hinzu, ergeben sich ebenfalls keine Unterschiede (28% mit und 28% ohne PI LD+). Dies könnte an der mit 3 Studienteilnehmern insgesamt sehr kleinen Gruppe von als Lipohypertrophie positiv eingestuften Patienten liegen.

Mehrere Studien konnten Zusammenhänge einer LPV/r basierten ART mit der Entwicklung einer Dyslipidämie zeigen [152-153]. Leider sind die metabolischen Laborergebnisse (Cholesterin, Triglyceride, Blutzucker) in der vorliegenden Arbeit nur sehr bruchstückhaft vorhanden, sodass hierzu keinerlei Aussagen getroffen werden können. Da LPV/r ein sehr häufig eingesetztes Medikament in der HAART ist - auch in dieser Studienpopulation erhielten es 62% der Kinder - wären weitere Studien zur Erforschung des LD-Syndroms unter LPV/r basierter ART sinnvoll.

Ein kleiner signifikanter und negativer Zusammenhang konnte für die Azidothymidin-Dosierung und den WHR-z-Score gezeigt werden. Für den TAR-z-Score ließen sich keine Zusammenhänge nachweisen. Dies entspricht nicht der in der Literatur zu findenden Einschätzung. Zum einen geht man von einem höheren Risiko der Entwicklung einer Lipodystrophie bei höheren Medikamentendosierungen aus, zum anderen wird vor allem die Lipoatrophie, nicht die

Lipohypertrophie, mit der Einnahme des Thymidin-Analogons in Verbindung gebracht [66]. In der deskriptiven Analyse mittels Kreuztabelle lässt sich kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Lipodystrophie und Lipoatrophie erkennen. Nur 19% der mit Azidothymidin behandelten Kinder wurden als Lipodystrophie positiv eingestuft, im Gegensatz hierzu stehen 36% der ohne Azidothymidin behandelten Studienteilnehmer. Auch für die Lipoatrophie separat betrachtet, zeigt sich zwischen 19% mit AZT und 27% ohne AZT ein deutlicher Unterschied, sodass aus den hier vorliegenden Ergebnissen eher von einer Risikoreduktion unter AZT-Therapie auszugehen ist.

Entgegen den Erwartungen konnten weitere signifikante Zusammenhänge der Medikamentendosierung und der Entwicklung einer Lipodystrophie mittels linearer Korrelationen nicht gefunden werden. Insbesondere für den NRTI Stavudin, welcher in der Literatur häufig mit einer Lipoatrophie in Verbindung gebracht wird, überraschte dies [150].

Auch in der Datenanalyse mittels Kreuztabelle konnten keine eindeutigen Hinweise für ein erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Lipodystrophie/Lipoatrophie unter einer Stavudin-Therapie gefunden werden. Zwar wurden 33%/28% der mit Stavudin behandelten Kinder als LD+/LA+ eingestuft, wohingegen nur 24%/20% ohne Stavudin als LD+/LD- eingestuft wurden, dieser Unterschied erreichte jedoch keine Signifikanz. Sieht man diese Prävalenz im Kontext der Gesamtprävalenz in diesem Studienkollektiv von 15,3%, kann ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer LD unter einer d4T-Therapie vermutet werden. Dies deckt sich auch mit den Ergebnissen der Literaturrecherche [107, 112].

Betrachtet man die Medikamentendosierungen von Stavudin in diesem Kollektiv, stellt man weiterhin fest, dass 37,5% der Kinder eine Dosis deutlich über der empfohlenen Tagesdosis von 2mg/kg KG, erhielten [151]. Jedoch nur einer dieser Patienten ließ sich anhand des TAR-z-Scores als wahrscheinlich LA+ kategorisieren. Der Patient erhielt eine Tagesdosis von 2,72mg Stavudin pro kg KG. Die übrigen Patienten mit dokumentierten Überdosierungen zeigten keine Auffälligkeiten im TAR-z-Score. Grund hierfür könnte die vergleichsweise kurze Therapiedauer der Patienten sein. Im Mittel erhielten die Studienteilnehmer d4T

seit 1,8 Jahren. Die unterschiedlichen Ergebnisse aus den linearen Korrelationen und den Kreuztabellen im Hinblick auf eine Stavudin-Therapie sprechen für ein Dosis-unabhängiges Risiko für die Entwicklung einer Lipodystrophie. Wieso manche Kinder unter der Standarddosierung ein LDS entwickeln, wohingegen andere mit einer Überdosierung klinisch unauffällig bleiben, ist unklar. Weitere Studien sind hier nötig, um gegebenenfalls auch andere prädisponierende Faktoren zu charakterisieren.

In den neuesten Leitlinien des südafrikanischen Gesundheitsministeriums ist Stavudin wegen des schlechten Nebenwirkungsprofils mittlerweile aus der Erstlinien-Therapie gestrichen worden [154].

Die insgesamt wenigen signifikanten Ergebnisse aus der Risikofaktorenanalyse lassen sich zum einen am Studiendesign erklären. Die Einteilung in LD+ erfolgte allein anhand eines Parameters. Ein weiterer Grund könnte die kleine und heterogene Studienpopulation von 72 Kindern sein. Aufgrund der teilweise fehlenden Daten sowie der unterschiedlichen Therapieregime beschränken sich einige Risikofaktorenanalysen auf noch niedrigere Fallzahlen. Aufgrund der Kombinationstherapien ist es insgesamt schwer, Nebenwirkungen einzelnen Medikamenten zuzuordnen.

### **5.2.2 Auswertung der Fragebögen**

Die Auswertung der Fragebögen zeigte, dass die Mehrzahl der Erziehungsberechtigten die anthropometrisch messbaren Veränderungen der Körperzusammensetzung nicht registrierten. Bedenkt man, dass aufgrund der fehlenden Falldefinition eine Lipodystrophie in den meisten Untersuchungen anhand subjektiver Einschätzungen der Patienten/Eltern und Ärzte erfolgt, ist zu vermuten, dass der Anthropometrie eine große Rolle in der Früherkennung dieses Syndroms zukommen wird.

Innes et al. konnten, unter anderem mit Verwendung der hier vorgestellten Daten, zeigen, dass sich anthropometrische Messungen zur Früherkennung eignen könnten [99].

### 5.3 HAART in Südafrika

In Deutschland wurde die HAART schon mit der Zulassung des ersten Proteaseinhibitors 1995 eingeführt, wohingegen in Ressourcen-knappen Ländern hierzu lange nicht die Möglichkeit bestand. Auf der einen Seite waren die Medikamente sehr teuer, auf der anderen Seite fehlte die notwendige Infrastruktur. Dazu zählen unter anderem ausreichend Polikliniken mit geschultem medizinischen Personal und Laboreinrichtungen zur immunologischen sowie virologischen Verlaufsbeobachtung. Im Jahr 2001 wurde der Zugang zur antiretroviralen Therapie von der UN als Menschenrecht anerkannt und 2002 veröffentlichten die Vereinten Nationen erstmals einen Handlungsplan [155]. Im August 2004 wurde das „Roll-out“ Programm, welches kostenlose ART bereitstellt, in Südafrika begonnen. Kriterien zur Aufnahme in das „Roll Out“ Programm bei Kindern waren, zum Zeitpunkt dieser Untersuchung, ein WHO-Stadium von 2 oder 3, wiederkehrende Hospitalisierungen aufgrund der HIV-Infektion, sowie CD4-Zellen von <20% bei Kindern jünger als 18 Monate und CD4-Zellen von <15% bei Kindern älter als 18 Monate. Darüber hinaus musste mindestens eine erwachsene Betreuungsperson vorhanden sein, um sich um die Medikamentenbeschaffung und -Einnahme zu kümmern [42].

Das südafrikanische Roll-Out Programm ist das Größte weltweit. Mitte 2011 wurden ca. 1,8 Mio. Patienten antiretroviral behandelt, hierunter ca. 140.000 Kinder [156].

Der Zugang zur antiretroviralen Therapie weist in Südafrika je nach Region deutliche Unterschiede auf. Wohingegen im Jahr 2007/2008 96,9% der neu infizierten Kinder im Westkap eine ART erhielten, gelang dies in „Free State“ (südafrikanische Provinz) bei nur 22,1% der neu Infizierten [157]. Landesweit erhielten im Jahr 2013 140.541 Kinder eine ART, dies entspricht circa 63% derer, die sich für eine Therapie qualifizieren würden [55].

Die Erstlinien-Therapie der infizierten Kinder beinhaltete zum Zeitpunkt der Datenerhebung dieser Untersuchung entweder Stavudin (d4T) oder Azidothymidin (AZT), beides ältere und preisgünstigere Medikamente, die eng mit der Entwicklung einer Lipoatrophie assoziiert sind. Als Zweitlinien-Therapie stand ein Re-

gime mit Didanosine (DDI) oder Abacavir (ABC) zur Verfügung [42]. Ein Wechsel auf ABC zeigte in Studien, dass es sich auf eine Lipoatrophie günstig auswirken kann [150, 158]. Auch unter Tenofovir und Atazanavir konnten positive Effekte bezüglich einer Lipodystrophie gezeigt werden [158].

Im Jahr 2013 veröffentlichte das südafrikanische Gesundheitsministerium neue Therapierichtlinien. Hierin wurden den Erkenntnissen der Nebenwirkungsprofile der antiretroviralen Medikamente Rechnung getragen: Stavudin ist weder in der Erst-, noch Zweit- oder Drittlinientherapie enthalten und soll nur in Sonderfällen eingesetzt werden. Patienten mit einer Stavudintherapie sollten, sofern anhand der Viruslast möglich, auf eine Therapie mit ABC umgestellt werden. Für Didanosin wird ebenfalls keine Therapieempfehlung mehr ausgesprochen. Alle noch hiermit behandelten Kinder sollten, auch unabhängig von der Viruslast, umgestellt werden. Die Erstlinientherapie setzt sich anhand dieser Leitlinie, je nach Patientenalter, aus ABC + 3TC + LPV/r oder ABC + 3TC + EFV zusammen. Tenofovir und Atazanavir stehen routinemäßig nicht zur Verfügung. Der Beginn einer Zweitlinientherapie obliegt einem pädiatrischen HIV-Spezialisten, die Drittlinientherapie wird zentral über das Gesundheitsministerium gesteuert [159].

Weiterhin Bestandteil der 2013 veröffentlichten überarbeiteten Behandlungsrichtlinien sind neue Therapieindikationen. Hier qualifizieren sich alle Kinder unter 5 Jahren für eine ART. Kinder zwischen 5 und 15 Jahren werden ab einem WHO Stadium 3, sowie bei CD4-Zellzahlen von  $<350/\mu\text{l}$  einer Therapie zugeführt [159]. Dies beruht unter anderem auf den Ergebnissen der CHER-Studie, welche eine 76%ige Senkung der Mortalität in der Frühphase der Erkrankung und eine 75%ige Senkung der HIV-Progressionsrate bei Therapiebeginn innerhalb der ersten zwölf Lebenswochen nachwies [160].

Auch europäische und US-amerikanische Studien bestätigen den Nutzen einer frühen antiretroviralen Therapie [161-163]. Trotzdem gibt es auch Bedenken diese neueren Prinzipien betreffend. Zurzeit existieren nur begrenzte Informationen über angemessene Dosierungen von antiretroviralen Medikamenten im Alter von drei bis sechs Monaten. Aufgrund der reifenden Organfunktionen von



Leber und Niere im Neugeborenen- und Säuglingsalter kommt es zu Veränderungen im Medikamentenmetabolismus, die einer ständigen Kontrolle bedürfen. Neben der Angst vor zu geringen Plasmaspiegeln und einer sich daraus entwickelnden Medikamentenresistenz besteht auch die Sorge vor zu hohen Plasmaspiegeln mit daraus resultierenden toxischen Effekten. Gerade in der Therapie von asymptomatischen Kindern muss eine gewissenhafte Schaden-Nutzen-Abwägung erfolgen.

Weiterer Bestandteil der CHER-Studie war deswegen, eine Unterbrechung der früh begonnenen Therapie zu untersuchen. Das Prinzip des hier angewandten Konzepts sah eine Therapie im ersten bzw. in den ersten zwei Lebensjahren vor. Nach diesem definierten Zeitraum wurde die HAART unterbrochen und erst wieder eingeleitet, wenn klinische und immunologische Kriterien erfüllt worden waren. Daneben gab es eine Gruppe von Säuglingen, denen lediglich bei Erreichen der Therapieindikationen eine antiretrovirale Therapie verabreicht wurde.

Die kumulative Therapiedauer der Studienteilnehmer zeigte sich in der frühen Therapiegruppe über 2 Jahre am geringsten, gefolgt von der zunächst einjährigen Therapiedauer. Die Kinder mit einem Therapiebeginn bei Erreichen der klinischen oder immunologischen Kriterien erhielten insgesamt am längsten eine HAART. Auch nach der geplanten Therapieunterbrechung kam es nicht zu einem schnellen Voranschreiten der Krankheit. Nur wenige registrierte Medikamenten-assoziierte Nebenwirkungen sprechen für ein sicheres Erst-Linien-Regime [160, 164].

Durch eine frühe antiretrovirale Therapie kann man so einerseits die Mortalität in dem kritischen ersten Jahr senken, durch die geplante Therapieunterbrechung erhofft man sich andererseits, Nebenwirkungen und Langzeit-Toxizitäten zu meiden. Welche initiale Therapiedauer tatsächlich die besten Ergebnisse bringt, bleibt unklar und muss weiter untersucht werden.

Neben den pädiatrischen Studien zur geplanten Therapieunterbrechung nach frühem Therapiebeginn untersuchen dies auch diverse Studien bei erwachsenen HIV-positiven Patienten.

Die SPARTAC Gruppe konnte einen Nutzen bezüglich der CD4-Zellzahlen und der Viruslast bei einer frühen Therapie nach Serokonversion zeigen [165]. Im Gegensatz hierzu zeigt die SMART Studie, welche eine anhand der CD4-Zellzahl gesteuerten HAART-Unterbrechung bei chronisch infizierten Patienten untersuchte eine höhere Mortalität und Morbidität bei Therapiepausen, ohne zusätzlichen Nutzen bezüglich auftretender Nebenwirkungen [166].

Man geht davon aus, dass eine bereits während der Primärinfektion begonnene antiretrovirale Therapie das Virusreservoir reduzieren, vor einer chronischen Immunaktivierung schützen und die virale Vielfalt limitieren könnte [167].

Nachteile einer früh begonnenen Therapie befürchtet man bezüglich der Langzeitnebenwirkungen, der Entstehung von resistenten Virusmutanten und den höheren Kosten. Eine höhere Rate an Medikamentenresistenzen konnte in der CHER-Studie bei PI-basiertem Therapieregime nicht gezeigt werden. Ebenso erwies sich die früh begonnene im Vergleich zur später initiierten Therapie als kosteneffizienter [164].

Seit Beginn des Roll-Out Programmes in Südafrika konnte eine immer größer werdende Zahl an HIV-positiven Menschen mit einer ART behandelt werden und die HIV-assoziierte Morbidität und Mortalität erheblich gesenkt werden. Dennoch fehlt einer großen Menge an Therapiebedürftigen– und hier vor allem Kindern- der Zugang zu einer HAART [156].

## 6 Zusammenfassung

---

Knapp über 6 Mio. HIV-Infizierte leben in Südafrika, darunter ca. 410.000 Kinder unter 15 Jahren. Somit ist es das am meisten von HIV betroffene Land weltweit. Seit 2004 haben die Infizierten, initiiert durch das staatliche Roll-Out Programm, kostenfrei Zugang zur HAART. Aufgrund der begrenzten Ressourcen sind die Therapieschemata und das Patientenmonitoring eingeschränkt.

Im pädiatrischen Patientenkollektiv beinhaltete die Erstlinien-Therapie zum Zeitpunkt dieser Untersuchung Stavudin und Azidothymidin - beides ältere Medikamente, die eng mit der Entwicklung eines Lipodystrophie-Syndroms verknüpft werden. Das Lipodystrophie-Syndrom fasst verschiedene Fettumverteilungsstörungen (die Lipoatrophie und Lipohypertrophie) sowie Fettstoffwechselstörungen zusammen. Neben erheblichen Auswirkungen auf die Compliance der Patienten fürchtet man frühzeitig kardiovaskuläre Komplikationen. Die geschätzte Prävalenz dieses Syndroms bei HIV-positiven Kindern beträgt circa 30% und erlangt so besondere Relevanz.

Aufgrund der mangelnden Reversibilität der Fettumverteilung ist eine frühzeitige Diagnose, gefolgt von einer therapeutischen Maßnahme entscheidend. Die Diagnose des Lipodystrophie-Syndroms erfolgt in der Regel durch einen pädiatrischen HIV-Spezialisten; an apparativen Untersuchungsmethoden stehen DEXA-Scans und Einzelschicht-CT-Aufnahmen zur Verfügung. In Südafrika können diese Untersuchungen, außerhalb von Forschungseinrichtungen, aufgrund der begrenzten finanziellen Mittel nicht durchgeführt werden und auch die Anzahl der pädiatrischen HIV-Spezialisten ist begrenzt. Daher ist es von großer Bedeutung, ein einfaches Screening-Werkzeug zu entwickeln, um das Lipodystrophie-Syndrom auch in Ressourcen-armen Gebieten frühzeitig diagnostizieren zu können.

In der vorliegenden Arbeit wurde, gerade im Hinblick auf die Entwicklung eines einfachen Lipodystrophie-Syndrom-Screening-Werkzeuges, die Vergleichbarkeit anthropometrischer Messungen bestimmt. Daneben wurden Risikofaktorenanalysen durchgeführt.

Insgesamt erfolgten hierzu an 72 HIV-positiven Kindern ausführliche anthropometrische Messungen. Die Messungen wurden jeweils von einer professionellen Ernährungsberaterin und einer eigens eingearbeiteten Medizinstudentin erfasst. Die Vergleichbarkeit wurde anhand eines gepaarten t-Testes und Intraklassenkorrelationen ermittelt. Zusätzlich erfolgte eine Datenerhebung aus den vorliegenden Patientenakten.

Die als Screening-Methode favorisierten Hautfaltendicken-Messungen zur Ermittlung des subkutanen Fettgewebes, zeigten im t-Test, bis auf die Bestimmung der Hautfaltendicke des Abdomens und Oberschenkels, signifikante Unterschiede. Die Intraklassenkorrelation konnte jedoch für alle Messwerte eine gute bis sehr gute Übereinstimmung finden. Unter Verwendung der hier vorgestellten Daten konnten wir in einer Folgestudie zeigen, dass sich die Hautfaltendicke-Messung im Bereich des Bizeps trotzdem zur frühzeitigen Detektion einer Lipodystrophie eignen könnte, da der Einfluss der hier aufgezeigten Unterschiede nur gering ist [99]. Dieses Erkenntnis hat große Relevanz und lässt hoffen, dass in Zukunft auch bei Patienten in ländlichen Gebieten Südafrikas die Diagnose eines Lipodystrophie-Syndroms frühzeitig gestellt und mit einem Medikamentenwechsel reagiert werden kann.

Anhand der z-Scores der Taillen-zu-Hüft (WHR) Verhältnisse und der Brust-zu-Arm (TAR) Verhältnisse erfolgte die Einteilung der Studienteilnehmer in Lipodystrophie-positiv und Lipodystrophie-negativ. Kleine negative Zusammenhänge ergaben sich zwischen dem Krankheitsstadium sowie der Baseline CD4-Zellzahl und den Merkmalen einer Lipodystrophie. Ähnliche Ergebnisse sind auch in anderen Studien zu finden. Man geht davon aus, dass ein niedrigeres Krankheitsstadium mit einer besseren Compliance und somit mit einem höheren Risiko zur Entwicklung eines Lipodystrophie-Syndroms verbunden ist. Weiterhin scheint sich eine bessere immunologische Ausgangssituation protektiv auf die Entwicklung eines Lipodystrophie-Syndroms auszuwirken. Eine weitere Korrelation ergab sich außerdem zwischen der LPV/r Dosierung und dem WHR-z-Score, welches den bereits bekannten Zusammenhang zwischen der Einnahme von Proteaseinhibitoren mit der Entwicklung einer Lipohypertrophie stützt. Anhand von Kreuztabellen konnte weder für Stavudin, noch für

Azidothymidin ein eindeutiger Hinweis für ein erhöhtes Risiko in der Entwicklung eines Lipodystrophie-Syndroms gefunden werden.

Die Kriterien zur Einteilung in Lipodystrophie-positiv und Lipodystrophie-negativ wurden aus zwei unabhängigen Studien übernommen und erlauben für sich genommen nicht die Diagnose einer Lipodystrophie. Die anhand dieser Einteilung vorgenommene Risikofaktorenanalyse ist deswegen nur bedingt aussagefähig, hinzu kommen die geringe Fallzahl und die heterogene Patientengruppe dieser Studie. Aufgrund der Kombinationstherapie aus mindestens drei antiretroviralen Medikamenten erschwert auch dies die Charakterisierung der Risikofaktoren für die Entwicklung eines Lipodystrophie-Syndroms. Diese ist jedoch, neben der frühen Diagnose, entscheidend um präventive Maßnahmen ergreifen zu können.

Trotz der vorhandenen Limitationen dieser Studie konnten Risikofaktoren identifiziert werden, welche sich auch in der Literaturrecherche bestätigen ließen. Aufgrund verschiedener Berichte über ein ungünstiges Nebenwirkungsprofil, mit unter anderem hohem Risiko für die Entwicklung eines Lipodystrophie-Syndroms, wurde das Medikament Stavudin aus den südafrikanischen Therapieleitlinien herausgenommen. Weiterhin konnte eine ausreichende Verlässlichkeit der anthropometrischen Messungen gezeigt werden, welche entscheidend für die Entwicklung eines einfachen LDS-Screening-Werkzeugs ist. Diese Daten wurden 2013 im „Pediatric Infectious Disease Journal“ veröffentlicht.

Für die Zukunft wären größere Studien mit besseren diagnostischen Möglichkeiten wünschenswert, um das Lipodystrophie-Syndrom bestmöglich zu charakterisieren und Risikofaktoren zu benennen. Gerade für das pädiatrische Patientenkollektiv scheint es besonders im Hinblick auf die lebenslange Therapiedauer wichtig Medikamentennebenwirkungen frühzeitig zu erkennen, zu reduzieren und Alternativmedikamente bereitzustellen. Für ressourcenarme Länder ist dies eine besondere Herausforderung. Hier stehen nur begrenzt Ausweichmedikamente zur Verfügung.

## 7 Literaturverzeichnis

---

1. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. Molecular Mechanisms of HIV Entry In: Rossmann MG, Rao VB, eds. *Viral Molecular Machines, Advances in Experimental Medicine and Biology*: Springer US; 2012:223-42.
2. Spira S, Wainberg MA, Loemba H, et al. Impact of clade diversity on HIV-1 virulence, antiretroviral drug sensitivity and drug resistance. *J Antimicrob Chemother* 2003;51: 229-40.
3. Pang S, Shlesinger Y, Daar ES, et al. Rapid generation of sequence variation during primary HIV-1 infection. *AIDS* 1992;6: 453-60.
4. UNAIDS. *Aids Data 2016*. 2016:1-84. Accessed at 07.23.2017, Available at [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/2016-AIDS-data\\_en.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/2016-AIDS-data_en.pdf)
5. Robert-Koch-Institut. Schätzung der Zahl der HIV-Neuinfektionen und der Gesamtzahl von Menschen mit HIV in Deutschland. Stand Ende 2015. *Epidemiologisches Bulletin* 2016;497-512.
6. UNAIDS, *AIDS epidemic update*. 2009. (Available at [http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700\\_Epi\\_Update\\_2009\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf). Accessed 5.8, 2013)
7. Cohen MS. HIV and sexually transmitted diseases: lethal synergy. *Top HIV Med* 2004;12: 104-7.
8. Schacker T, Collier AC, Hughes J, et al. Clinical and epidemiologic features of primary HIV infection. *Ann Intern Med* 1996;125: 257-64.
9. Daar ES, Pilcher CD, Hecht FM. Clinical presentation and diagnosis of primary HIV-1 infection. *Curr Opin HIV AIDS* 2008;3: 10-5.
10. Fideli US, Allen SA, Musonda R, et al. Virologic and immunologic determinants of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Africa. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2001;17: 901-10.
11. Wawer MJ, Gray RH, Sewankambo NK, et al. Rates of HIV-1 transmission per coital act, by stage of HIV-1 infection, in Rakai, Uganda. *J Infect Dis* 2005;191: 1403-9.
12. Levy JA. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS* 2009;23: 147-60.
13. McMichael AJ, Borrow P, Tomaras GD, et al. The immune response during acute HIV-1 infection: clues for vaccine development. *Nat Rev Immunol* 2010;10: 11-23.
14. Munoz A, Wang M-C, Bass S, et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS)-free time after Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) seroconversion in homosexual men. *Am J Epidemiol* 1989;130: 530-9.
15. Gupta V, Gupta S. Laboratory markers associated with progression of HIV infection. *Indian J Med Microbiol* 2004;22: 7-15.
16. Kassutto S, Rosenberg ES. Primary HIV type 1 infection. *Clin Infect Dis* 2004;38: 1447-53.
17. Centers for Disease Control and Prevention. *AIDS-Defining Conditions*. *MMWR Recomm Rep*, 2008, 57 (RR10);9. Accessed at 18.05.2013, Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a2.htm>

18. Lal RB, Chakrabarti S, Yang C. Impact of genetic diversity of HIV-1 on diagnosis, antiretroviral therapy & vaccine development. *Indian J Med Res* 2005;121: 287-314.
19. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res* 2010;85: 1-18.
20. CDC-Department of Health and Human Services, HIV Mortality. 2010. (Available at <http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/mortality/>. Accessed 16.11.2010,
21. Hariri S, McKenna MT. Epidemiology of Human Immunodeficiency Virus in the United States. *Clin Microbiol Rev* 2007;20: 478-88.
22. Clercq ED. Emerging antiviral drugs. *Expert Opin Emerg Drugs* 2008;13: 393-416.
23. Clercq ED. The history of antiretrovirals: key discoveries over the past 25 years. *Rev Med Virol* 2009;19: 287-99.
24. Pauwels R. Aspects of successful drug discovery and development. *Antiviral Res* 2006;71: 77-89.
25. Matthews T, Salgo M, Greenberg M, et al. Enfuvirtide: the first therapy to inhibit the entry of HIV-1 into host CD4 lymphocytes. *Nat Rev Drug Discov* 2004;3: 215-25.
26. Cahn P, Sued O. Raltegravir: a new antiretroviral class for salvage therapy. *Lancet* 2007;369: 1235-6.
27. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2016. Accessed at 30.03.2016, Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
28. The Insight Start Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med* 2015;373: 795-807.
29. Kourtis AP, Ibegbu C, Nahmias AJ, et al. Early Progression of Disease in HIV-Infected Infants with Thymus Dysfunction. *N Engl J Med* 1996;335: 1431-6.
30. Prado JG, Prendergast A, Thobakgale C, et al. Replicative capacity of human immunodeficiency virus type 1 transmitted from mother to child is associated with pediatric disease progression rate. *J Virol* 2010;84: 492-502.
31. Huang S, Dunkley-Thompson J, Tang Y, et al. Deficiency of HIV-Gag-Specific T Cells in Early Childhood Correlates with Poor Viral Containment. *J Immunol* 2008;181: 8103-11.
32. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1997;336: 1337-42.
33. Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 1996;97: 710-6.
34. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. 2012. Accessed at 29.03.2012, Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf>

35. Centers for Disease Control and Prevention. Revised Surveillance Case Definitions for HIV Infection Among Adults, Adolescents, and Children Aged <18 Months and for HIV Infection and AIDS Among Children Aged 18 Months to <13 Years. MMWR Recomm Rep 2008, 43 (RR-12):1-8. Accessed at 12.04.2009, Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5710a1.htm>
36. Finnegan J, Nobel K-A, Lodha R. Evidence behind the WHO Guidelines: Hospital Care for Children: What is the Role of HIV Antigen Testing in Infants <12-months Old? J Trop Pediatr 2009;55: 216-8.
37. Sherman GG, Stevens G, Stevens WS. Affordable diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants by p24 antigen detection. Pediatr Infect Dis J 2004;23: 173-6.
38. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. MMWR 47 (RR-4), 1998. Accessed at 12.04.2012, Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00053104.htm#00003064.htm>
39. Wahn V, Feiterna-Sperling C, Niehues T, et al. In: Lentze MJ, Schulte FJ, Schaub J, Spranger J, eds. Pädiatrie: Springer Berlin Heidelberg; 2007:645-50.
40. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2011:1-268. Accessed at 10.6.2012, Available at <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>
41. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). - Ständige Kommission Leitlinien AWMF - Regelwerk „Leitlinien“. Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei Kindern und Jugendlichen, 2011, Version 3 2013:1-34. Accessed at 23.07.2017, Available at <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/048-011.html>
42. National Department of Health, Republic of South Africa. National Antiretroviral Treatment Guideline. 2004. Accessed at 28.06.2012, Available at <http://www.kznhealth.gov.za/arv/arv5.pdf>
43. Jordan MR. Assessments of HIV drug resistance mutations in resource-limited settings. Clin Infect Dis 2011;52: 1058-60.
44. Buchacz K, Cervia JS, Lindsey JC, et al. Impact of Protease Inhibitor-Containing Combination Antiretroviral Therapies on Height and Weight Growth in HIV-Infected Children. Pediatrics 2001;108: e72.
45. Abrams EJ, Kuhn L. Should treatment be started among all HIV-infected children and then stopped? Lancet 2003;362: 1595-6.
46. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, et al. Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. AIDS 2004;18: 237-45.
47. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. Lancet 2003;362: 1605-11.
48. Viani Rolando M, Araneta Maria RG, Deville Jaime G, et al. Decrease in Hospitalization and Mortality Rates among Children with Perinatally Acquired HIV Type 1 Infection Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy. Clin Infect Dis 2004;39: 725-31.



49. Judd A, Doerholt K, Tookey Pat A, et al. Morbidity, Mortality, and Response to Treatment by Children in the United Kingdom and Ireland with Perinatally Acquired HIV Infection during 1996–2006: Planning for Teenage and Adult Care. *Clin Infect Dis* 2007;45: 918-24.
50. Hecht FM, Grant RM. Resistance testing in drug-naive HIV-infected patients: is it time? *Clin Infect Dis* 2005;41: 1324-5.
51. Niehues T, Baumann U, Buchholz B, et al. Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV infizierten Kindern. *Monatsschr Kinderheilkd* 2006;154: 565-77.
52. Karchava M, Pulver W, Smith L, et al. Prevalence of drug-resistance mutations and non-subtype B strains among HIV-infected infants from New York State. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42: 614-9.
53. Bertagnolio S, Penazzato M, Jordan MR, et al. World Health Organization Generic Protocol to Assess Drug-Resistant HIV Among Children <18 Months of Age and Newly Diagnosed With HIV in Resource-Limited Countries. *Clin Infect Dis* 2012;54: 254-60.
54. Persaud D, Palumbo P, Ziemniak C, et al. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected infants born in the United States. *J Infect Dis* 2007;195: 1402-10.
55. UNAIDS. UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2013. Accessed at 6.6.2014, Available at [http://www.unaids.org/sites/default/files/media\\_asset/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en\\_1.pdf](http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_Global_Report_2013_en_1.pdf)
56. Negredo E, Ribalta J, Paredes R, et al. Reversal of atherogenic lipoprotein profile in HIV-1 infected patients with lipodystrophy after replacing protease inhibitors by nevirapine. *AIDS* 2002;16: 1383-9.
57. The European Collaborative Study. Fluctuations in Symptoms in Human Immunodeficiency Virus-Infected Children: The First 10 Years of Life. *Pediatrics* 2001;108: 116-22.
58. Leshe EP, Gey DC. Managing issues related to antiretroviral therapy. *Am Fam Physician* 2003;68: 675-86.
59. Lemberg DA, Palasanthiran P, Goode M, et al. Tolerabilities of antiretrovirals in paediatric HIV infection. *Drug Saf* 2002;25: 973-91.
60. Fagot J-P, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck J-N, et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001;15: 1843-8.
61. Van Dyke Russell B, Wang L, Williams Paige L. Toxicities Associated with Dual Nucleoside Reverse-Transcriptase Inhibitor Regimens in HIV-Infected Children. *J Infect Dis* 2008;198: 1599-608.
62. van Rossum AMC, Dieleman JP, Fraaij PLA, et al. Indinavir-associated asymptomatic nephrolithiasis and renal cortex atrophy in two HIV-1 infected children. *AIDS* 2001;15: 1745-7.
63. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998;12: F51-F8.
64. Wurtz R. Abnormal fat distribution and use of protease inhibitors. *Lancet* 1998;351: 1735-6.

65. Carr A. An objective case definition of lipodystrophy in HIV-infected adults: a case-control study. *Lancet* 2003;361: 726-35.
66. Baril JG, Junod P, Leblanc R, et al. HIV-associated lipodystrophy syndrome: A review of clinical aspects. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16: 233-43.
67. Aupibul L, Puthanakit T, Lee B, et al. Lipodystrophy and metabolic changes in HIV-infected children on non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Antivir Ther* 2007;12: 1247-54.
68. Innes S, Levin L, Cotton M. Lipodystrophy Syndrome in Hiv-Infected Children on Haart. *South Afr J HIV Med* 2009;10: 76-80.
69. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC case surveillance definition for acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR Recomm Rep*, 1987 14.08., 36:1-15. Accessed at 12.04.2012, Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/other/mmsu3601.pdf>
70. Centers for Disease Control and Prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *MMWR Recomm Rep*, 1992, 41 (RR17). Accessed at 12.04.2012, Available at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00018871.htm>
71. Kramer AS, Lazzarotto AR, Sprinz E, et al. Metabolic abnormalities, antiretroviral therapy and cardiovascular disease in elderly patients with HIV. *Arq Bras Cardiol* 2009;93: 561-8.
72. Barbaro G. Reviewing the cardiovascular complications of HIV infection after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord* 2005;5: 337-43.
73. Kamin DS, Grinspoon SK. Cardiovascular disease in HIV-positive patients. *AIDS* 2005;19: 641-52.
74. Behrens G, Dejam A, Schmidt H, et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors. *AIDS* 1999;13: F63-F70.
75. Zannou DM, Denoeud L, Lacombe K, et al. Incidence of lipodystrophy and metabolic disorders in patients starting non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in Benin. *Antivir Ther* 2009;14: 371-80.
76. Taylor P, Worrell C, Steinberg SM, et al. Natural History of Lipid Abnormalities and Fat Redistribution Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Children Receiving Long-Term, Protease Inhibitor-Containing, Highly Active Antiretroviral Therapy Regimens. *Pediatrics* 2004;114: e235-42.
77. Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, et al. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc* 2015;18: 19033.
78. Ledru E, Christeff N, Patey O, et al. Alteration of tumor necrosis factor-alpha T-cell homeostasis following potent antiretroviral therapy: contribution to the development of human immunodeficiency virus-associated lipodystrophy syndrome. *Blood* 2000;95: 3191-8.
79. Lichtenstein KA, Ward DJ, Moorman AC, et al. Clinical assessment of HIV-associated lipodystrophy in an ambulatory population. *AIDS* 2001;15: 1389-98.

80. Bedimo RJ. Body-fat abnormalities in patients with HIV: progress and challenges. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic Ill)* 2008;7: 292-305.
81. Lichtenstein KA. Redefining Lipodystrophy Syndrome: Risks and Impact on Clinical Decision Making. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39: 395-400.
82. Desai N, Mullen P, Mathur M. Lipodystrophy in pediatric HIV. *Indian J Pediatr* 2008;75: 351-4.
83. Hulgán T, Tebas P, Canter JA, et al. Hemochromatosis Gene Polymorphisms, Mitochondrial Haplogroups, and Peripheral Lipoatrophy during Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis* 2008;197: 858-66.
84. Zanone Poma B, Riva A, Nasi M, et al. Genetic polymorphisms differently influencing the emergence of atrophy and fat accumulation in HIV-related lipodystrophy. *AIDS* 2008;22: 1769-78.
85. Carr A, Law M, H. I. V. Lipodystrophy Case Definition Study Group. An objective lipodystrophy severity grading scale derived from the lipodystrophy case definition score. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33: 571-6.
86. Parakh A, Dubey AP, Kumar A, et al. Lipodystrophy and metabolic complications of highly active antiretroviral therapy. *Indian J Pediatr* 2009;76: 1017-21.
87. Hartman K, Verweel G, de Groot R, et al. Detection of lipoatrophy in human immunodeficiency virus-1-infected children treated with highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25: 427-31.
88. Guaraldi G, Orlando G, Squillace N, et al. Multidisciplinary approach to the treatment of metabolic and morphologic alterations of HIV-related lipodystrophy. *HIV Clin Trials* 2006;7: 97-106.
89. Fisac C, Fumero E, Crespo M, et al. Metabolic benefits 24 months after replacing a protease inhibitor with abacavir, efavirenz or nevirapine. *AIDS* 2005;19: 917-25.
90. Walli RK, Michl GM, Bogner JR, et al. Improvement of HAART-associated insulin resistance and dyslipidemia after replacement of protease inhibitors with abacavir. *Eur J Med Res* 2001;6: 413-21.
91. Carr A, Hudson J, Chuah J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *AIDS* 2001;15: 1811-22.
92. Caso G, Mileva I, McNurlan MA, et al. Effect of ritonavir and atazanavir on human subcutaneous preadipocyte proliferation and differentiation. *Antiviral Res* 2010;86: 137-43.
93. Haerter G, Manfras BJ, Mueller M, et al. Regression of lipodystrophy in HIV-infected patients under therapy with the new protease inhibitor atazanavir. *AIDS* 2004;18: 952-5.
94. Onesti MG, Fioramonti P, Carella S, et al. Nd:YAG Laser-Assisted Liposuction for an HIV patient. *Aesthetic Plast Surg* 2010;
95. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al. Management of Metabolic Complications Associated With Antiretroviral Therapy for HIV-1 Infection: Recommendations of an International AIDS Society-USA Panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31: 257-75.

96. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22: 77-84.
97. van Wijk JP, de Koning EJ, Cabezas MC, et al. Comparison of rosiglitazone and metformin for treating HIV lipodystrophy: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005;143: 337-46.
98. Bedimo R. Growth hormone and tesamorelin in the management of HIV-associated lipodystrophy. *HIV AIDS (Auckl)* 2011;3: 69-79.
99. Innes S, Schulte-Kemna E, Cotton MF, et al. Biceps skin-fold thickness may detect and predict early lipoatrophy in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32: e254-62.
100. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006:1-312. Accessed at 20.05.2014, Available at [http://www.who.int/childgrowth/standards/technical\\_report/en/](http://www.who.int/childgrowth/standards/technical_report/en/)
101. Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, Kunze D, et al. Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd* 2001;149: 807-18.
102. Child and Adolescent Committee of the SA HIV Clinicians Society, Department of Health. Antiretroviral drug dosing chart for children 2013. Accessed at 20.05.2014, Available at <http://www.sahivsoc.org/upload/documents/ARV%20dosing%20chart%20for%20children%202013.pdf>
103. C.P. Speer MG. Pädiatrie. Heidelberg: Springer Medizin; 2009.
104. UNAIDS. WHO Working Group on Global HIV/AIDS and STI, Epidemiological Fact Sheet on HIV and AIDS Core data on epidemiology and response South Africa. 2008. (Available at [http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008\\_ZA.pdf](http://apps.who.int/globalatlas/predefinedReports/EFS2008/full/EFS2008_ZA.pdf). Accessed 8.8, 2013)
105. Meyers T, Moultrie H, Naidoo K, et al. Challenges to pediatric HIV care and treatment in South Africa. *J Infect Dis* 2007;196 Suppl 3: S474-81.
106. Glass TR, Battegay M, Cavassini M, et al. Longitudinal Analysis of Patterns and Predictors of Changes in Self-Reported Adherence to Antiretroviral Therapy: Swiss HIV Cohort Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;
107. Amaya RA, Kozinetz CA, McMeans A, et al. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21: 405-10.
108. Ene L, Goetghebuer T, Hainaut M, et al. Prevalence of lipodystrophy in HIV-infected children: a cross-sectional study. *Eur J Pediatr* 2007;166: 13-21.
109. Rosso R, Parodi A, d'Annunzio G, et al. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *Eur J Endocrinol* 2007;157: 655-9.
110. Verkauskiene R, Dollfus C, Levine M, et al. Serum Adiponectin and Leptin Concentrations in HIV-Infected Children with Fat Redistribution Syndrome. *Pediatr Res* 2006;60: 225-30.

111. Lee B, Aurpibul L, Sirisanthana V, et al. Low prevalence of insulin resistance among HIV-infected children receiving nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based highly active antiretroviral therapy in Thailand. *HIV Med* 2009;10: 72-8.
112. Beregszaszi M, Dollfus C, Levine M, et al. Longitudinal Evaluation and Risk Factors of Lipodystrophy and Associated Metabolic Changes in HIV-Infected Children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;40: 161-8.
113. Dzwonek AB, Lawson MS, Cole TJ, et al. Body Fat Changes and Lipodystrophy in HIV-infected Children: Impact of Highly Active Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43: 121-3.
114. European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS* 2004;18: 1443-51.
115. Carr A, Samaras K, Thorisdottir A, et al. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet* 1999;353: 2093-9.
116. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between Multiple Cardiovascular Risk Factors and Atherosclerosis in Children and Young Adults. *N Engl J Med* 1998;338: 1650-6.
117. Alam N, Cortina-Borja M, Goetghebuer T, et al. Body fat abnormality in HIV-infected children and adolescents living in Europe: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59: 314-24.
118. Innes S, Cotton MF, Haubrich R, et al. High prevalence of lipodystrophy in pre-pubertal South African children on antiretroviral therapy: a cross-sectional study. *BMC Pediatr* 2012;12: 183.
119. Martínez E, García-Viejo Miguel A, Blanco José L, et al. Impact of Switching from Human Immunodeficiency Virus Type 1 Protease Inhibitors to Efavirenz in Successfully Treated Adults with Lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000;31: 1266-73.
120. Aurpibul L, Puthanakit T, Taejaroenkul S, et al. Recovery from lipodystrophy in HIV-infected children after substitution of stavudine with zidovudine in a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31: 384-8.
121. Saag M TP, Gripshover B, Osmond D, Bacchetti P, Grunfeld C. Body Composition in HIV+ men with and without Peripheral Lipodystrophy is Different than Controls. In: 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2003, 10-14.02, Boston, abstract no. 733.
122. Mutimura E, Stewart A, Crowther NJ, et al. The effects of exercise training on quality of life in HAART-treated HIV-positive Rwandan subjects with body fat redistribution. *Qual Life Res* 2008;17: 377-85.
123. Mutimura E, Crowther NJ, Cade TW, et al. Exercise training reduces central adiposity and improves metabolic indices in HAART-treated HIV-positive subjects in Rwanda: a randomized controlled trial. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2008;24: 15-23.
124. Munro A, Joffe A, Ward JS, et al. An analysis of the errors in certain anthropometric measurements. *Int Z Angew Physiol* 1966;23: 93-106.
125. Pollock ML, Jackson AS. Research progress in validation of clinical methods of assessing body composition. *Med Sci Sports Exerc* 1984;16: 606-15.

126. Burkinshaw L, Jones PR, Krupowicz DW. Observer error in skinfold thickness measurements. *Hum Biol* 1973;45: 273-9.
127. Goss F, Robertson R, Williams A, et al. A comparison of skinfolds and leg-to-leg bioelectrical impedance for the assessment of body composition in children. *Dyn Med* 2003;2: 5.
128. Sicotte M, Ledoux M, Zunzunegui MV, et al. Reliability of anthropometric measures in a longitudinal cohort of patients initiating ART in West Africa. *BMC Med Res Methodol* 2010;10: 102.
129. Sanchez Torres AM, Munoz Muniz R, Madero R, et al. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur J Pediatr* 2005;164: 271-6.
130. Armstrong ME, Lambert MI, Sharwood KA, et al. Obesity and overweight in South African primary school children -- the Health of the Nation Study. *S Afr Med J* 2006;96: 439-44.
131. Beregszaszi M, Jaquet D, Levine M, et al. Severe insulin resistance contrasting with mild anthropometric changes in the adipose tissue of HIV-infected children with lipohypertrophy. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27: 25-30.
132. Jaquet D, Lévine M, Ortega-Rodriguez E, et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS* 2000;14: 2123-8.
133. Mauss S, Berger F, Carls H, et al. Rapid development of central adiposity after postexposure prophylaxis with antiretroviral drugs: a proof of principle? *AIDS* 2003;17: 944-5.
134. Jones SP, Janneh O, Back DJ, et al. Altered adipokine response in murine 3T3-F442A adipocytes treated with protease inhibitors and nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antivir Ther* 2005;10: 207-13.
135. Noor MA, Flint OP, Maa JF, et al. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS* 2006;20: 1813-21.
136. Janneh O, Hoggard PG, Tjia JF, et al. Intracellular disposition and metabolic effects of zidovudine, stavudine and four protease inhibitors in cultured adipocytes. *Antivir Ther* 2003;8: 417-26.
137. Lagathu C, Kim M, Maachi M, et al. HIV antiretroviral treatment alters adipokine expression and insulin sensitivity of adipose tissue in vitro and in vivo. *Biochimie* 2005;87: 65-71.
138. Parker RA, Flint OP, Mulvey R, et al. Endoplasmic Reticulum Stress Links Dyslipidemia to Inhibition of Proteasome Activity and Glucose Transport by HIV Protease Inhibitors. *Mol Pharmacol* 2005;67: 1909-19.
139. Koutkia P, Grinspoon S. HIV-associated lipodystrophy: pathogenesis, prognosis, treatment, and controversies. *Annu Rev Med* 2004;55: 303-17.
140. Longley MJ, Ropp PA, Lim SE, et al. Characterization of the Native and Recombinant Catalytic Subunit of Human DNA Polymerase  $\gamma$ : Identification of Residues Critical for Exonuclease Activity and Dideoxynucleotide Sensitivity. *Biochemistry* 1998;37: 10529-39.

141. Petit C, Mathez D, Barthélémy C, et al. Quantitation of Blood Lymphocyte Mitochondrial DNA for the Monitoring of Antiretroviral Drug-Induced Mitochondrial DNA Depletion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33: 461-9.
142. Montaner JSG, Côté HCF, Harris M, et al. Mitochondrial Toxicity in the Era of HAART: Evaluating Venous Lactate and Peripheral Blood Mitochondrial DNA in HIV-Infected Patients Taking Antiretroviral Therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34: S85-S90.
143. Rietschel P, Hadigan C, Corcoran C, et al. Assessment of growth hormone dynamics in human immunodeficiency virus-related lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 504-10.
144. Koutkia P, Canavan B, Breu J, et al. Growth hormone (GH) responses to GH-releasing hormone-arginine testing in human immunodeficiency virus lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 32-8.
145. Johnson JA, Albu JB, Engelson ES, et al. Increased systemic and adipose tissue cytokines in patients with HIV-associated lipodystrophy. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286: E261-71.
146. Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, et al. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med* 2010;16: 218-29.
147. Ranade K, Geese WJ, Noor M, et al. Genetic analysis implicates resistin in HIV lipodystrophy. *AIDS* 2008;22: 1561-8.
148. Arpadi SM, Cuff PA, Horlick M, et al. Lipodystrophy in HIV-infected children is associated with high viral load and low CD4+ -lymphocyte count and CD4+ -lymphocyte percentage at baseline and use of protease inhibitors and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27: 30-4.
149. Palmer M, Chersich M, Moultrie H, et al. Frequency of stavudine substitution due to toxicity in children receiving antiretroviral treatment in sub-Saharan Africa. *AIDS* 2013;27: 781-5.
150. Musoke PM, Fergusson P. Severe malnutrition and metabolic complications of HIV-infected children in the antiretroviral era: clinical care and management in resource-limited settings. *Am J Clin Nutr* 2011;94: 1716S-20S.
151. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2014. Accessed at 29.03.2016, Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>
152. Arpadi S, Shiao S, Strehlau R, et al. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy. *Arch Dis Child* 2013;98: 258-64.
153. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA, et al. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc* 2013;16: 18600.
154. Child and Adolescent Committee of the SA HIV Clinicians Society, Department of Health. National consolidated guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV (PMTCT) and the management of HIV in children, adolescents and adults. 2014:54-9. Accessed at 19.07.2016, Available at [http://www.sahivsoc.org/upload/documents/HIV%20guidelines%20\\_Jan%202015.pdf](http://www.sahivsoc.org/upload/documents/HIV%20guidelines%20_Jan%202015.pdf)

155. UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic. 2002:1-229. Accessed at 30.04.2014, Available at [http://data.unaids.org/pub/report/2002/brglobal\\_aids\\_report\\_en\\_pdf\\_red\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/report/2002/brglobal_aids_report_en_pdf_red_en.pdf)
156. Johnson LF. Access to antiretroviral treatment in South Africa, 2004 - 2011. *South Afr J HIV Med* 2012;13: p. 22-7.
157. Childrens institute, University of Cape Town, Access to antiretroviral treatment in children. 2010. (Available at <http://www.childrencount.ci.org.za/uploads/NSP-ARVs-in-children.pdf>. Accessed 07.02, 2012)
158. Kim RJ, Rutstein RM. Impact of antiretroviral therapy on growth, body composition and metabolism in pediatric HIV patients. *Paediatr Drugs* 2010;12: 187-99.
159. National Department of Health, Republic of South Africa. The South African Antiretroviral Treatment Guidelines 2013.1-21. Accessed at 25.04.2014, Available at <http://www.sahivsoc.org/Files/2013%20ART%20Treatment%20Guidelines%20Final%2025%20March%202013%20corrected.pdf>
160. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early Antiretroviral Therapy and Mortality among HIV-Infected Infants. *N Engl J Med* 2008;359: 2233-44.
161. Faye A, Le Chenadec J, Dollfus C, et al. Early versus Deferred Antiretroviral Multidrug Therapy in Infants Infected with HIV Type 1. *Clin Infect Dis* 2004;39: 1692-8.
162. Berk DR, Falkovitz-Halpern MS, Hill DW, et al. Temporal Trends in Early Clinical Manifestations of Perinatal HIV Infection in a Population-Based Cohort. *JAMA* 2005;293: 2221-31.
163. Chiappini E, Galli L, Tovo P-A, et al. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS* 2006;20: 207-15.
164. Cotton MF, Violari A, Otwombe K, et al. Early limited antiretroviral therapy is superior to deferred therapy in HIV-infected South African infants: results from the CHER (Children with HIV Early antiRetroviral) Randomized Trial. *Lancet* 2013;382: 1555-63.
165. The SPARTAC Trial Investigators. Short-Course Antiretroviral Therapy in Primary HIV Infection. *New England Journal of Medicine* 2013;368: 207-17.
166. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy Study Group. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *New England Journal of Medicine* 2006;355: 2283-96.
167. Sáez-Cirión A, Bacchus C, Hocqueloux L, et al. Post-Treatment HIV-1 Controllers with a Long-Term Virological Remission after the Interruption of Early Initiated Antiretroviral Therapy ANRS VISCONTI Study. *PLoS Pathogens* 2013;9: e1003211.
168. Center for Disease Control and Prevention. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43 (RR-12): 1-10.
169. World Health Organisation. WHO Case Definition of HIV for Surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. Geneva: World Health Organisation; 2007.



## 8 Anhang

Kategorie A	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Asymptomatische HIV-Infektion</li> <li>- Persistierende generalisierte Lymphadenopathie (LAS)</li> <li>- Akute, symptomatische (primäre) HIV-Infektion (auch in der Anamnese)</li> </ul>
Kategorie B	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Krankheitssymptome oder Erkrankungen, die nicht in die AIDS-definierende Kategorie C fallen, dennoch aber der HIV-Infektion ursächlich zuzuordnen sind</li> <li>- oder auf eine Störung der zellulären Immunabwehr hinweisen</li> <li>- Bazilläre Angiomatose</li> <li>- Oropharyngeale Candida-Infektion</li> <li>- Vulvovaginale Candida-Infektionen, die entweder chronisch (länger als ein Monat)</li> <li>- oder nur schlecht therapierbar sind</li> <li>- Zervikale Dysplasien oder Carcinoma in situ</li> <li>- Konstitutionelle Symptome wie Fieber über 38,5° C oder länger als vier Wochen</li> <li>- bestehende Diarrhöe</li> <li>- Orale Haarleukoplakie</li> <li>- Herpes Zoster bei Befall mehrerer Dermatome oder nach Rezidiven in einem Dermatome</li> <li>- Idiopathische thrombozytopenische Purpura</li> <li>- Listeriose</li> <li>- Entzündungen des kleinen Beckens, besonders bei Komplikationen eines Tuben- oder Ovarialabszesses</li> <li>- Periphere Neuropathie</li> </ul>
Kategorie C	<p>AIDS-definierende Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pneumocystis-carinii-Pneumonie</li> <li>- Toxoplasma-Enzephalitis</li> <li>- Ösophageale Candida-Infektion oder Befall von Bronchien, Trachea oder Lunge</li> <li>- Chronische Herpes-simplex-Ulcera oder Herpes-Bronchitis, -Pneumonie,</li> <li>- -Ösophagitis</li> <li>- CMV-Retinitis</li> <li>- Generalisierte CMV-Infektion (nicht von Leber oder Milz)</li> <li>- Rezidivierende Salmonellen-Septikämien</li> <li>- Rezidivierende Pneumonien</li> <li>- Extrapulmonale Kryptokokken-Infektionen</li> <li>- Chronische intestinale Kryptosporidien-Infektion</li> <li>- Chronische intestinale Infektion mit Isospora belli</li> <li>- Disseminierte oder extrapulmonale Histoplasmose</li> <li>- Tuberkulose</li> <li>- Infektionen mit Mycobacterium avium complex oder M. kansasii, disseminiert oder extrapulmonal</li> <li>- Kaposi-Sarkom</li> <li>- Maligne Lymphome (Burkitt's, immunoblastisches oder primär zerebrales Lymphom)</li> <li>- Invasives Zervix-Karzinom</li> <li>- HIV- Enzephalopathie</li> <li>- Progressive multifokale Leukenzephalopathie</li> <li>- Wasting-Syndrom</li> </ul>

Tab. 15 CDC-Klassifikation-Erwachsene [70]

Kategorie N:	asymptomatisch oder ein erfülltes Kriterium aus der Kategorie A
Kategorie A:	<p>mild symptomatisch</p> <p>Mindestens zwei der folgenden Kriterien werden erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Lymphadenopathie (<math>\geq 0.5</math> cm &gt; 2 Lokalisationen)</li> <li>- Hepatomegalie</li> <li>- Splenomegalie</li> <li>- Dermatitis</li> <li>- Parotitis</li> <li>- Rekurrende oder anhaltende Infektion der oberen Luftwege, Sinusitis oder Otitis media.</li> </ul> <p>Keine Kriterien der Kategorie B und C werden erfüllt.</p>
Kategorie B:	<p>moderat symptomatisch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anämie (<math>&lt; 8</math> gm/dL), Neutropenie (<math>&lt; 1,000/\text{mm}^3</math>) oder Thrombozytopenie (<math>&lt; 100,000/\text{mm}^3</math>) <math>\geq 30</math> Tage.</li> <li>- Bakterielle Meningitis, Pneumonie oder Sepsis</li> <li>- Candidiasis, oropharyngeal <math>&gt; 2</math> Monate bei Kindern <math>&gt; 6</math> Monate</li> <li>- Kardiomyopathie</li> <li>- Cytomegalievirus Infektion, mit Beginn im ersten Lebensmonat</li> <li>- Diarrhö, rekurrend or chronisch</li> <li>- Hepatitis</li> <li>- Rekurrende Herpes simplex virus (HSV) Stomatitis (<math>&gt; 2</math> Episoden innerhalb eines Jahres)</li> <li>- HSV Bronchitis, Pneumonitis, oder Ösophagitis mit Beginn im ersten Lebensmonat</li> <li>- Herpes zoster (<math>\geq 2</math> Episoden und mehrere Dermatome betreffend)</li> <li>- Leiomyosarkom</li> <li>- Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP) oder pulmonale lymphoide Hyperplasie</li> <li>- Nephropathie</li> <li>- Nokardiose</li> <li>- Persistierendes Fieber (<math>&gt; \text{Monat}</math>)</li> <li>- Toxoplasmose, mit Beginn innerhalb des ersten Lebensmonats</li> <li>- Disseminierte Varizellen</li> </ul>

Tab. 16: CDC-Klassifikation-Kindesalter, Teil 1 [168]

<p>Kategorie C:</p>	<p>Schwer symptomatisch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Multiple oder rekurrende schwere bakterielle Infektionen (i.e. jede Kombination von mindestens 2 kulturell bestätigten Infektionen – Septikämie, Pneumonie, Meningitis, Osteomyelitis, Abszess innerer Organe oder von Körperhöhlen (außer Otitis media, oberflächliche Haut- oder Schleimhautabszesse, katheter-assoziierte Infektionen) innerhalb von 2 Jahren).</li> <li>- Ösophageale oder pulmonale (Bronchien, Trachea, Lunge) Candidiasis</li> <li>- Disseminierte Coccidiodomykose (außerhalb oder zusätzlich zur Lunge und zervikalen oder hilären Lymphknoten)</li> <li>- Extrapulmonale Kryptokokkose</li> <li>- Kryptosporidiose mit &gt;1 Monat persistierender Diarrhö</li> <li>- CMV-Infektion innerhalb des ersten Lebensmonats ausserhalb der Leber, Milz oder Lymphknoten.</li> <li>- Enzephalopathie (mindestens über 2 Monate und unter Ausschluss anderer möglicher Auslöser)</li> <li>- Mukokutane Ulzerationen bei einer Herpes simplex Virus(HSV) Infektion länger als 1 Monat anhaltend. Oder HSV-Bronchitis, Pneumonitis oder Ösopgagitis bei einem Kind älter als 1 Monat.</li> <li>- Disseminierte Histoplasmose (außerhalb oder zusätzlich zur Lunge und zervikalen oder hilären Lymphknoten)</li> <li>- Kaposi Sarkom</li> <li>- Primäres, zerebrales Lymphom</li> <li>- Burkitt-, Immunoblastisches, oder großzelliges Lymphom</li> <li>- Disseminierte oder extrapulmonale Tuberkulose</li> <li>- Disseminierte Infektion mit Mykobakterium avium Komplex, Mykobakterium kansasii oder undefinierten Mykobakterien (außerhalb oder zusätzlich zur Lunge und zervikalen oder hilären Lymphknoten)</li> <li>- Pneumocystis jirovecii Pneumonie</li> <li>- Progressive multifokale Leukenzephalopathie</li> <li>- Rekurrende Salmonellen-Septikämie (nicht-typhoid)</li> <li>- Toxoplasmose des Gehirn innerhalb des ersten Lebensmonats</li> <li>- Wasting Syndrom</li> </ul>
---------------------	--

Tab. 17 CDC-Klassifikation-Kindesalter, Teil 2 [168]

### **Infektionsstatus bei Kindern <18 Monate [35]**

1. Sicher mit HIV infiziert

Zwei positive HIV-RNA oder DNA Test-Ergebnisse aus zwei unterschiedlichen Blutproben – außer Nabelschnurblut.

2. Wahrscheinlich mit HIV infiziert

Ein positiver Test der oben gelisteten Nachweisverfahren (kein Nabelschnurblut) ohne folgende negative Testergebnisse in virologischen Testverfahren und Antikörpernachweis

Oder: Diagnose eines Arztes anhand von dokumentierten Laborergebnissen

Oder: Dokumentation von AIDS-definierenden Erkrankungen bei fehlender Verfügbarkeit von virologischen Testverfahren.

3. Sicher nicht mit HIV infiziert (gilt nicht für Muttermilch-ernährte Kinder)

Die unter 1. und 2. genannten Diagnosekriterien treffen nicht zu.

Und: zwei negative Testergebnisse (Nukleinsäure Nachweis mit  $\geq 1$  Monat und  $\geq 4$  Monate, oder Antikörpernachweis mit  $\geq 6$  Monaten).

Und: keine klinischen oder laborchemischen Hinweise auf eine HIV-Infektion.

4. Wahrscheinlich nicht mit HIV infiziert (gilt nicht für Muttermilch-ernährte Kinder)

Die unter 3. genannten Kriterien werden nicht erfüllt, es liegen keine klinischen oder laborchemischen Hinweise auf eine HIV-Infektion vor und mindestens eins der folgenden Kriterien wird erfüllt:

Zwei negative DNA- oder RNA-Nachweise mit  $\geq 2$  Wochen und  $\geq 4$  Wochen

Ein negativer DNA- oder –RNA-Nachweis mit  $\geq 8$  Wochen

Ein negativer Antikörpernachweis mit  $\geq 6$  Monaten

<u>Stadium 1</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- asymptomatisch</li> <li>- persistierende generalisierte Lymphadenopathie</li> </ul>
<u>Stadium 2</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hepatosplenomegalie</li> <li>- Papulös, juckender Hautausschlag</li> <li>- Seborrhoische Dermatitis</li> <li>- Ausgedehnte HPV-Infektion (Humanes Papillomavirus)</li> <li>- Ausgedehnte Molluscum contagiosum Infektion</li> <li>- Nagelmykose</li> <li>- Rekurrende orale Ulzerationen</li> <li>- Lineares Gingivaerythem</li> <li>- Cheilitis angularis</li> <li>- Parotisvergrößerung</li> <li>- Herpes zoster</li> <li>- Rekurrende oder persistierende Infektionen des oberen Respirationstrakts (Otitis media, Otorrhoe, Sinusitis)</li> </ul>
<u>Stadium 3</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Moderate, unerklärte Malnutrition, die nicht auf eine Standardtherapie anspricht</li> <li>- Unerklärte persistierende Diarrhoe (≥2Wochen)</li> <li>- Unerklärtes persistierendes Fieber (intermittierend oder konstant, ≥1Monat)</li> <li>- Orale Candidiasis (außerhalb der Neugeborenenperiode)</li> <li>- Orale Haarleukoplakie</li> <li>- Akute nekrotisierende ulzerierende Gingivitis/Periodontitis</li> <li>- Lungentuberkulose</li> <li>- Schwere, rekurrende Pneumonien</li> </ul> <p><i>Erkrankungen, die weitere Diagnostik erfordern</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chronische HIV-assoziierte Lungenerkrankung, Bronchiektasien mit eingeschlossen</li> <li>- Lymphoide interstitielle Pneumonitis (LIP)</li> <li>- Unerklärte Anämie (&lt;8g/dl), und/oder Neutropenie (&lt;1000/mm<sup>3</sup>) und/oder Thrombozytopenie (&lt;50 000/ mm<sup>3</sup>) ≥1Monat</li> </ul>
<u>Stadium 4</u>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Unerklärtes, schweres Wasting-Syndrom oder schwere Malnutrition, die nicht auf eine Standardtherapie anspricht</li> <li>- Pneumocystis jirovecii Pneumonie</li> <li>- Rekurrende schwere bakterielle Infektionen (z.B. Emyem, Pyomyositis, Meningitis)</li> <li>- Chronische Herpes Simplex Infektion ( orolabial oder kutan, ≥1Monat)</li> <li>- Extrapulmonale Tuberkulose</li> <li>- Kaposi's Sarkom</li> <li>- Ösophageale Candidiasis</li> <li>- ZNS Toxoplasmose (außerhalb der Neugeborenenperiode)</li> <li>- HIV-Enzephalopathie</li> </ul> <p><i>Erkrankungen, die weitere Diagnostik erfordern</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- CMV(Zytomegalievirus)-Infection (CMV-Retinitis oder andere Infektion, außer Leber, Milz und Lymphknoten. Beginn im Alter von über einem Monat)</li> <li>- Extrapulmonale Kryptococcose (Meningitis eingeschlossen)</li> <li>- Jede disseminierte endemische Mycose (z.B. extrapulmonale Histoplasmose, Koccidoidmykose)</li> <li>- Kryptosporidiasis</li> <li>- Isosporiasis</li> <li>- Disseminierte nicht-tuberkulöse Mykobakterieninfektion</li> <li>- Candidiasis der Trachea, Bronchien oder der Lunge</li> <li>- Viszerale Herpes simplex Infektion</li> <li>- Erworbene HIV-assoziierte Rektumfistel</li> <li>- Zerebrales oder B-Zell Non-Hodgkin-Lymphom</li> <li>- Progressive Multifokale Leukoenzephalopathie (PML)</li> <li>- HIV-assoziierte Kardiomyopathie oder HIV-assoziierte Nephropathie</li> </ul>

Tab. 18: Überarbeitete WHO-Klassifikation für Säuglinge und Kinder [169]

**Abb. 50: Data collection form (Formular zur Datenerhebung):**

Screening for lipodystrophy in HIV-infected children on HAART

Name :	Surname :
Date of Birth :	Gender :
Hospital number	Home Tel no of caregiver
Name of caregiver	Cell no of caregiver

1. Date of Examination :

2. HIV-Status :     positive                       negative ( exposed  / not exposed  )

3. Nutritional Status :

4. Significant past medical history:

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

6. Fasted:                          Not fasted :   

7. HAART

Drug	from	Until

Anthropometric measurements: Measurement performed by student

Measurement performed by dietitian

	1	2	3	Ave	1	2	3	Ave
Height								
Weight								
Head circumference								
Neck circumference (NC)								
Chest circumference (CC)								
Waist circumference (WC)								
Hip circumference (HC)								
Mid upper arm circumference (MUAC)								
Mid-thigh circumference (MTC)								
Waist-to-hip ratio								
Limb-to-trunk ratio								
Skin fold thickness: Tricep								
Skin fold thickness: Bicep								
Skin fold thickness: Subscapular								
Skin fold thickness: Supra-iliac								
Skin fold thickness: abdomen (at the level of the umbilicus)								
Skin fold thickness: mid-thigh (midline anteriorly)								

9. Tanner Stage : G:                      B:                      P:

10. Blood results (where available):

	Result:	Date:
CD4 count:		
Viral load:		
lipogram:		
C-peptide:		
insulin:		
blood glucose:		
ultra-sensitive CRP		

**Abb. 51: Fragebogen für die Eltern und Erziehungsberechtigten**

Questionnaire : Lipodystrophy in children

1. Did you recognize any changes in the body of your child / foster-child?

- Bigger tummy  yes  no
- Thinner limbs  yes  no
- Thinner Face  yes  no
- Fatter chest or back  yes  no

2. If yes, when did You first notice the changes?

WHO Stadium	Verteilung in %
I	3,5
II	14
III	53,5
IV	29

**Tab. 19: Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs nach WHO-Stadium**

CDC-Stadium	Verteilung in %
A	43
B	26
C	31

**Tab. 20: Prozentuale Verteilung des Patientenkollektivs nach CDC-Klassifikation**



Abb. 52: Hautfaltendicke-Messung mit Caliper



		Therapiedauer gesamt	CD4-count	CD4-%	VL	BL-VL	BL-CD4
z-score TAR	Korrelation nach Pearson	,049	-,116	-,234	-,072	-,153	-,067
	Signifikanz (2-seitig)	,747	,483	,152	,680	,427	,717
	N	46	39	39	35	29	32

Tab. 21: Korrelationskoeffizienten zwischen dem TAR-z-score mit der Therapiedauer und immunologischen Parametern.

		Therapiedauer gesamt	CD4-count	CD4-%	VL	BL-VL	BL-CD4
z-score WHR	Korrelation nach Pearson	-,060	-,123	,055	,020	,196	-,270
	Signifikanz (2-seitig)	,621	,351	,676	,885	,176	,048
	N	70	60	60	53	49	54

Tab. 22: Korrelationskoeffizienten zwischen dem WHR-z-score mit der Therapiedauer und immunologischen Parametern

		3TC/kg	Kal/BSA	NVP/BSA	EFV/kg	ABC/kg
z-score TAR	Korrelation nach Pearson	-,116	-,132	,068	-,618	. <sup>a</sup>
	Signifikanz (2-seitig)	,507	,494	,913	,267	.
	N	35	29	5	5	1

Tab. 23: Korrelationskoeffizienten zwischen dem TAR-z-score mit den Medikamentendosierungen

		d4T/kg	AZT/BSA
z-score TAR	Korrelation nach Spearman-Rho	-,222	,149
	Signifikanz (2-seitig)	,376	,518
	N	18	21

Tab. 24: Korrelationskoeffizienten zwischen dem TAR-z-score mit den Medikamentendosierungen

a. Kann nicht berechnet werden, da mindestens eine der Variablen konstant ist.

		3TC/kg	Kal/BSA	NVP/BSA	EFV/kg	RTV/kg	ABC/kg	FPV/kg
z-score WHR	Korrelation nach Pearson	-,101	,352	,695	-,557	-,354	,892	-,946
	Signifikanz (2-seitig)	,454	,019	,056	,251	,646	,108	,209
	N	57	44	8	6	4	4	3

Tab. 25: Korrelationskoeffizienten zwischen dem WHR-z-score mit den Medikamentendosierungen

		d4T/kg	AZT/BSA
z-score WHR	Korrelation nach Spearman-Rho	-,17	-,340
	Signifikanz (2-seitig)	,936	,049
	N	24	34

Tab. 26: Korrelationskoeffizienten zwischen dem WHR-z-score mit den Medikamentendosierungen

Shapiro-Wilk			
Medikament	Statistik	df	p-Wert
ABC/kg	,987	4	,940
AZT/BSA	,795	34	< 0,001
d4T/BSA	,828	24	0,001
EFV/kg	,972	6	,903
NVP/BSA	,850	8	,096
LPV/rtv/BSA	,951	44	,062

Tab. 27: Test auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Test der einzelnen Medikamentendosierungen. P-Wert über 0,05 bedeutet Normalverteilung.

			z-score TAR	Stadium CDC	Stadium WHO
Spearman-Rho	z-score TAR	Korrelationskoeffizient	1,000	-,243	-,220
		Sig. (2-seitig)	.	,316	,226
		N	46	19	32
	Stadium CDC	Korrelationskoeffizient	-,243	1,000	,817**
		Sig. (2-seitig)	,316	.	,000
		N	19	43	43
	Stadium WHO	Korrelationskoeffizient	-,220	,817**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,226	,000	.
		N	32	43	58

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

**Tab. 28: Korrelationskoeffizienten des TAR-z-scores mit Krankheitsstadien**

			z-score WHR	Stadium CDC	Stadium WHO
Spearman-Rho	z-score WHR	Korrelationskoeffizient	1,000	-,037	,007
		Sig. (2-seitig)	.	,830	,963
		N	70	37	52
	Stadium CDC	Korrelationskoeffizient	-,037	1,000	,817**
		Sig. (2-seitig)	,830	.	,000
		N	37	43	43
	Stadium WHO	Korrelationskoeffizient	,007	,817**	1,000
		Sig. (2-seitig)	,963	,000	.
		N	52	43	58

\*\* . Die Korrelation ist auf dem 0,01 Niveau signifikant (zweiseitig).

**Tab. 29: Korrelationskoeffizienten des WHR-z-scores mit Krankheitsstadien**

	Kein Stavudin	Stavudin	Gesamt
Lipodystrophie negativ	19	12	31
Lipodystrophie positiv	6	6	12
Gesamt	25	18	43

**Tab. 30 Anzahl von Lipodystrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Stavudin**

	Asymptotische Signifikanz (2-seitig)
Chi-Quadrat nach Pearson	0,501

	Kein Stavudin	Stavudin	Gesamt
Lipoatrophie negativ	20	13	33
Lipoatrophie positiv	5	5	10
Gesamt	25	18	43

Tab. 31 Anzahl von Lipoatrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Stavudin

	Kein Azidothymidin	Azidothymidin	Gesamt
Lipodystrophie negativ	14	17	31
Lipodystrophie positiv	8	4	12
Gesamt	22	21	43

Tab. 32: Anzahl von Lipodystrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Azidothymidin

	Kein Azidothymidin	Azidothymidin	Gesamt
Lipoatrophie negativ	16	17	33
Lipoatrophie positiv	6	4	10
Gesamt	22	21	43

Tab. 33: Anzahl von Lipoatrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Azidothymidin

	Kein NNRTI	NNRTI	Gesamt
Lipodystrophie negativ	23	8	31
Lipodystrophie positiv	10	2	12
Gesamt	33	10	43

Tab. 34: Anzahl von Lipodystrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von NNRTIs

	Kein PI	PI	Gesamt
Lipodystrophie negativ	10	21	31
Lipodystrophie positiv	4	8	12
Gesamt	14	29	43

Tab. 35 Anzahl von Lipodystrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Proteaseinhibitoren

	Kein PI	PI	Gesamt
Lipohypertrophie negativ	17	46	63
Lipohypertrophie positiv	2	1	3
Gesamt	19	47	66

**Tab. 36** Anzahl von Lipohypertrophie positiven und negativen Studienteilnehmern in Bezug auf die Einnahme von Proteaseinhibitoren

## **Danksagung**

Ich danke Prof. Hartwig Klinker für die geduldige und ausgezeichnete Betreuung der Doktorarbeit. Ein besonderer Dank geht auch an Dr. Steve Innes für die engagierte Betreuung der Arbeit in Südafrika, sowie an Margaret Bunting für die Unterstützung bei den anthropometrischen Messungen. Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich Viktoria Rücker.