

Aus der Tropenmedizinischen Abteilung der Missionsärztlichen Klinik

Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg

Chefarzt: Prof. Dr. med. August Stich

**Klinische und epidemiologische Untersuchungen in einem HIV-
Behandlungsprogramm für Kinder in Kambodscha**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ruth Theresa Forstner

aus Landshut

Würzburg, Oktober 2013

Referent: Prof. Dr. August Stich
Koreferent: Prof. Dr. Axel Rethwilm
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 23. Juli 2014

Die Promovendin ist Ärztin.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Ausgangssituation der Arbeit.....	1
1.2	Aktuelle Trends der globalen Verbreitung von HIV.....	2
1.3	Pathologie der HIV-Infektion.....	3
1.3.1	Chronologie der Erkrankung.....	3
1.3.2	Aufbau und Struktur des HI-Virus.....	4
1.3.3	Immunpathogenese und Klinik der HIV-Infektion.....	6
1.3.4	Übertragungswege des HI-Virus.....	7
1.3.5	Infektionsverlauf im Kindesalter.....	8
1.3.6	Klinische Symptome der HIV-Infektion bei Kindern.....	10
1.3.7	Mangelernährung und Tuberkulose bei HIV-infizierten Kindern.....	11
1.4	Diagnostik der HIV-Infektion bei Kindern.....	12
1.4.1	Nachweis der HIV-Infektion.....	12
1.4.2	CD4-Helferzellen.....	12
1.5	Therapie der HIV-Infektion.....	13
1.5.1	Kombinierte antiretrovirale Therapie.....	13
1.5.2	Therapie für Kinder in ressourcenarmen Ländern.....	15
1.5.3	Effektivität von ART bei Kindern.....	17
2	Fragestellung.....	19
3	Rahmenbedingungen der Studie.....	20
3.1	Kambodscha.....	20
3.1.1	Demographie.....	20
3.1.2	Geschichtlicher und wirtschaftlicher Hintergrund.....	21
3.1.3	Das kambodschanische Gesundheitssystem.....	22
3.1.4	HIV in Kambodscha.....	23
3.2	Projektbeschreibung: Little Sprouts.....	25
3.2.1	Maryknoll Fathers and Brothers.....	25
3.2.2	Struktureller Aufbau.....	26
3.2.3	Medizinische Versorgung.....	26
3.2.4	Behandlungsleitlinien.....	28
3.2.5	DOT-Programm.....	28
4	Methodik.....	30

4.1	Epidemiologische Studie.....	30
4.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	30
4.1.2	Erhebung der epidemiologischen Daten	30
4.1.3	Analyse der epidemiologischen Daten	31
4.1.3.1	Übersicht des Gesamtkollektivs	31
4.1.3.2	Charakteristika der Kohorte bei Therapiebeginn.....	32
4.1.3.3	Verlauf des Weight-for-Age Z-Score	32
4.1.3.4	Verlauf der CD4-Helferzellen	34
4.1.3.5	Überlebensrate und Sterbefälle	34
4.1.3.6	Gründe der Medikamentenwechsel	35
4.1.3.7	Verlauf der Leber- und Hämoglobinwerte	35
4.1.3.8	Erläuterungen zum statistischen Auswertungsverfahren	35
4.1.3.9	Qualitative Auswertung der klinischen Untersuchungen	37
4.2	Anamnestische Befragung und klinische Untersuchung	37
4.2.1	Erhebung der anamnestischen und klinischen Daten	37
4.2.2	Analyse der anamnestischen und klinischen Daten	38
4.3	Klinische Fallbeispiele.....	38
5	Ergebnisse.....	39
5.1	Ergebnisse der epidemiologischen Studie	39
5.1.1	Übersicht des Gesamtkollektivs	39
5.1.2	Charakteristika der Kohorte bei Therapiebeginn	40
5.1.3	Verlauf des Weight-for-Age Z-Score	44
5.1.4	Verlauf der CD4-Helferzellen.....	45
5.1.5	Überlebensrate und Sterbefälle.....	50
5.1.6	Gründe der Medikamentenwechsel.....	53
5.1.7	Verlauf der Leber- und Hämoglobinwerte.....	53
5.2	Ergebnisse der anamnestischen und klinischen Daten.....	58
5.2.1	Anamnestische Befragung	58
5.2.2	Klinische Untersuchung.....	59
5.3	Klinische Fallbeispiele.....	61
5.3.1	Fallbeispiel 1	61
5.3.2	Fallbeispiel 2	62
5.3.3	Fallbeispiel 3	63
6	Diskussion	65

6.1	Diskussion der Ergebnisse der epidemiologischen Studie.....	65
6.1.1	Limitationen der Studie.....	65
6.1.1.1	Qualität der Daten.....	65
6.1.1.2	Vor-ART-Mortalitätsrate und „Losses-to-follow-up“	65
6.1.2	Verlauf des Weight-for-Age Z-Score	66
6.1.3	Verlauf der CD4-Helferzellen.....	68
6.1.4	Überlebensrate und Sterbefälle.....	69
6.1.5	Gründe der Medikamentenwechsel.....	71
6.1.6	Verlauf der Leber- und Hämoglobinwerte.....	72
6.2	Diskussion der Ergebnisse aus anamnestischer Befragung und klinischer Untersuchung.....	74
6.2.1	Persönlicher Eindruck zur Lebensqualität der Kinder.....	74
6.2.2	Erfassung der Nebenwirkungen	75
6.2.2.1	Periphere Polyneuropathie	75
6.2.2.2	Lipodystrophie	76
6.2.2.3	Mögliche Erhöhung der kardiovaskulären Risikofaktoren	77
6.3	Schlussfolgerung	79
7	Zusammenfassung	81
	Abkürzungsverzeichnis	84
	Literaturverzeichnis	85
	Abbildungsverzeichnis.....	94
	Tabellenverzeichnis.....	96
	Anhang	
	Danksagung	
	Lebenslauf	

1 Einleitung

1.1 *Ausgangssituation der Arbeit*

Die Bedeutung des Begriffes „HIV-positiv“ hat sich in den letzten Jahren dank der antiretroviralen Therapie vom Todesurteil in eine chronische Krankheit gewandelt. Die Lebenserwartung unter kontinuierlicher und adäquater Behandlung reicht nahezu an die von nicht infizierten Individuen heran, da bei den meisten Patienten der Ausbruch von AIDS verhindert werden kann. Jedoch sind gerade auch bei Kindern die Langzeitnebenwirkungen und -folgen der lebenslangen Therapie noch nicht abzusehen. In vielen ressourcenarmen Ländern können mittlerweile durch umfangreiche nationale und internationale HIV-Programme antiretrovirale Medikamente erworben werden. Die Zahlen der Patienten, v.a. der Kinder, die eine Therapie benötigen, jedoch keine erhalten, sind aber noch immer unbefriedigend hoch. Darüber hinaus stehen in vielen Ländern nicht genügend Fachkräfte und medizinische Mittel zur Verfügung, um HIV rechtzeitig zu diagnostizieren und die Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie erkennen und behandeln zu können. Neue Herausforderungen gibt es in Hinblick auf HIV-infizierte Jugendliche unter Therapie. Pubertäre Prozesse und Nebenwirkungen der Medikamente können zum Abbruch der Therapie führen und somit das Risiko einer Resistenzbildung erhöhen. Neben der Förderung des Wissens der Erkrankten und der Betreuer über die Krankheit und über die Folgen von Therapieunterbrechungen ist es daher auch wichtig, einen Schwerpunkt auf die Erfassung und Behandlung von Nebenwirkungen zu setzen.

In dieser Arbeit sollen am Beispiel einer Kohorte von HIV-positiven Kindern und Jugendlichen in Kambodscha, die bis zu sechs Jahre antiretrovirale Medikamente erhalten haben, die Wirkungen und Nebenwirkungen dieser dargestellt und die Herausforderungen bei der Behandlung der HIV-Infektion in ressourcenarmen Ländern diskutiert werden.

1.2 Aktuelle Trends der globalen Verbreitung von HIV

Seit dem Beginn der Epidemie vor ca. 20 Jahren haben sich nach Schätzungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO) mehr als 60 Millionen Menschen weltweit mit dem Humanen Immundefizienz Virus (HIV) infiziert und über 30 Millionen sind an AIDS (Acquired Immunodeficiency Disease Syndrom) verstorben [1]. 2009 liegt die geschätzte Zahl der Neuinfektionen global bei 2,6 Millionen Erwachsene, was einen Rückgang der Inzidenzraten von 19% gegenüber dem Jahre 1999 bedeutet [2]. 33,3 Millionen Patienten leben im Jahr 2009 mit HIV. Das stellt eine Steigerung der Prävalenz von 27% innerhalb der letzten zehn Jahre dar [2]. Zum einen ist dies auf die immer noch sehr hohe Zahl der Neuinfektionen, zum anderen aber auch auf den Einsatz der lebenserhaltenden antiretroviralen Therapie und der daraus verminderten Todesrate zurückzuführen. In 33 Ländern der Welt, unter ihnen Kambodscha und 22 subsaharische Staaten, konnte zwischen 2001 und 2009 die Neuinfektionsrate um mehr als 25% gesenkt werden, wohingegen in einigen osteuropäischen und zentralasiatischen Ländern eine Steigerung der Inzidenzrate von über 25% zu verzeichnen war. Diese stark divergierenden Inzidenzzahlen reflektieren eindrucksvoll, welche Auswirkung Präventionsprogramme und Aufklärungskampagnen auf die Dynamik der HIV-Epidemie haben [2]. Während in Subsahara-Afrika umfangreiche Regierungsprogramme den Zugang zu antiretroviralen Medikamenten und das Wissen über HIV stark verbessern konnten, ist es laut UNAIDS in den Ländern mit steigenden Inzidenzen aufgrund von Stigmatisierung und Diskriminierung erheblich erschwert, die Risikogruppen, v.a. Drogenabhängige und Prostituierte, durch Präventionsprogramme zu erreichen.

Laut UNAIDS leben 2010 2,5 Millionen Kinder unter 15 Jahren mit dem HI-Virus. Durch den Ausbau von Programmen zur Prävention der Mutter-zu-Kind-Übertragung (PMTCT) ist die Zahl der Kinder, die mit HIV geboren wurden, um 24% vom Jahre 2009 gegenüber 2004 zurückgegangen. Der verbesserte Zugang zu HIV-Behandlungsprogrammen für Kinder und zu PMTCT-Programmen spiegelt sich auch in den Todesraten aufgrund AIDS assoziierten

Erkrankungen wider. So ist ein 19%iger Rückgang von 320.000 (210.000-430.000) in 2004 auf 260.000 (150.000-360.000) pädiatrische Todesfälle im Jahre 2009 festzustellen. Jedoch werden weltweit noch immer täglich über 1000 Kinder mit dem HI-Virus geboren und nur 28% der HIV-infizierten Kinder erhalten eine antiretrovirale Therapie [2]. Abbildung 1 zeigt die globale Verteilung der HIV-positiven Kinder im Jahre 2009. Die weitaus größte Zahl HIV-infizierter Kinder unter 15 Jahren findet sich in Subsahara-Afrika, 2,3 von insgesamt 2,5 Millionen leben dort. In der Region Süd- und Südostasien liegt die Zahl bei 150.000 HIV-infizierten Kindern.

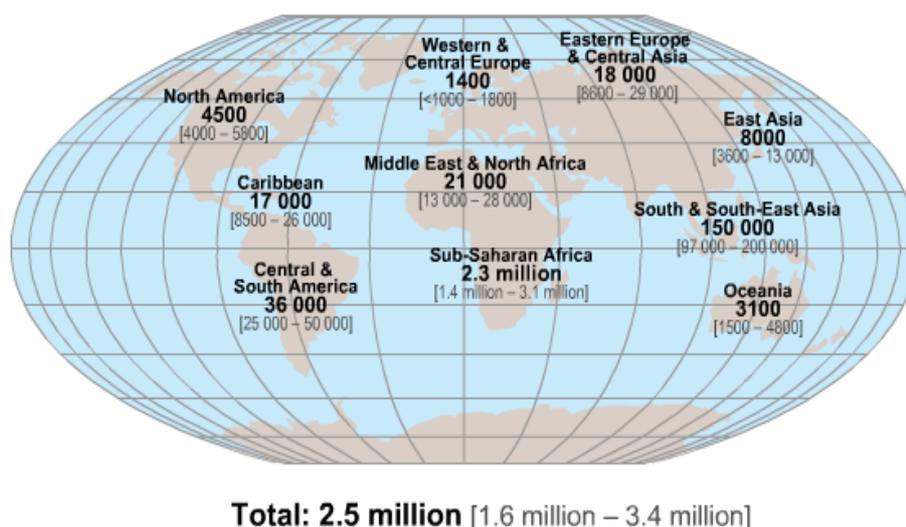


Abbildung 1: Geschätzte Zahl von Kindern (< 15 Jahre), die mit HIV leben (2009),
Quelle: UNAIDS, Global Report, 2010 [3]

1.3 Pathologie der HIV-Infektion

1.3.1 Chronologie der Erkrankung

Als eigene Krankheitsentität wurde AIDS erstmals 1981 in den USA bei homosexuellen, scheinbar gesunden jungen Männern beschrieben, bei denen ein gehäuftes Auftreten von opportunistischen Erkrankungen, u.a. Pneumocystis-Pneumonien und Kaposi-Sarkoma auffällig war [4-7]. Bald darauf wurde über ähnliche Symptome auch bei anderen Bevölkerungsgruppen, u.a. bei Hämophilie-Patienten [8] berichtet und bereits im Dezember 1982 wurden

die ersten Fälle von einer „unklaren zellulären Immundefizienz und opportunistischen Erkrankungen“ bei Kindern bekannt [9]. 1983 gelang es dann der Forschergruppe um Luc Montagnier und Françoise Barre-Sinoussi, den Erreger von AIDS – zunächst als Humanes T-Zell-Leukämie-Virus III, später als Humanes Immundefizienz-Virus 1 benannt – aus einem Lymphknoten eines Patienten mit Lymphadenopathie erstmalig zu isolieren, wofür sie 2008 den Nobelpreis der Medizin erhielten [10]. Zwei Jahre später identifizierte Clavel in West-Afrika das HI-Virus 2 [11]. Im Vergleich zu HIV-1 ist dieser Virustyp weniger infektiös und pathogen [12, 13]. Die Entstehung von HIV wird in sog. „cross-species“-Übertragungen bestimmter SIV-Stämmen (Simian Immunodeficiency Virus) von Affen, im Falle von HIV-1 von Schimpansen auf den Menschen, vermutet [14]. Eine vorherrschende Hypothese ist, dass sich Jäger in Afrika während der Jagd auf Affen über Blutkontakt infizierten. Die Lentiviren, die in Primaten apathogen sind, mutierten dann im Menschen zu HI-Viren [15]. Der erste serologische Nachweis einer HIV-Infektion reicht auf das Jahr 1959 in Zaire zurück [16].

1.3.2 Aufbau und Struktur des HI-Virus

HIV-1 und HIV-2 sind Retroviren und gehören zur Gattung der Lentiviren. Eine weitere Unterteilung der Typen in Gruppen wird nach o.g. Theorie des zoonotischen Ursprungs dadurch erklärt, dass mindestens zehn Transmissionen vom Affen auf den Menschen unabhängig voneinander abliefen. So wird HIV-2 in die sieben Gruppen A-G, die fast ausschließlich in Westafrika vorkommen, und HIV-1 in die Gruppen M (major), O (outlier) und N (new) eingeteilt. Die Gruppe M unterteilt sich wiederum in 9 Subtypen, A-H [17]. Diese werden für die globale Ausbreitung der HIV-Infektion verantwortlich gemacht. Subtyp C ist der Erreger von fast 50% der HIV-Infektionen weltweit und kommt v.a. in Süd- und Ostafrika, Indien und Ozeanien vor. Subtyp A ist in Osteuropa und Zentralasien der vorherrschende Subtyp, während in den Industrieländern meist B nachweisbar ist. Des Weiteren sind rekombinante Formen dieser Subtypen entstanden, die z.B. für mindestens 85% der HIV-Infektionen in Kambodscha verantwortlich gemacht werden [18].

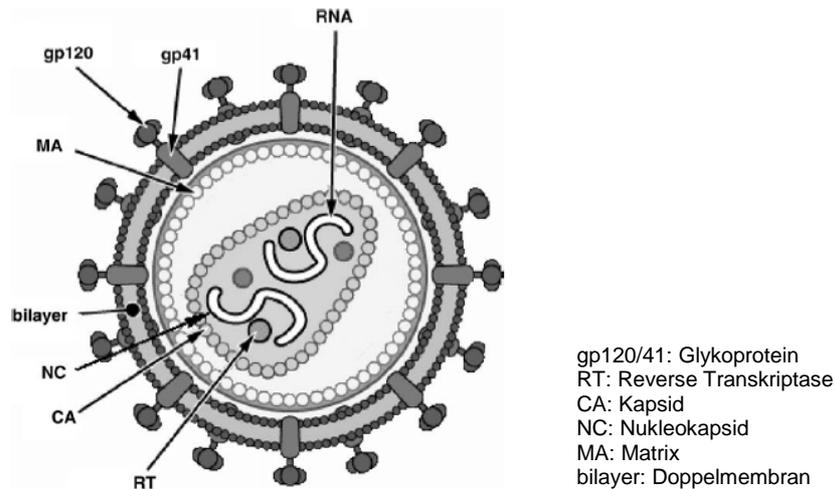


Abbildung 2: Schematischer Aufbau des HI-Virus, Quelle: Sierra et al., Basics of virology of HIV-1 and its replication [19]

Reife HI-Viruspartikel haben einen Durchmesser von ca. 100 nm. Sie sind von einer Lipoproteinhülle, in der virale Glykoproteine eingebettet sind, umgeben. An der Innenseite der Doppelmembran befinden sich virale Matrixproteine. Das Kapsid des Virus ist konusförmig und beinhaltet das runde Nukleokapsid, in dem sich zwei Stränge RNA, in der Größe von 9,2 kb, befinden. Die identischen Regionen an beiden Enden des Genoms tragen die Information für die Regulation und Expression des Virus. Im Wesentlichen sind drei große Gensequenzen zu unterscheiden. In der GAG-Region sind die Gene, die für Strukturproteine, u.a. das Kapsid, kodieren. Die POL-Region trägt Information für die viralen Enzyme Reverse Transkriptase, Protease und Integrase und die ENV-Region die der Hüllproteine. Hinzu kommen weitere Regulatorgene, die u.a. an der Replikation und den Freisetzungsprozessen der Viren beteiligt sind [20]. Das wichtigste externe Glykoprotein von HIV-1 ist Gp 120, das an Gp 41 gebunden ist. Gp 120 enthält den sehr variablen V3 loop, welcher auch für den bisherigen Misserfolg für die Entwicklung eines Impfstoffes gegen HIV verantwortlich gemacht wird. Durch das Andocken von Gp 120 an den CD4-Rezeptor der humanen Zelle und der anschließenden Interaktion von Gp 41 mit den Ko-Rezeptoren CCR5 bzw. CXCR4 an der Zelloberfläche [21] kommt es zur Fusion der viralen Hülle mit der Zellmembran. Dies erlaubt den Eintritt des Virusgenoms ins Zytoplasma. Personen mit einem genetischen Defekt des Ko-Rezeptors CCR5 besitzen eine hohe Resistenz gegenüber dem HI-Virus [22].

Die virale RNA wird anschließend mit Hilfe zellulärer Faktoren und viraler Proteine entpackt. Mit Hilfe der Reversen Transkriptase wird aus der Plus-Einzelstrang-RNA eine komplementäre DNA synthetisiert. Nach ihrem Transport in den Zellkern erfolgt der Einbau der proviralen DNA in das zelluläre Genom durch die virusspezifische Integrase. Während der Proliferation der infizierten Wirtszelle wird auch die DNA des Virus transkribiert. Die viralen RNA-Stränge dienen sowohl als mRNA für die Translation virusspezifischer Proteine als auch als Replikate des HIV-Genoms. Im Rahmen der Partikelmorphogenese entstehen aus den neu synthetisierten Virusbestandteilen nach Bildung von Virusknospen und Lösung von der Zelle durch Abschnürung der umhüllenden Lipidmembran reife, infektiöse Viren [23]. Der Replikationszyklus wird in Abbildung 3 schematisch dargestellt. [17, 19, 21, 24]

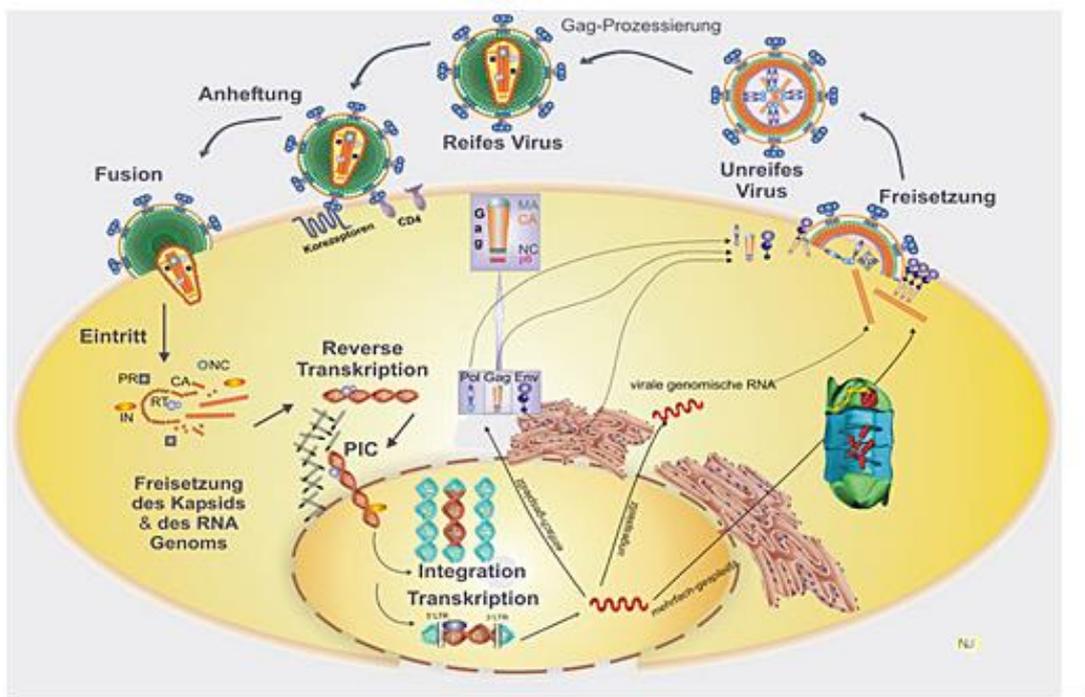


Abbildung 3: Replikationszyklus des HI-Virus, Quelle: www.virologik.com nach Schubert et al., Proteasome inhibition interferes with gag polyprotein processing, release, and maturation of HIV-1 and HIV-2 [25]

1.3.3 Immunpathogenese und Klinik der HIV-Infektion

CD4-Rezeptoren befinden sich auf der Oberfläche von ca. 60% aller T-Lymphozyten, auf Monozyten, Makrophagen, Eosinophilen, dendritischen Zellen

und Mikrogliazellen des zentralen Nervensystems. Nach Eintritt von HIV in den menschlichen Organismus kommt es zu einer raschen Vermehrung der Viren, v.a. im lymphatischen Gewebe. Infizierte T-Zellen werden durch den Erreger zerstört und die Nachreifung immunkompetenter T-Zellen wird beeinträchtigt. Die Zahl der CD4-T-Lymphozyten fällt folglich signifikant ab, während die Viruslast im peripheren Blut stark ansteigt. 40-90% der Patienten entwickeln in den ersten sechs Wochen nach der Infektion grippeähnliche Symptome, wie Fieber, Lymphknotenschwellung, ein makulo-papulöses Exanthem und Myalgien. Die sog. akute HIV-Infektion kann aber auch asymptomatisch verlaufen. Durch die darauf folgende spezifische zelluläre Immunantwort (weniger durch Antikörperproduktion [26]) wird die virale Replikationsrate gesenkt. Eine Latenzphase der HIV-Infektion stellt sich ein. Die Dauer dieser zunächst meist asymptomatischen Phase ist interindividuell stark unterschiedlich und hängt neben der Virulenz des Erregers von der Disposition des Erkrankten ab. Im Median beträgt sie acht bis zehn Jahre. Durch kontinuierlichen Verlust immunkompetenter CD4-T-Zellen wird der Organismus zunehmend anfällig für opportunistische Erkrankungen. Diese werden in der CDC (Centers for Disease Control and Prevention)-Klassifikation in Nicht-AIDS-definierende (Kategorie B) und AIDS-definierende Erkrankungen (Kategorie C) eingeteilt. Zu Kategorie B zählen z.B. Orale Haarleukoplakie, Oropharyngeale Candidose, ausgeprägter Herpes Zoster oder Listeriose. Bei weiterem Abfall der CD4-Zellzahl und zunehmender Vermehrung der Viren steigt die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Erkrankungen der Kategorie C, wie z.B. Toxoplasmose, Tuberkulose, CMV-Infektionen, Malignomen und HIV-Enzephalitis (Annex A). Diese kennzeichnen die letzte Phase der HIV-Infektion, das Vollbild AIDS. In dieser Phase und während der akuten HIV-Infektion ist aufgrund der hohen Viruslast im peripheren Blut das Risiko einer Übertragung des Virus auf andere am höchsten. [24, 27, 28]

1.3.4 Übertragungswege des HI-Virus

Die drei wesentlichen Übertragungswege des HI-Virus sind der ungeschützte sexuelle Kontakt mit einem infizierten Partner, der Gebrauch von kontaminierten

Spritzenutensilien durch das sog. „needle sharing“ unter Drogenabhängigen und die vertikale Transmission des Virus von einer HIV-positiven Mutter auf das Neugeborene [24]. Der heterosexuelle Geschlechtsverkehr ist mit 85% der Infektionen weltweit der häufigste Übertragungsweg. Die Rate der HIV-Infektionen via intravenösen Drogenkonsum ist sehr unterschiedlich zwischen den Epidemie-Gebieten. Laut Zahlen von 2006 infizierten sich außerhalb Subsahara-Afrika ein Drittel der HIV-positiven Menschen über diesen Weg, mit den höchsten Inzidenzen in Osteuropa, China und Zentralasien [29]. In den einkommensstarken Ländern ist der Hauptübertragungsweg der ungeschützte Geschlechtsverkehr zwischen homosexuellen Männern [30, 31].

Bei Kindern ist der Geschlechtsverkehr als Infektionsquelle zum einen aufgrund entsprechenden sexuellen Risikoverhaltens von Teenagern [32], zum anderen hinsichtlich des sexuellen Missbrauchs Minderjähriger Beachtung zu schenken [33]. Auch besteht v.a. in ressourcenarmen Ländern noch immer ein Restrisiko, sich durch Transfusion von kontaminierten Blutprodukten mit HIV zu infizieren, besonders für Kinder mit Krankheiten, die häufige Transfusionen erfordern. Die vertikale Infektion ist mit über 90% jedoch der weitaus häufigste Übertragungsweg bei Kindern [20]. Das Risiko einer Transmission von einer HIV-positiven Mutter auf ihr Kind ohne therapeutische Intervention wird auf 15-30% während der Schwangerschaft und Geburt geschätzt, mit einem zusätzlichen Risiko von 10-20% durch anhaltendes Stillen [34]. Der Zeitpunkt der Infektion während der Schwangerschaft liegt in 50% zwischen der 36. Woche und Geburt und zu 30% intrapartal [35]. Die Wahrscheinlichkeit einer Übertragung des Virus auf das Kind korreliert mit der Viruslast der Mutter [36, 37]. Mit Hilfe einer effizienten antiretroviralen Therapie der Mutter, bei der die Viruslast unter der Nachweisgrenze liegt, kann das Übertragungsrisiko auf unter 2% gesenkt werden [38]. Kaiserschnittentbindung, eine postpartale antiretrovirale Prophylaxe für das Neugeborene sowie der Verzicht auf Stillen sind weitere mögliche Maßnahmen zur Risikominimierung. [36, 39, 40]

1.3.5 Infektionsverlauf im Kindesalter

Auch der natürliche Infektionsverlauf eines Kindes kann in drei Phasen, wie in

1.3.3 beschrieben, eingeteilt werden. Im Vergleich zu Erwachsenen ist aber die Krankheitsprogression deutlich rascher mit einer geringeren Latenzzeit. Ohne Behandlung wird ein „bimodaler“ Verlauf beschrieben. Bei 10-25% der perinatal infizierten Kinder ist mit dem Auftreten von AIDS innerhalb der ersten Lebensmonate und dem Tod vor dem dritten Lebensjahr zu rechnen. Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die intrauterine Infektion in einer kritischen Phase der Entwicklung des fetalen Immunsystems stattfindet, wobei es zu einer Dissemination der Viren in die lymphatischen Organe, u.a. den Thymus, kommt. Durch die so frühe und tiefgreifende Schädigung der zellulären und humoralen Immunität erklärt man sich die rasche Progredienz der HIV-Infektion. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass bei diesen Kindern eine hohe Viruslast bereits in den ersten Lebenstagen nachweisbar ist. Bei der Mehrzahl der Kinder verläuft die Krankheit weniger progredient. AIDS-definierende Erkrankungen sind im Alter von sechs bis neun Jahren zu beobachten. Die Viruslast liegt in der ersten Lebenswoche unter der Nachweisgrenze. Im zweiten bis dritten Lebensmonat erhöht sich die Virusrate rapide und fällt nur zögerlich innerhalb der ersten Lebensjahre wieder ab. Diese Viruslastdynamik stellt einen entscheidenden Unterschied zu dem Infektionsverlauf eines Erwachsenen dar. Gründe dafür rühren im Wachstum des lymphatischen Systems und der Unfähigkeit des unreifen Immunsystems eine HIV-spezifische Immunantwort zu entwickeln.

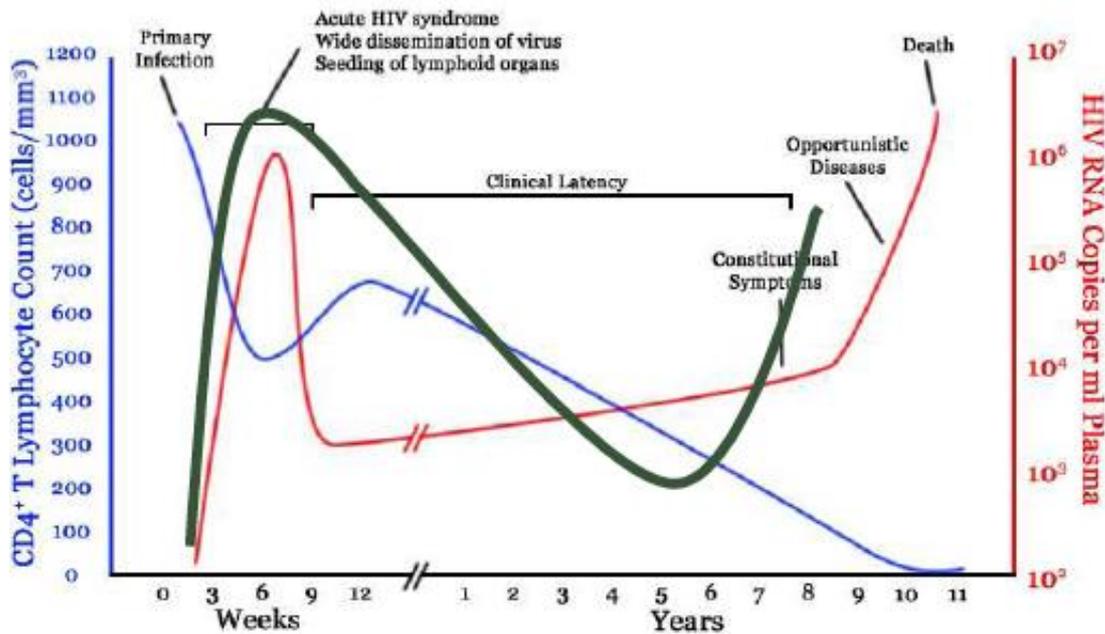


Abbildung 4: Krankheitsverlauf der HIV-Infektion (ohne Therapie); blau: Verlauf der CD4-Zellen, rot: Verlauf der Viruslast bei Erwachsenen, grün: Verlauf der Viruslast bei Kindern, Quelle: Präsentation ATP-Tagung, Brockmeyer; www.web-books.com/eLibrary/Medicine/Infectious/AIDS_Infection.htm [41]

Einige Autoren unterscheiden noch eine dritte Gruppe der HIV-infizierten Kinder. Die sog. „Langzeit-Überlebende“ (ca. 5-10%) zeigen keine oder nur eine sehr geringe Krankheitsprogression mit normaler CD4-Zahl und niedriger Replikationsrate der Viren über mehr als acht Jahre. Eine eindeutige Erklärung dafür konnte bisher nicht gefunden werden. Genetische Faktoren, u.a. das HLA-System des Wirtes, eine effektive humorale und/oder zelluläre Immunantwort sowie die Infektion durch attenuierte Viren werden als Gründe diskutiert. [20, 40, 41]

1.3.6 Klinische Symptome der HIV-Infektion bei Kindern

Klinische Manifestationen der HIV-Erkrankung sind in den verschiedenen Altersstufen sehr unterschiedlich und oft nicht einfach bzw. erst sehr spät zu erkennen. Symptome der akuten HIV-Infektion, wie sie bei Erwachsenen beschrieben werden, fehlen. Unspezifische Symptome, u.a. Gedeihstörung, chronische Diarrhoe, Lymphadenopathie, rezidivierende Infektionen und Mundsoor bieten oft nur durch ihre Persistenz und Schwere Anhalt auf eine

HIV-Infektion. [20, 40]

Wie für Erwachsene gibt es auch für Kinder zwei international gültige klinische Staging-Systeme, die des Centers for Disease Control and Prevention und die WHO-Einteilung. In HIV-Behandlungsprogramme in ressourcenarmen Ländern wird die WHO-Klassifikation bevorzugt eingesetzt, da sie mehr an Diagnosekriterien unter einfachen Bedingungen adaptiert ist [42]. Die WHO teilt die HIV-Infektion in vier Stadien ein (Annex D), die unterschiedliche Prognosen und Therapieentscheidungen nach sich ziehen. Erkrankungen bzw. Symptome, die im Vergleich zum Erwachsenenalter bei Kindern häufiger auftreten, sind z.B. eine persistierende Schwellung der Parotis, rezidivierende Atemwegsinfektionen, v.a. durch Polysaccharid-bekapselte Bakterien, die lymphatische interstitielle Pneumonitis und frühbeginnende, rasch fortschreitende neurologische Probleme, während Toxoplasmose, Kryptokokkose und maligne Tumore seltener zu sehen sind. [20, 40, 41]

1.3.7 Mangelernährung und Tuberkulose bei HIV-infizierten Kindern

Mangelernährung ist ein häufiges Symptom bei HIV-infizierten Kinder und stellt einen entscheidenden Risikofaktor für Mortalität [43] dar. In ressourcenarmen Ländern, in denen Mangelernährung allgemein in der pädiatrischen Population weit verbreitet ist [44], sollte eine ausreichende und vollwertige Ernährung der Kinder in HIV-Programmen große Beachtung finden [45].

Durch die HIV-Pandemie kam es zu einem Wiederanstieg der Tuberkuloseinfektionen bei Erwachsenen und Kindern. So ist Tuberkulose (Tb) weltweit die bedeutendste opportunistische Erkrankung und zählt zu den häufigsten Todesursachen HIV-Infizierter in den Entwicklungsländern [46]. Auch ist HIV der größte Risikofaktor einer Tuberkulose-Infektion [47]. Das Risiko für ein HIV-positives Kind an Tuberkulose zu erkranken beträgt 10% pro Jahr, wohingegen es bei einem HIV-negativen Kind unter gleichen Lebensumständen bei 10% pro Lebenszeit liegt. Die Mortalitätsrate der Kinder mit HIV/Tb-Co-Infektion ist höher als die von HIV-negativen, tuberkulose-infizierten Kindern (13,4% vs. 1,5%) [48]. Diese Zahlen zeigen die Notwendigkeit, diagnostische

und therapeutische Maßnahmen bezüglich HIV und Tuberkulose in den jeweiligen Behandlungszentren zu verknüpfen [47].

1.4 Diagnostik der HIV-Infektion bei Kindern

1.4.1 Nachweis der HIV-Infektion

Jeder klinische Verdacht einer HIV-Infektion sollte serologisch bzw. virologisch bestätigt werden. Der serologische Nachweis von Antikörpern mittels Elisa (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) ist frühestens drei Wochen nach Infektion möglich und wird im Allgemeinen als Screening-Test verwendet. Zur Bestätigung sollte bei einem positiven Ergebnis ein weiterer Test, z.B. der Western-Blot, durchgeführt werden. Mit der Polymerase-Kettenreaktion (PCR) kann alternativ bzw. zusätzlich die Viruslast (RNA) bereits innerhalb der ersten zwei Wochen nach der Infektion bestimmt werden.

Die WHO empfiehlt in ressourcenarmen Ländern den Nachweis von Antikörpern für Kinder unter 18 Monate als Screening-Test zur Feststellung einer HIV-Exposition. Bei Kindern über 18 Monate kann dieser Test zur Diagnostik verwendet werden. Mütterliche Antikörper, die das Testergebnis verfälschen könnten, sind dann nicht mehr im Blut vorhanden. Für Kinder unter 18 Monate hingegen muss eine virologische Testung zur sicheren Diagnosestellung herangezogen werden. So sollte jeder HIV-exponierte Säugling im Alter von vier bis sechs Wochen einen PCR-Test zum Ausschluss bzw. zum Nachweis einer Infektion erhalten [49].

1.4.2 CD4-Helferzellen

Die CD4-Helferzellzahl ist der wichtigste Marker, um die Krankheitsprogression zu verfolgen und Therapieentscheidungen zu treffen [40]. Bis zum Alter von fünf Jahren wird die Bestimmung der Prozentzahl der CD4-Zellen (bezüglich aller Lymphozyten) bevorzugt, da die absoluten Zahlen - physiologischerweise höher als bei Erwachsenen - in den ersten Lebensjahren interindividuell sehr variieren und erst ab dem sechsten Lebensjahr ein konstantes Level erreichen. Die

Prozentzahl hingegen verhält sich in diesen Jahren bei immunkompetenten Kindern weitgehend stabil [42]. Nach den Werten der CD4-Zellen wird die Schwere des Immundefekts beurteilt. Tabelle 1 zeigt die immunologische Einteilung der HIV-Infektion bei Kindern nach der WHO [50]. Demnach ist ein Wert < 200 CD4-Zellen/ μ l bzw. < 15% bei Kindern über fünf Jahre als schwerer Immundefekt zu deuten. Bei Säuglingen ist bereits bei einer CD4-Prozentzahl unter 25% das Immunsystem stark geschädigt.

Tabelle 1: WHO-Klassifikation zur Einschätzung der Schädigung des Immunsystem durch HIV anhand der CD4-Helferzellen bei Kindern, Quelle: WHO, *Recommandations for a public health approach 2010 revision* [49]

HIV-associated immunodeficiency	Age-related CD4 values			
	<11 months (%CD4+)	12–35 months (%CD4+)	36–59 months (%CD4+)	>5 years (absolute number per mm ³ or %CD4+)
None or not significant	>35	>30	>25	> 500
Mild	30–35	25–30	20–25	350–499
Advanced	25–29	20–24	15–19	200–349
Severe	<25	<20	<15	<200 or <15%

1.5 Therapie der HIV-Infektion

1.5.1 Kombinierte antiretrovirale Therapie

1987 wurde das Nukleosidanalogon Zidovudin (AZT) als erstes Medikament gegen HIV auf den Markt gebracht. Die erhofften Erfolge blieben jedoch aus [51]. Auch weitere nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) konnten als Monotherapie das Überleben HIV-Infizierter nicht verlängern. Erst die Kombination aus zwei HIV-Medikamenten (NRTIs) führte zu deutlich besseren Behandlungsergebnissen [52]. Anfang 1996 wurde Ritonavir als Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse eingeführt. Die Veröffentlichung einer Studie, in der durch die Kombination von einem Proteinase-Inhibitor mit zwei

Nukleosidanaloga eine Senkung der Häufigkeit von AIDS und Todesfällen von 38% auf 22% [53] verzeichnet werden konnte, läutete eine neue Ära ein. Innerhalb kürzester Zeit wurde in den Industriestaaten nahezu jeder Patient mit fortgeschrittener HIV-Infektion mit der kombinierten antiretroviralen Therapie HAART (highly active antiretroviral therapy) behandelt.

Aktuell werden fünf verschiedene Wirkstoffklassen zur Behandlung der HIV-Infektion eingesetzt:

- Nukleosidische bzw. nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
- Proteinase-Inhibitoren
- Entry-Inhibitoren (Attachment-Inhibitoren, Ko-Rezeptor-Antagonisten, Fusionsinhibitoren)
- Integrase-Inhibitoren

Die nukleosidischen bzw. nukleotidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) setzen an der viralen Reversen Transkriptase an. Als alternative Substrate konkurrieren sie mit den physiologischen Nukleosiden bzw. Nukleotiden der Zelle und sorgen für einen DNA-Ketten-Abbruch während der Transkription der Virus-RNA.

Das gleiche Zielenzym haben die nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI). Sie binden direkt und nicht-kompetitiv an die Reverse Transkriptase. Durch Blockade einer katalytisch aktiven Bindungsstelle bewirken sie eine Verlangsamung der Polymerisation.

Die HIV-Protease spaltet ein virales Makroprotein in seine Untereinheiten, was für die Infektiösität des Virus entscheidend ist. Protease-Inhibitoren unterbinden diese proteolytische Teilung und nicht-infektiöse Viruspartikel werden gebildet.

Neuere Medikamente, die sog. Entry-Inhibitoren, verhindern den Eintritt des Virus in die Zelle. Hierbei unterscheidet man anhand der verschiedenen Ansatzpunkte zwischen Attachment-Inhibitoren, Ko-Rezeptor-Antagonisten und Fusionsinhibitoren.

Die fünfte Wirkstoffklasse stellen die Integrase-Inhibitoren dar. Sie unterbinden den Einbau der viralen DNA in das Genom der Wirtszelle.

Unter Berücksichtigung von Begleiterkrankungen, Kontraindikationen, wirts- und erregerspezifischen Faktoren wird eine Dreier-Medikamentenkombination (HAART) ausgewählt. Durch HAART kann jedoch keine Heilung der HIV-Infektion erzielt werden. Das Ziel ist es, die Viruslast unter die Nachweisgrenze zu senken, wodurch sich das Immunsystem des Patienten regenerieren kann. Bei kontinuierlicher Einnahme kann das Vollbild AIDS lebenslang verhindert werden [54].

1.5.2 Therapie für Kinder in ressourcenarmen Ländern

Der Großteil der HIV-positiven Kinder lebt in ressourcenarmen Ländern. Die WHO-Leitlinien richten sich jeweils nach dem neuesten Stand des Wissens und versuchen die eingeschränkten Behandlungsbedingungen in den Entwicklungsländern zu berücksichtigen. Die aktuellsten WHO-Leitlinien empfehlen den Therapiebeginn für alle HIV-positiven Säuglinge und nun auch Kleinkinder zwischen 12 und 24 Monaten ohne Berücksichtigung der CD4-Zahl oder des klinischen WHO-Stadiums. Kinder zwischen zwei und fünf Jahren sollten bei einer CD4-Zahl unter 750 Zellen/ μ l bzw. unter 25% unabhängig des WHO-Stadiums die Therapie erhalten. Bei über fünfjährigen Kindern wird wie bei Erwachsenen der Beginn von ART bei CD4-Zahlen unter 350 Zellen/ μ l unabhängig vom klinischen WHO-Stadium empfohlen. Bei allen HIV-infizierten Kindern, die sich im klinischen WHO-Stadium 3 und 4 befinden, sollte unabhängig von der CD4-Zahl ein Therapiebeginn erfolgen [49].

Die WHO empfiehlt Entwicklungsländern eine begrenzte Zahl von Medikamenten für das First-Line-Regime und dazu passende Second-Line-Medikamente auszuwählen. Wichtig für einen breiten Zugang zu ART ist die Standardisierung und Vereinfachung der ART-Regime. Die bevorzugte Medikamentenkombination zur First-Line-Therapie sind zwei nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer und ein nicht-nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Hemmer [49].

In Annex B sind die Dosierungen sowie die möglichen Nebenwirkungen nach der PAAD (Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS) detailliert beschrieben. Es folgt eine Zusammenfassung der Wirkung und Nebenwirkungen der empfohlenen Medikamenten aus den WHO-Leitlinien 2009 [49].

Lamivudin (3TC) gilt als potenter NRTI mit sehr guten Ergebnissen bezüglich Effektivität, Sicherheit und Toleranz in HIV-positiven Kindern und ist daher ein etabliertes Medikament im First-Line-Regime.

Als weiterer NRTI stehen Stavudin (D4T), Zidovudin (AZT) und Abacavir (ABC) zur Wahl. Bei eingeschränkten Möglichkeiten zur Überwachung der Laborparameter wird D4T bevorzugt empfohlen. Es werden jedoch Langzeittoxizitäten beschrieben. Durch intrazelluläre Akkumulation des Medikaments und dessen Metaboliten kann es zur Schädigung der Mitochondrien kommen. Dies führt zu Nebenwirkungen wie Lipodystrophie bzw. -atrophie und peripherer Neuropathie. Unter AZT entwickelt ein hoher Anteil der Kinder eine Anämie in den ersten Monaten der Therapie, weshalb eine enge Überwachung des Hämoglobins gefordert wird. In der Langzeitbehandlung scheint AZT aber besser verträglich als D4T zu sein [49].

Als drittes antivirales Medikament wird ein NNRTI, Nevirapin (NVP) oder Efavirenz (EFV) empfohlen. NNRTI reduzieren schnell die Viruslast, sind aber sehr rezistenzunfähig. Daher sollten regelmäßige Viruslastmessungen angestrebt werden. NVP wird auch als Prophylaxe zur Risikoreduktion perinataler HIV-Transmission verwendet. Er ist derzeit der einzige zugelassene NNRTI für Kinder unter drei Jahren. Nebenwirkungen sind Ausschlag bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom und Hepatotoxizität.

Efavirenz sollte nicht bei Kindern unter drei Jahren angewendet werden, da es für sie keine etablierte geeignete Dosis des Medikamentes gibt. EFV ist v.a. assoziiert mit Nebenwirkungen des zentralen Nervensystems und Teratogenität. Darüber hinaus kann es Hautausschlag hervorrufen, was jedoch meist kein Absetzen des Medikaments erzwingt. Bei Kindern mit psychiatrischen Vorerkrankungen, bei einer möglichen Schwangerschaft bzw. während des ersten Schwangerschaftstrimenons sollte EFV vermieden werden. Bei Kindern

über drei Jahre, die mit Tuberkulose co-infiziert sind, ist es der NNRTI der Wahl [49].

Bei Versagen des First-Line-Regimes sollte auf Second-Line-Medikamente umgestellt werden. Bei einer NNRTI-basierten Therapie wird empfohlen auf ein PI-basiertes Second-Line-Regime - kombiniert mit zwei neuen NRTIs - zu wechseln. LPV geboostert mit RTV (LPV/r) ist hierbei der bevorzugte Protease-Inhibitor für Kinder. Mögliche Nebenwirkungen sind v.a. metabolische Veränderungen. DDI, ein weiterer NRTI, wird mittlerweile nicht mehr als Kombinationspartner in der Second-Line-Therapie empfohlen, da nur eine begrenzte Bioverfügbarkeit erreicht werden kann. In den neuen Guidelines wird die Fortsetzung von 3TC (neben AZT bzw. D4T) trotz möglicher Resistenzen als Kombinationspartner zu LPV/r bevorzugt [49].

Das Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) ist definiert als eine paradoxe klinische Verschlechterung in den ersten Wochen nach dem Start der antiretroviralen Therapie. Das verbesserte Immunsystem interagiert mit Organismen, die sich während der frühen Stadien der HIV-Infektion im Körper angesiedelt haben. Keime wie Mykobakterien, Kryptokokken, Pneumocystis jiroveci, Aspergillen und Candida albicans, aber auch Herpes-Viren, z.B. CMV, und das Hep-B-Virus können IRIS auslösen [42]. In schweren Fällen ist eine Glucokorticoid-Therapie und/oder ein vorübergehendes Absetzen der ART indiziert [20]. Eine Differenzierung, ob die Symptome eine Verschlimmerung einer bereits latent bestehenden Infektion oder eine neue opportunistische Erkrankung, ein IRIS oder Medikamentennebenwirkungen präsentieren, ist oft sehr schwierig.

1.5.3 Effektivität von ART bei Kindern

Zahlreiche Studien belegen, dass durch die antiretrovirale Kombinationstherapie ein verbessertes Überleben, eine Reduktion opportunistischer Erkrankungen und anderer Komplikationen der HIV-Infektion, eine Verbesserung von Wachstum und neurokognitiven Funktionen sowie eine erhöhte Lebensqualität der behandelten Kinder erzielt werden kann [55-62]. In

Verbindung mit dem vermehrten Einsatz von ART kam es zwischen 1994 und 2006 zu einem signifikanten Rückgang der Mortalität bei HIV-infizierten Kindern in den USA und Europa [55, 58, 60, 63, 64]. Ciaranello et al. [65] konnten anhand einer systematischen Durchsicht und Metaanalyse von publizierten Berichten über HIV-RNA- und CD4-Zahl-Ergebnisse behandlungsnaiver Kinder zwischen 0 und 17 Jahren zeigen, dass die Erfolge unter zwölfmonatiger antiretroviraler Therapie in ressourcenbegrenzten Settings mit denen aus entwickelten Ländern vergleichbar sind.

2 Fragestellung

Die mittel- und langfristigen Nebenwirkungen der empfohlenen antiretroviralen Therapie für Kinder sind jedoch bisher nur vage erforscht. Einige der Medikamente, die Kinder in Ländern mit hoher HIV-Prävalenz erhalten, werden in den Industriestaaten aufgrund ihrer Nebenwirkungen und besserer Alternativen bei Erwachsenen meist nicht mehr eingesetzt. Interindividuelle Pharmakogenetik, oft unzureichendes Drugmonitoring und der Mangel an differenzierten Dosierungs- sowie Diagnostikmöglichkeiten stellen die Pädiater vor eine große Herausforderung. Es fehlt an großangelegten, randomisierten Studien, die Wirkung und Nebenwirkungen der Medikamente über mehrere Jahre im kindlichen Mechanismus, v.a. in ressourcenarmen Settings untersuchen.

Am Beispiel einer Kohorte von HIV-infizierten Kindern in Kambodscha, die bis zu sechs Jahre antiretroviral behandelt wurden, sollen Wirkung und Verträglichkeit der Medikamente anhand immunologischer und klinischer Parameter dargestellt werden. Darüber hinaus sollen Probleme und Herausforderungen bezüglich der Erfassung von Langzeittoxizitäten in HIV-Behandlungsprogrammen in ressourcenarmen Ländern am Beispiel des Projektes in Kambodscha erörtert werden.

3 Rahmenbedingungen der Studie

3.1 Kambodscha



Abbildung 5: Karte von Kambodscha mit angrenzenden Ländern, Quelle: *Königliche Botschaft von Kambodscha, Berlin* [66]

3.1.1 Demographie

Der südostasiatische Staat Kambodscha ist mit einer Gesamtfläche von 181.035 qkm etwa halb so groß wie Deutschland. Das Land am Golf von Thailand grenzt im Norden und Westen an Thailand, im Norden an Laos und im Osten an Vietnam (Abbildung 5). Derzeit leben dort ca. 14,9 Millionen Menschen [67]. 32% der kambodschanischen Bevölkerung sind unter 14 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt liegt bei 22,9 Jahre und die Lebenserwartung bei 62,54 Jahre [68]. 80% der Bevölkerung leben und arbeiten auf dem Land. In der Hauptstadt Phnom Penh wohnen knapp zwei Millionen Menschen. Die offizielle Amtssprache ist Khmer und die Staatsreligion der Buddhismus. Seit 1993 ist Kambodscha eine konstitutionelle Monarchie mit einem demokratischen Mehrparteiensystem [69].

3.1.2 Geschichtlicher und wirtschaftlicher Hintergrund

Kambodscha leidet noch heute unter den Folgen der Zeit des Bürgerkrieges zwischen 1970 und 1999. Diese Phase war geprägt von zahlreichen Konflikten, Unsicherheit und Instabilität und gipfelte im dunkelsten Kapitel der kambodschanischen Geschichte, dem Khmer Rouge Regime von 1975 bis 1979 [70]. Der Terrorherrschaft von Pol Pot fielen 1,7 Millionen Menschen zum Opfer, unter ihnen ein Großteil der geistigen Elite des Landes [71]. Viele Menschen flüchteten ins Ausland und hinterließen ein Land, in dem nahezu die gesamte Kultur, Infra- und Gesellschaftsstruktur zerstört worden war [69]. Es folgte eine Zeit anhaltender politischer Unruhen unter vietnamesischer Besatzung. Mit der Unterzeichnung des Pariser Friedensabkommens 1991 wurde der Prozess des demokratischen Wiederaufbaus und der wirtschaftlichen Neuorientierung eingeleitet. Jedoch konnte dem Bürgerkrieg erst in den späten 90er Jahren, nach der Kapitulation der letzten Khmer Rouge Guerillas, ein Ende gesetzt und eine Normalisierung des gesellschaftlichen und politischen Lebens hergestellt werden. Kambodscha hat seither bemerkenswerte Schritte in Richtung Reintegration in regionale und globale Gemeinschaften sowie ein rasches Wirtschaftswachstum erzielt. [67, 71, 72, 73, 74]

Das Land zählt dennoch weiterhin mit einem Pro-Kopf-Einkommen von durchschnittlich 801 USD zu der Gruppe der „Least Developed Countries“ [68]. Ein Drittel des Bruttoinlandsproduktes fällt auf die Landwirtschaft, die aber für 80% der Bevölkerung die einzige Einkommensquelle bietet. 45% der Wirtschaftsleistung macht der Dienstleistungssektor, insbesondere der Tourismus, aus. Weitere Wirtschaftsbranchen sind Bauwirtschaft und die Textilindustrie. Das Bildungssystem ist trotz breiter Verbesserungsbemühungen der Regierung noch immer stark unterentwickelt. 22% der Bevölkerung sind Analphabeten. Ein weiteres Problem stellt die weit verbreitete und traditionell weitgehend akzeptierte Korruption dar. So befindet sich Kambodscha auf dem Korruptionswahrnehmungsindex der NGO „Transparency International“ auf Platz 154 von 178 Ländern [69]. Laut dem Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (BMZ) ist die Armut - 35% der Bevölkerung leben unter der nationalen Armutsgrenze [75] - eine der drängendsten

Herausforderungen Kambodschas, da sie alle weiteren Bemühungen zum Erreichen der Millenniumsentwicklungsziele erschwere [69]. Nach neuesten Zahlen von der CDHS liegt die Kindersterblichkeit unter fünf Jahren bei 54 auf 1000 Geburten (Stand 2010) [76]. Noch besorgniserregender ist die Müttersterblichkeit von 472 pro 100.000 Lebendgeburten (Stand 2005) [77]. Nur ca. 60% der Menschen haben gesicherten Zugang zu sauberem Trinkwasser [69].

3.1.3 Das kambodschanische Gesundheitssystem

Das Gesundheitssystem erlitt unter Pol Pots Regime einen nahezu kompletten Zusammenbruch [73]. Die Roten Khmer zerstörten die Krankenhäuser, während fast alle Ärzte sowie viele medizinische Fachkräfte ermordet wurden oder ins Exil flüchteten. Besonders in der politisch instabilen Zeit, aber auch heute noch, stellt/e Korruption im Gesundheitssektor ein großes Problem dar. Viele Gesundheitsleistungen wurden bzw. werden „out-of-the-pocket“, d.h. aus den privaten Haushalten bezahlt [73, 74, 77]. In den letzten Jahren entwickelte die Regierung einen Strategieplan für die Reform und den Aufbau des Gesundheitssektors. Vor allem auch für die arme Bevölkerung soll ein System der sozialen Absicherung und ein gemeindebasiertes Krankenversicherungssystem aufgebaut werden [69]. Die Bemühungen der Regierung werden von ca. 20 multi- und bilateralen Geldgebern und mehr als 100 gesundheitsbezogenen internationalen und nationalen NGOs unterstützt. Der Global Fund to Fight AIDS, Tuberculosis and Malaria (GFATM) und die Global Alliance for Vaccines and Immunizations (GAVI) tragen dazu maßgeblich bei, ergänzt durch einige weitere Global-Health-Initiativen [77]. Nach Einschätzung der WHO seien aber noch viele Defizite im Gesundheitssystem zu beheben. Die Qualität des Gesundheitsservices in öffentlichen und privaten Einrichtungen sei oft sehr niedrig. So seien z.B. einfache Infektionskontrollmaßnahmen in den großen Krankenhäusern und in Gesundheitszentren insuffizient und das Ausbildungsniveau der Fachkräfte niedrig, gekoppelt mit einer geringen Arbeitsmotivation [74].

3.1.4 HIV in Kambodscha

In Kambodscha wurde 1991 der erste Fall einer HIV-Infektion beschrieben [78]. Die HIV-Prävalenz bei Erwachsenen stieg daraufhin rasch an und erreichte mit über 2%, aus anderer Quelle bis 3% [78], in den Jahren 1997/98 ihren Höhepunkt [79] (Abbildung 6). Dieser Anstieg wird mit dem UN-Mandat 1991 in Verbindung gebracht. Die Zahl der Prostituierten erhöhte sich nach dem Einsatz der UNTAC (United Nations Transitional Authority in Cambodia) stark. Die vorherrschende Meinung ist, dass UN-Soldaten das HI-Virus nach Kambodscha brachten und es über die „Sexworkers“ und deren Klienten eine rasche Verbreitung fand. Kambodschanische Männer, die zum Geld verdienen in die Großstädte zogen, besuchten die Bordelle, infizierten sich mit HIV und übertrugen die Krankheit auf ihre Ehefrauen.

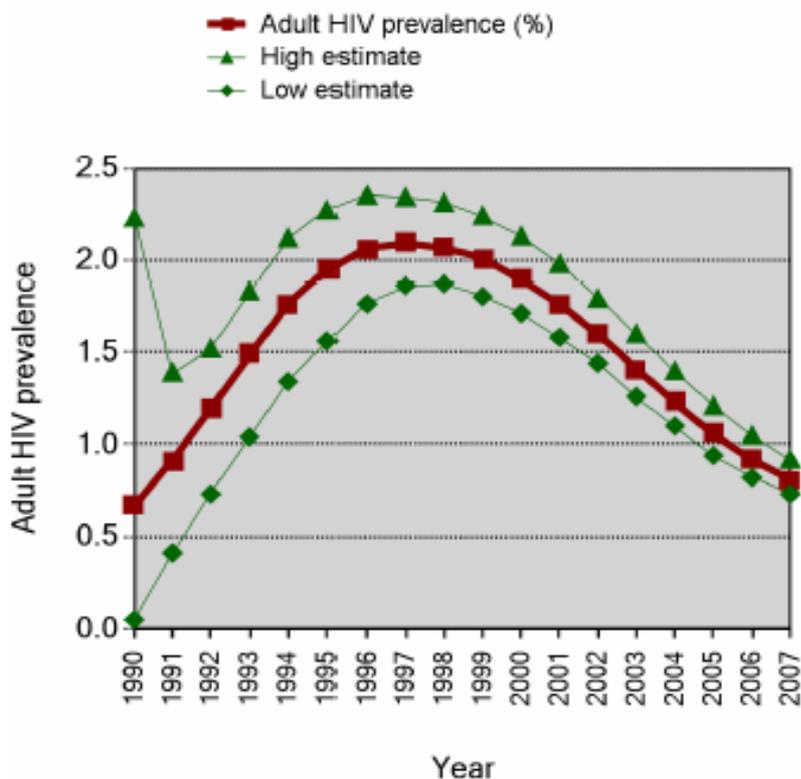


Abbildung 6: Verlauf der geschätzten HIV-Prävalenz in der Gruppe der 15-49 Jährigen in Kambodscha 1990-2007, Quelle: UNAIDS, Report on the global AIDS epidemic, 2008 [79]

Laut der WHO nahm die Prävalenz als Antwort auf die erfolgreiche sog. „100% Kondom-Kampagne“ für die Risikogruppe der kommerziellen Sexarbeiter und deren Kunden, in der u.a. umfangreiche Aufklärung betrieben und Kondome kostenlos bereitgestellt wurden, und aufgrund der hohen AIDS-bezogenen Sterblichkeit nach 1997 wieder ab [73]. Das Gesundheitsministerium versuchte durch weitere nationale Programme, unterstützt durch internationale Hilfe, auf die Epidemie zu reagieren. 2001 konnten antiretrovirale Medikamente offiziell von der Regierung bereitgestellt werden, jedoch beschränkte sich der Zugang auf wenige größere Krankenhäuser [73]. Ein Teil der damaligen Versorgungslücke wurde von zahlreichen internationalen NGOs, u.a. Maryknoll gedeckt. Des Weiteren entwickelte das National Center for HIV/AIDS, Dermatology and STD (NCHADS) im Jahr 2003 das Programm „Continuum of Care of people living with HIV/AIDS“. Es wurden landesweit in den sog. „Operational Districts“ Anlaufstellen für HIV-positive Menschen geschaffen, die für Aufklärung und gesundheitliche Betreuung an der Basis sorgen sollten [73]. Ende 2008 forderte die Regierung die NGOs, u.a. MSF und Maryknoll, auf, sich in der medizinischen Betreuung HIV-Infizierter zurückzuziehen, um eine zentralverwaltete und -kontrollierte Versorgung in Kambodscha verwirklichen zu können. Dies sei nach Meinung von Maryknoll ein großer Schritt für die Betreuung der HIV/AIDS Patienten in Kambodscha seitens der Regierung gewesen und zeige, dass das Gesundheitsministerium mehr Verantwortung in diesem Bereich übernehme [80]. Neueste Zahlen belegen einen HIV-Prävalenz-Rückgang auf bis zu 0,5% bei Erwachsenen mit einer bemerkenswerten Verbreitung von ART von über 90% in der Bevölkerung [2]. Kambodscha ist eines der wenigen Länder, das das Millennium-Entwicklungsziel 6 bezüglich HIV/AIDS bereits erreicht hat [81]. In der Bevölkerung wurde durch umfangreiche und basisorientierte Aufklärungsprogramme das Bewusstsein gegenüber AIDS geschult, so dass laut Veröffentlichung des CDHS 2010 von einem Wissen über AIDS von 99% der in Kambodscha lebenden Menschen auszugehen ist [82].

3.2 Projektbeschreibung: Little Sprouts



Abbildung 7: Gruppenfoto von Kindern aus Little Sprouts bei einem Ausflug ans Meer

3.2.1 Maryknoll Fathers and Brothers

Maryknoll ist ein römisch-katholischer Missionsorden, der 1911 gegründet wurde. Aus einem gemeinsamen Ursprung entstanden drei unabhängige Organisationen, die Maryknoll Sisters, die Maryknoll Lay Missioners und die Maryknoll Fathers and Brothers. Das Wirkungsgebiet der ca. 550 Priester erstreckt sich über Lateinamerika, Afrika und Asien. Ihre Mission ist es, Seite an Seite mit den Armen und Bedürftigen zu leben, mit dem Bestreben, Armut zu bekämpfen, das Gesundheitswesen zu stärken und Frieden und soziale Gerechtigkeit zu erlangen [83]. In Kambodscha arbeiten die Maryknoll Fathers and Brothers seit 1996 u.a. im Projekt Seedling of Hope. Menschen mit HIV/AIDS und deren Familie fanden bzw. finden dort soziale wie auch finanzielle Unterstützung und Begleitung. Viele der betreuten Menschen, die an

AIDS verstarben, hinterließen Kinder, unter ihnen einige, die selbst mit dem HI-Virus infiziert und an AIDS erkrankt waren. Die Priester von Maryknoll reagierten darauf mit der Gründung von Little Sprouts. Es war 2001/2002 eines der ersten Projekte in Kambodscha, das sich um Kinder mit HIV/AIDS kümmerte und antiretrovirale Medikamente für sie bereitstellte. Das Ziel von Little Sprouts war es, die Kinder sowohl medizinisch als auch psychosozial und finanziell zu unterstützen [84].

3.2.2 Struktureller Aufbau

Insgesamt wurden drei unterschiedliche Betreuungssituationen geschaffen. In Form von betreuten Wohnhäusern, den sog. „group homes“, erhielten verwaiste Kinder bzw. Kinder, deren Familie nicht ausreichend für sie sorgen konnte, ein neues Zuhause. In einem Haus wohnten ca. zwölf Kinder, die von ein bis drei dort lebenden Erwachsenen betreut wurden. Kinder, die in näherer Umgebung bei Verwandten leben konnten, wurden von Little Sprouts Mitarbeitern regelmäßig und engmaschig besucht. Zusätzlich ermöglichte Little Sprouts sehr weit entfernt lebenden Kindern, mindestens einmal im Monat in die Organisation zu kommen, um Medikamente und ggf. eine ärztliche Konsultation zu erhalten. Bei logistischen Hürden wurde eine Anbindung in andere ART-Programme angestrebt.

3.2.3 Medizinische Versorgung

Das Setting der medizinischen Versorgung veränderte sich in den Jahren des Zeitraums dieser Studie aufgrund von organisations- und landespolitischen Gegebenheiten fortlaufend. Die HIV-positiven Kinder wurden anfangs von nicht-medizinisch ausgebildeten Mitarbeitern betreut, die sich ihr Wissen über die HIV-Medikamente mit Hilfe von Büchern aneigneten und die Medikamente privat aus Thailand bezogen. Zwischen 2002 und 2007 beschäftigte Maryknoll zwei Ärzte vor Ort, die die Kinder regelmäßig untersuchten und opportunistische Erkrankungen therapierten. Der Zugang zu ART wurde über die Jahre durch das kambodschanische Gesundheitsministerium und

internationale Hilfsorganisationen erleichtert [85]. 2007 beschloss die Projektleitung, zukünftig keine weiteren Kinder mehr aufzunehmen, um allen Kindern bzw. Jugendlichen eine konstante Unterstützung bis ins Erwachsenenalter gewährleisten zu können. Fortan war eine zweimal wöchentliche Sprechstunde von einem Kinderarzt ausreichend. Zusätzlich war eine Krankenschwester vor Ort tätig, die, selbstständig oder in Rücksprache mit dem Arzt, leichtere Krankheiten therapieren bzw. die Entscheidung zur Klinikeinweisung fällen konnte. Gemäß dem Kurs der kambodschanischen Regierung stellte Maryknoll Anfang 2009 das medizinische Angebot innerhalb der NGO ein und band die Kinder an die entsprechenden nationalen Krankenhäuser an. Alle Kinder von Little Sprouts, die eine antiretrovirale Therapie benötigen, wurden über das neu implementierte landesweite Regierungsprogramm weiter medikamentös versorgt.



Abbildung 8: Patientin von Little Sprouts bei einer Konsultation im nationalen Krankenhaus

2012 wurde Little Sprouts dem Projekt Seedling of Hope Youth untergeordnet und einige der „Group-Home-Kinder“ in die Selbstständigkeit entlassen bzw. zu Verwandten überwiesen.

Neben Seedling of Hope und Little Sprouts legte Maryknoll seit 2006 einen

großen Schwerpunkt auf das PMTCT-Projekt für HIV-positive schwangere Frauen.

3.2.4 Behandlungsleitlinien

Diagnostik und Behandlung erfolgte weit möglichst nach den WHO bzw. nationalen Leitlinien. Vor Therapiestart wurden die oft sehr stark unterernährten Kinder mit Vitaminpräparaten versorgt, um sie in einen stabilen Allgemeinzustand zu bringen und die Medikamenteneinnahme zu üben. Zusätzlich bekam jedes Kind alle drei Monate prophylaktisch Albendazol gegen Wurminfektionen. Nach positivem HIV-Test wurden die Viruslast sowie u.a. die CD4-Zellen bestimmt und ein Tuberkulose-Test durchgeführt. Kinder mit einer CD4-Prozentzahl unter 15% und Kinder unter einem Jahr erhielten Cotrimoxazol zur PCP-Prophylaxe. Ein Beginn der antiretroviralen Therapie erfolgte bei einer CD4-Prozentzahl unter 15% und in den klinischen WHO-Stadien 3 und 4, vorausgesetzt, dass die Medikamente kontinuierlich akquiriert und eingenommen werden konnten. Alle Kinder unter drei Jahren bzw. einem Gewicht unter zehn Kilogramm erhielten Stavudin, Lamivudin und Nevirapin. Alternativ-Präparate im Falle von Intoleranz oder Interaktion mit anderen Medikamenten waren Zidovudin und Efavirenz. So bekamen Kinder über drei Jahre, die mit Tb coinfiziert waren und antibiotisch behandelt werden mussten, Efavirenz, Stavudin und Lamivudin verabreicht. Als Second-Line-Medikamente standen Didanosin und Lopinavir/Ritonavir zur Verfügung. Nach Therapiestart wurden Verlaufsuntersuchungen abhängig vom klinischen Zustand in drei- bis sechsmonatigen Abständen angestrebt.

3.2.5 DOT-Programm

Maryknoll implementierte von Beginn an ein System der direkt überwachten Behandlung (DOT), d.h. geschulte Betreuer verabreichten den Kindern zweimal täglich die Medikamente und notierten die Adhärenz. Treffen mit dem Projektmanager, zweimal pro Woche, dienten zur Überprüfung der Arbeit der Betreuer und der Besprechung von Problemen. Eine zusätzliche Kontrolle über

den Allgemeinzustand der Kinder erfolgte durch die sog. „Fallmanager“, die jedes Kind regelmäßig besuchten, um sich nach dem Wohlbefinden zu erkundigen. Dieses DOT-Programm wurde bis Ende 2008 fortgeführt, weshalb von einer sehr hohen Adhärenz über den gesamten Untersuchungszeitraum ausgegangen werden kann.



Abbildung 9: Im Rahmen des DOT-Programms bekommen die Kinder die HIV-Medikamente von ihren Betreuungspersonen verabreicht

4 Methodik

Der Aufbau der Studie ist in drei Teile gegliedert:

1. Epidemiologische Studie einer ausgewählten Kohorte [86]
2. Anamnestische Befragung und klinische Untersuchung von zufällig ausgewählten Patienten
3. Klinische Fallbeispiele

Die ethische Zustimmung zur Datenerhebung wurde im Vorhinein von dem damaligen Projektleiter von Little Sprouts, Father Jim Noonan, und dessen Mitarbeitern gegeben. Nach den Prinzipien des „Informed Consent“ [87] wurden die Kinder und deren Betreuer über die Studie informiert und willigten den Untersuchungen ein. Alle Daten wurden anonymisiert behandelt.

4.1 *Epidemiologische Studie*

4.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Studie umfasst alle Kinder, die in der Zeit von Juni 2002 bis Ende 2007 in Little Sprouts eine antiretrovirale Therapie begonnen haben. Einschlusskriterien waren der Nachweis eines positiven HIV-Testes und ein Therapiestart im Alter von 0 bis 15 Jahren.

Ausgeschlossen wurden die Kinder, deren HIV-Status negativ oder unbekannt war, sowie die HIV-positiven Kinder, die noch keine Therapie erhielten oder die Medikamente und Verlaufsuntersuchungen anderorts bezogen.

4.1.2 Erhebung der epidemiologischen Daten

Vor bzw. bei Therapiebeginn wurde eine Akte für jedes Kind angelegt. Die Akte beinhaltet einen Bogen über Angaben zur Person, u.a. Name, Geschlecht, Geburtsdatum und Herkunft. Des Weiteren wurden Befunde über Gewicht, Größe und klinische Auffälligkeiten sowie Behandlungen, wie Vitaminsubstitutionen, Impfungen und die o.g. prophylaktischen Therapien

gesammelt. Gelegentlich wurden genauere Informationen über opportunistische Erkrankungen und die HIV-Stadieneinteilung nach der WHO oder CDC notiert. Bei Behandlungsbeginn wurde das Datum angegeben und ein Therapieplan erstellt. Die Blutproben wurden in externe Laboratorien geschickt, von 2002 bis 2005 an das Institut Pasteur du Cambodge, ab 2005 überwiegend an das Laboratoire National und die Ergebnisse zurück an Little Sprouts gesendet. Die klinischen Untersuchungen und Behandlungen im Verlauf wurden auf Papierbögen festgehalten und zur Akte geheftet. Bei Konsultationen außerhalb der „Follow-up“-Terminen erfolgte eine symptomorientierte Untersuchung. In den Krankenakten wurden keine spezifische Todesursachen und nur bedingt spezifische Gründe eines Therapiewechsels notiert.

Die vorliegenden Daten wurden von Februar bis April 2009 im Projekt Little Sprouts in Phnom Penh Kambodscha erhoben. Es erfolgte die Bearbeitung aller in der Organisation vorhandenen Krankenakten, das heißt die laufenden sowie die archivierten Akten derjenigen Kinder, die seit der Gründung bis dato aus dem Projekt ausgeschieden waren. Zur Datensammlung wurde eine Datenbank mit Access 2007 erstellt. Die erhobenen Parameter waren Name, Geburtsdatum, Art der Betreuungssituation, HIV bzw. ART relevante Laborparameter (CD4-Helferzellen, Leukozyten, Hämoglobin, SGOT, SGLT und ggf. Viruslast), Größe, Gewicht, Temperatur sowie klinische Untersuchungsbefunde. Des Weiteren wurden der Beginn, die Medikamentenkombination und ggf. der Wechsel der antiretroviralen Therapie erfasst. Von einer Erhebung der Therapiemaßnahmen der opportunistischen bzw. akuten Erkrankungen wurde abgesehen. Digitale Listen und Tabellen der Organisation dienten zum Abgleich und ggf. zur Ergänzung der Daten. Die weitere Datenbearbeitung erfolgte mit Microsoft Excel, die statistische Auswertung mit SPSS (IBM Statistics 20).

4.1.3 Analyse der epidemiologischen Daten

4.1.3.1 Übersicht des Gesamtkollektivs

Zunächst wurde ein Überblick des Gesamtkollektivs der von Little Sprouts

betreuten Kinder erstellt. Hier mit eingeschlossen waren alle Kinder, von denen eine Akte in Little Sprouts vorlag. Genauere Auswertungen bezogen sich anschließend auf die Kinder, die antiretrovirale Medikamente und Verlaufsuntersuchungen von Little Sprouts erhielten.

4.1.3.2 Charakteristika der Kohorte bei Therapiebeginn

Die behandelten Kinder wurden nach Alter, Geschlecht, Art der Betreuungssituation, dem Tuberkulose-Status sowie nach Weight-for-Age-Z-Score, CD4-Helferzellzahl/-prozent und dem First-Line-Regime bei Therapiebeginn kategorisiert. Annex C zeigt die Kategorien mit den jeweiligen Einteilungskriterien. Bei unterschiedlichen Angaben in den Listen und Akten wurden die Geburtsdaten gewählt, die in der zum Zeitpunkt der Datenerhebung aktuellsten Liste vermerkt waren.

4.1.3.3 Verlauf des Weight-for-Age Z-Score

Bei nahezu allen gesundheitsbezogenen Vorstellungen in der Organisation wurde das Gewicht der Kinder notiert, Messungen der Größe hingegen nur selten. Mit Epi Info erfolgte die Berechnung der Weight-for-Age, Height-for-Age und Weight-for-Height Z-Scores. Dieses Programm trägt die Gewichts- und Größenmessungen gegen das Alter der Kinder bzw. Gewicht und Größe gegeneinander auf und vergleicht das Ergebnis mit einer vorgegebenen Population. Daraus entstehen Z-Score-Werte. Sie zeigen, wie stark die anthropometrischen Werte der untersuchten Kinder von einer vorgegebenen Norm abweichen [88].

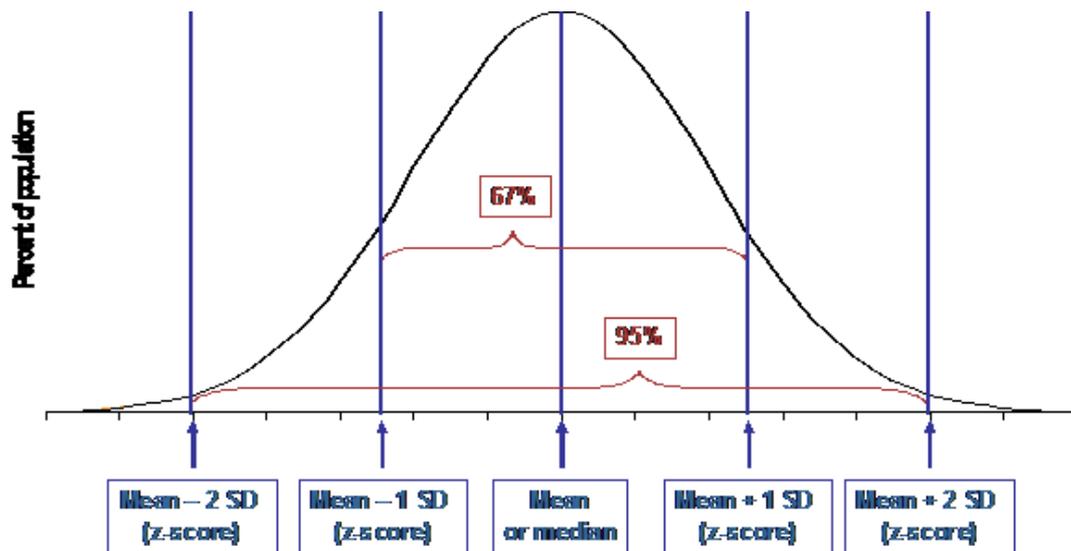


Abbildung 10: Graphische Darstellung eines Z-Scores, Quelle: London School of Hygiene and Tropical Medicine, *The use of epidemiological tools in conflict-affected populations: open-access educational resources for policy-makers* [88]

Ein WAZ-Score von unter -2,0 z.B. bedeutet, dass das Gewicht-Alter-Verhältnis des Kindes kleiner als zwei Standardabweichungen, sprich 95%, der Vergleichspopulation ist. Dies liegt nach der allgemeingültigen Definition außerhalb der Norm und sagt aus, dass das Kind untergewichtig ist. In der verwendeten Epi Info Software sind als Vergleichsdaten für die anthropometrischen Werte die Daten der CDC (Centers for Disease Control and Prevention) integriert. Die aktuelleren WHO-Daten konnten nicht verwendet werden, da diese bisher nur bis zum Alter von zehn Jahren veröffentlicht sind [89].

Zur Auswertung wurden die WAZ-Score-Werte von jedem Kind in sechsmonatige Phasen eingeteilt und die Mittelwerte derer errechnet. So umfasst die erste Phase alle Messungen des Kindes zwischen drei Monate vor bzw. nach Therapiestart, die zweite Phase von drei bis neun Monate nach Beginn von ART, die dritte neun bis fünfzehn Monate usw.. Es wurden die Daten der Kinder ausgewertet, von denen Werte aus mindestens zwei Phasen vorhanden waren. Der Verlauf des WAZ-Score dieser Kinder wurde über sechs Jahre in Boxplots dargestellt und die Mittelwerte auf signifikante Änderungen geprüft.

Die vereinzelt Daten der Körpergröße und die daraus errechneten Werte des Weight-for-Height und Height-for-Age Z-Score konnten zur Datenkontrolle und für Einzelfallanalysen genutzt werden.

4.1.3.4 Verlauf der CD4-Helferzellen

CD4-Helferzellzahl/ μ l und CD4-Helferzell-Prozentwerte wurden vor bzw. zu Beginn von ART, in den Verlaufsuntersuchungen im Abstand von drei bzw. sechs Monaten und bei klinischer Indikationsstellung ermittelt. Die Messergebnisse eines Kindes wurden, wie die WAZ-Score-Werte, in sechsmonatige Phasen zusammengefasst und die Mittelwerte errechnet. Es erfolgte die Darstellung des Verlaufes der beiden Parameter ab Therapiestart über sechs Behandlungsjahre in Boxplots aller Kinder und in Aufschlüsselung des Alters jünger und älter als fünf Jahre bei Therapiebeginn, sowie eine Prüfung auf signifikante Veränderungen der Mittelwerte zwischen den Phasen. Es wurden die Daten der Kinder verwendet, von denen Werte in mindestens zwei Phasen vorhanden waren. Fehlende Werte wurden Variable für Variable ausgeschlossen, um die maximale Datenzahl zu nutzen. Der Verlauf der Kinder mit Therapieversagen, in denen ein Wechsel auf Second-Line-Medikamente stattfand, wurde separat dargestellt und eine Tabelle der Charakteristika dieser Kinder erstellt. Mögliche Gründe des Therapieversagens wurden anhand der Akten sowie Befragungen der NGO-Mitarbeiter eruiert.

4.1.3.5 Überlebensrate und Sterbefälle

Die Darstellung der Überlebensrate erfolgte mittels einer Kaplan-Meier-Überlebenskurve über den gesamten Beobachtungszeitraum unter Therapie. Die Mortalitätsrate wird als Anzahl der Todesfälle pro 100 beobachtete Patientenjahre angegeben. Aufgrund einer unsicheren Datenlage wurden zum besseren Vergleich mit anderen Studien die vermutete maximale und minimale Mortalitätsrate berechnet. Informationen zu den verstorbenen Kindern wurden aus den Akten ermittelt, welche jedoch unvollständig waren. Zur Ergänzung interviewte die Verfasserin ehemalige Mitarbeiter der Organisation. Die vorhandenen Informationen wurden in einer Tabelle zusammengefasst und eine

Übersichtstabelle mit den Charakteristika der verstorbenen Kinder wurde erstellt.

4.1.3.6 Gründe der Medikamentenwechsel

Der Wechsel einer Medikamentenkombination war in den Akten mit Datum dokumentiert. Es erfolgte eine deskriptive Auswertung der Anzahl und Art der Therapiewechsel. Gründe des Therapiewechsels wurden soweit möglich aus den klinischen Daten erschlossen und in einer Tabelle zusammengetragen.

4.1.3.7 Verlauf der Leber- und Hämoglobinwerte

Die Messungen der Leberwerte SGOT (AST) und SGLT (ALT) und des Hämoglobins wurden in sechsmonatige Phasen zusammengefasst, der Mittelwert daraus gebildet und in ein Boxplot-Diagramm über sechs Therapiejahre dargestellt, vgl. 4.1.3.4. Die Normwerte der Leberenzyme unterschieden sich innerhalb der beiden Laboratorien, an die die Blutproben verschickt wurden. Für SGOT waren diese < 31 UI/L und < 28 UI/L, für SGPT < 31 UI/L und < 48 UI/L. Die Normwerte von Hämoglobin sind alters- und geschlechtsabhängig. Die untere Grenze liegt bei Kindern zwischen dem 2. und 17. Lebensjahr bei 107-120 g/L (w) bzw. 140 g/L (m) [90]. Der Verlauf der Mittelwerte der Kohorte wurde auf signifikante Änderungen zwischen den einzelnen Phasen geprüft. Die Auswertung erfolgte für die Kinder, die mindestens zwei Werte in unterschiedlichen Phasen vermerkt hatten. Zusätzlich wurde der Verlauf der Mittelwerte von SGOT unter den verschiedenen First-Line-Regimen dargestellt.

4.1.3.8 Erläuterungen zum statistischen Auswertungsverfahren

Die Darstellung der Verläufe des WAZ-Score und der Laborparameter (CD4-Zellen, SGOT, SGPT und Hämoglobin) erfolgte in Boxplot-Diagramme. Der Aufbau eines Boxplot soll folgend genauer erläutert werden. In der Box liegen die mittleren 50% der Daten. Sie wird also durch das obere 75%- und das untere 25%-Quartil begrenzt. Der durchgehende Querstrich in der Box

entspricht dem Median, welcher das gesamte Diagramm in zwei Hälften teilt, in denen jeweils 50% der Daten liegen [91]. Die horizontal verlaufenden Striche über und unter der Box, die sog. Whisker bzw. Antennen, markieren den größten und kleinsten Wert, der nicht als Ausreißer oder extremer Wert klassifiziert wird. Ausreißer, gekennzeichnet durch kleine Kreise (°), sind Werte, deren Abstand vom 25%-Perzentil nach unten bzw. 75%-Perzentil nach oben zwischen dem 1,5-fachen und Dreifachen der Boxhöhe liegt. Bei den extremen Werten, durch Sternchen (*) symbolisiert, beträgt dieser Abstand mehr als das Dreifache der Boxhöhe [92].

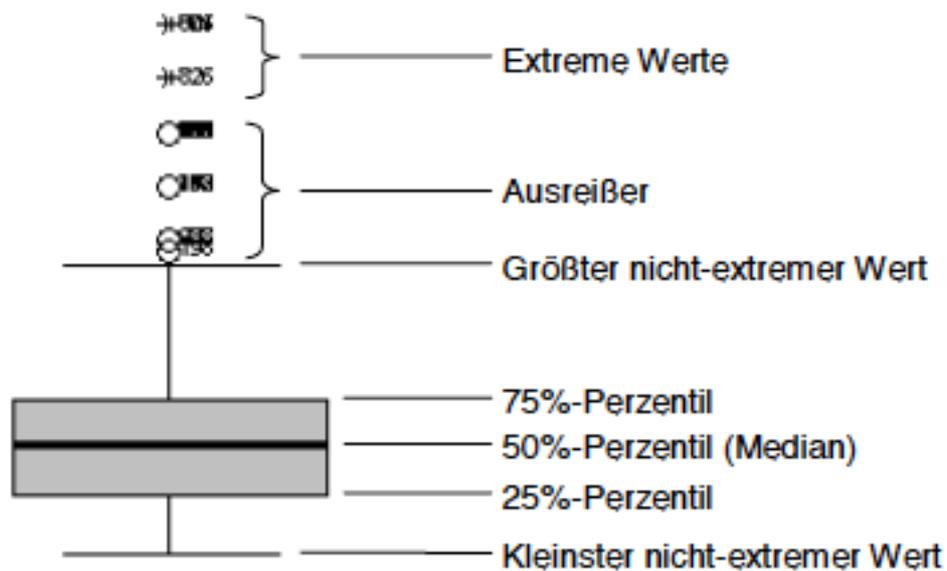


Abbildung 11: Bedeutung der Symbole im Boxplot, Quelle: Brosius, SPSS 8 [92]

Das nominelle Signifikanzniveau lag bei allen statistischen Verfahren bei $p=0,05$. Mit dem Student-T-Test von abhängigen Stichproben wurden die Mittelwerte der Phasen der o.g. Parameter verglichen. Wichtige Voraussetzung für den T-Test ist die Normalverteilung, welche mit von Quantil-Quantil-Plots überprüft werden kann. Bis auf die erste Phase der CD4-Zahlen waren alle Daten innerhalb der verschiedenen Phasen annähernd normalverteilt, was eine Anwendung des T-Testes erlaubt. Ein signifikantes Ergebnis bedeutet, dass die Mittelwerte nicht gleich sind, also eine signifikante Steigerung (oder Senkung) der Mittelwerte von der einen zur anderen Phase zu verzeichnen ist. Um eine größere Stichprobenzahl verwenden zu können, wurde ein Fallausschluss Test

für Test durchgeführt.

4.1.3.9 Qualitative Auswertung der klinischen Untersuchungen

Zur Einschätzung des klinischen Zustandes bei Therapiestart dienen die WHO-Stadien. Die Daten von Little Sprouts lieferten diesbezüglich zu wenig Information. Da die Kinder in sehr unterschiedlichen Entfernungen vom Projekt lebten, ist davon auszugehen, dass die Patienten bei Krankheit bzw. Auftreten von Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente abhängig von der Transportmöglichkeit vorgestellt worden sind. In der Durchschau der Daten gab es sehr unterschiedliche Zahlen an Arztbesuchen, die nicht mit dem Gesundheitszustand korrelierten. Darüber hinaus wurden die klinischen Untersuchungen nicht standardisiert und über die Jahre von unterschiedlichem medizinischem Personal durchgeführt. Aufgrund der anzunehmenden zu starken Verzerrung wurden die klinischen Verlaufsbeobachtungen nicht quantitativ ausgewertet, jedoch für spezielle Einzelfallanalysen zu Hilfe genommen.

4.2 Anamnestische Befragung und klinische Untersuchung

4.2.1 Erhebung der anamnestischen und klinischen Daten

Während der Zeit der Datenerhebung konnte die Verfasserin der Arbeit 29 von den Mitarbeitern zufällig ausgewählte Kinder aus der Kohorte mit Hilfe einer Dolmetscherin anamnestisch befragen und klinisch untersuchen, um sich ein Bild von dem Allgemeinzustand und möglichen Beschwerden der Kinder zu machen. Anhand eines Anamnese- und Untersuchungsbogens von MCAP [93] (Annex E) wurde auf mögliche Zeichen opportunistischer Erkrankungen und Nebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente geachtet. Der Frage- bzw. Untersuchungsbogen „MCAP Pediatric Follow-Up Form“ ist vom International Center for AIDS Care and Treatment Programs an der Columbia University Mailman School of Public Health entwickelt und klinisch erprobt worden. Hilfsmittel für die körperliche Untersuchung waren ein Stethoskop, ein Otoskop mit Lämpchen und Mundspatel. Die Einschätzung des Allgemeinzustandes

erfolgte ausschließlich nach subjektiven Kriterien.

4.2.2 Analyse der anamnestischen und klinischen Daten

Die Ergebnisse der Anamnese und der klinischen Untersuchung der 29 Kinder wurde mit SPSS deskriptiv ausgewertet. Es folgte die Darstellung der Häufigkeit der gefragten Symptome und Beschwerden im letzten Monat der Kinder in einem Balkendiagramm - in der Unterscheidung der Kinder unter ART und derer, die noch keine Therapie erhalten hatten. Die Ergebnisse der körperlichen Untersuchung wurden in einer Tabelle zusammengefasst.

4.3 *Klinische Fallbeispiele*

Drei Patienten wurden als Fallbeispiele ausgewählt. Die Autorin führte eine anamnestische Befragung und eine körperliche Untersuchung bei diesen Kindern durch. Ergänzend erfolgten die gründliche Aktendurchschau sowie eine Befragung der Mitarbeiter, um weitere Informationen über die Kinder zu erhalten.

5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der epidemiologischen Studie

Folgend wird ein Überblick der registrierten Kinder, die an die Organisation angebunden waren, gegeben. Von der Kohorte der Kinder, die antiretrovirale Therapie und Verlaufsuntersuchungen in Little Sprouts erhielten, werden anschließend die Ausgangscharakteristika bei Therapiebeginn (Baseline) deskriptiv dargestellt. Die Verläufe der HIV relevanten Parameter unter Therapie werden in Diagrammen und Tabellen aufgezeigt und die Ergebnisse von den Testungen auf signifikante Änderungen beschrieben.

5.1.1 Übersicht des Gesamtkollektivs

Bei 419 von den 444 Kindern, von denen eine Akte in Little Sprouts angelegt war, wurde HIV diagnostiziert, 15 waren HIV-negativ und bei 10 Patienten war der HIV-Status nicht vermerkt. 24 der HIV-positiv getesteten Kinder hatten die Kriterien zur Behandlung zum Zeitpunkt der Datenerhebung noch nicht erfüllt. 32 Kinder erhielten ART außerhalb der Organisation, überwiegend in den nationalen Krankenhäusern. 66 Kinder sind vor Therapiestart aus der Organisation geschieden, also als Lost-to-follow-up (LFU) zu verzeichnen.

Bei 281 Kindern wurde eine Therapie mit antiretroviralen Medikamenten innerhalb Little Sprouts begonnen. 73 der behandelten Kinder verließen Little Sprouts vor Studienende, darunter war bei 37 Kindern eine Überweisung in andere Organisationen vermerkt, die weiteren 36 Kinder waren LFU. Insgesamt wurden 28 Todesfälle registriert. 17 Kinder starben, nachdem die Therapie begonnen worden war. Bei sechs weiteren Kindern ist es unklar, ob sie vor ihrem Tod antiretroviral behandelt wurden. Bei vier Kindern war der Todeszeitpunkt nicht sicher zu bestimmen, und bei einem verstorbenen Kind war der HIV-Status nicht vermerkt. 197 Kinder wurden zum Zeitpunkt des Studienendes noch von Little Sprouts medikamentös betreut. (Abbildung 12)

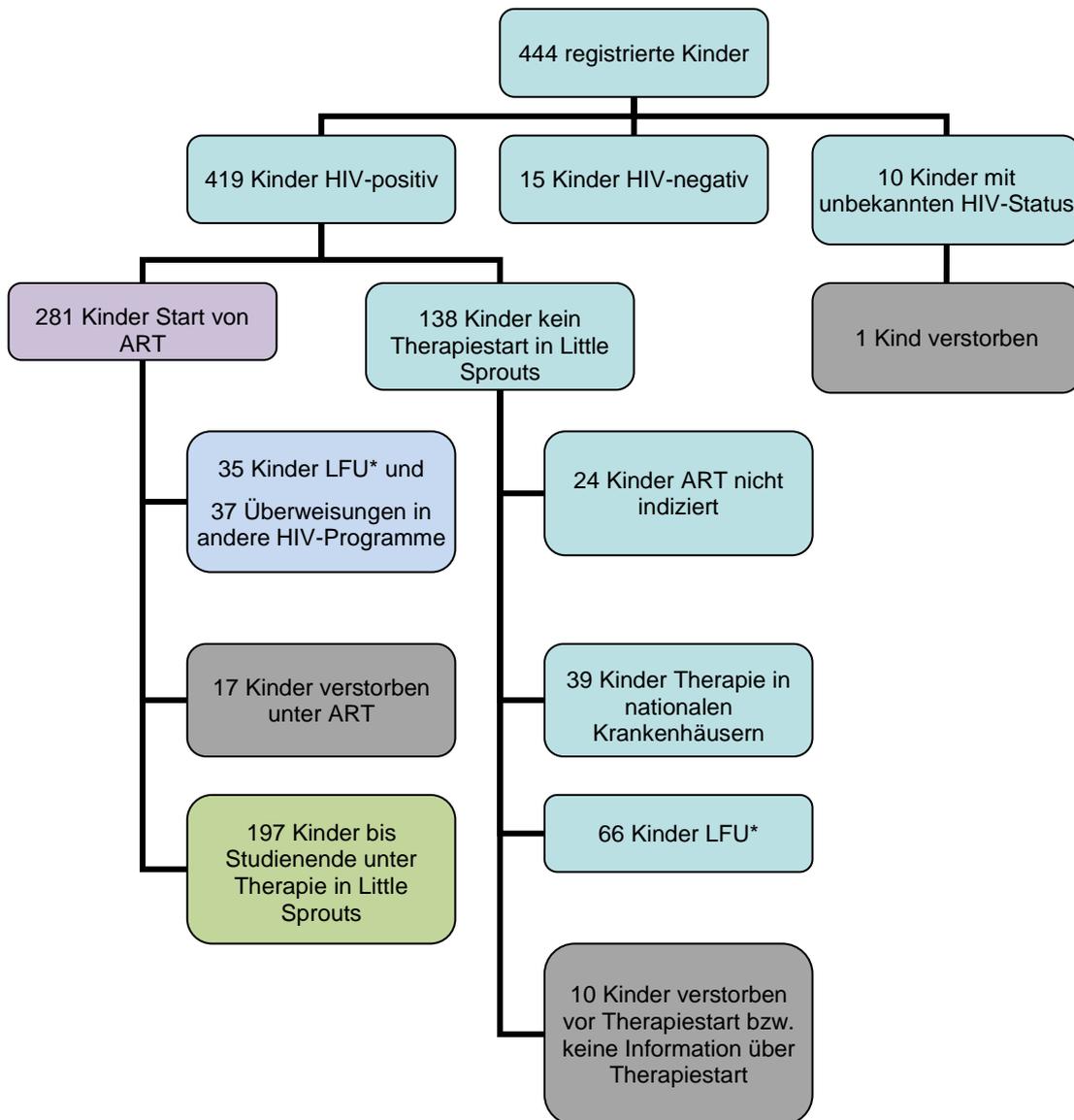


Abbildung 12: Übersicht des Gesamtkollektiv der Kinder von Little Sprouts, *LFU=Lost-to-follow-up

5.1.2 Charakteristika der Kohorte bei Therapiebeginn

Abbildung 13 zeigt die Altersverteilung der behandelten Kinder. 20 Kinder waren bei Therapiestart jünger als zwei Jahre. 82 befanden sich im dritten bis fünften Lebensjahr, 111 im sechsten bis achten, 47 im neunten bis elften und 21 Kinder im zwölften bis fünfzehnten Lebensjahr. Das durchschnittliche Alter bei Therapiebeginn der 152 (54%) Jungen und 129 (46%) Mädchen betrug 6,15

Jahre.

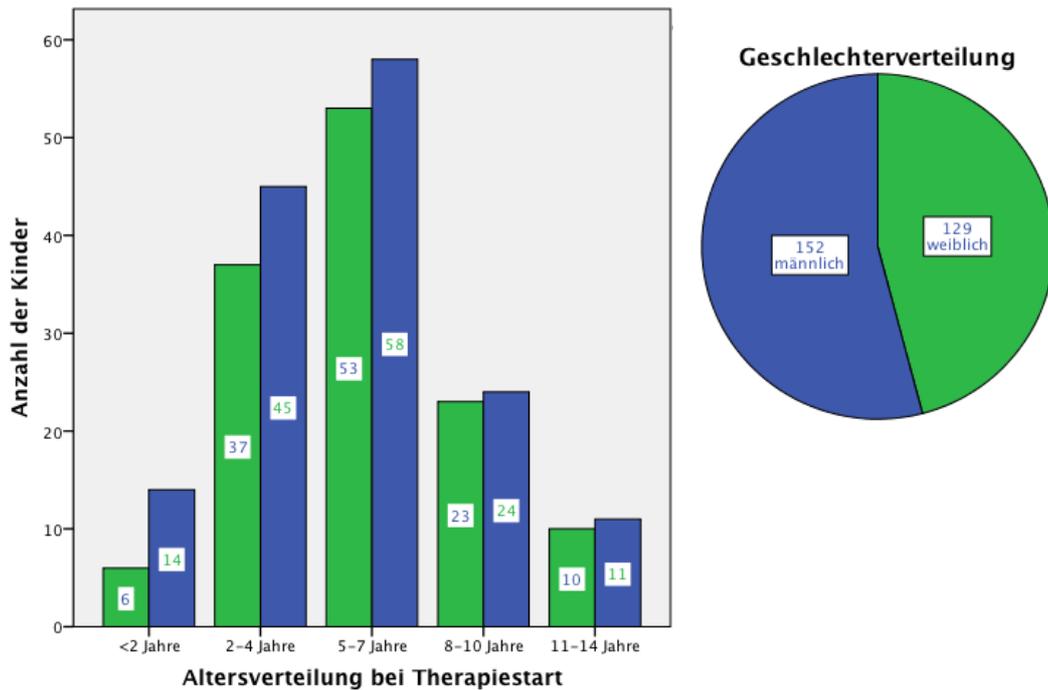


Abbildung 13: Alters- und Geschlechterverteilung der Kinder (n=281) bei Beginn der antiretroviralen Therapie

Durch die HIV-Infektion wird das Wachstum der Kinder negativ beeinflusst. So ist der WAZ-Score ein wichtiger Parameter zur Einschätzung der klinischen Beeinträchtigung und Krankheitsprogression. Ein Kind mit einem WAZ-Score unter -2 gilt als unterernährt, mit einem WAZ-Score unter -3 als stark unterernährt. 184 Kinder (65%) hatten bei Beginn von ART einen WAZ-Score unter -3, 54 Kinder (19%) zwischen -3 und -2, 20 Kinder (7%) zwischen -2 und -1 und 18 (8%) über -1.

Die CD4-Helferzellen sind der wichtigste Parameter, um den Immunstatus der HIV-Infizierten zu beurteilen. Die Normwerte bei Kindern liegen über 25% bzw. über 500/ μ l (> 5 Jahre). Werte unter 15% bzw. unter 200/ μ l bei über fünfjährigen Kindern indizieren einen schweren Immundefekt und gehen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit von opportunistischen Erkrankungen einher. Angaben über die CD4-Zellen bei Therapiestart fanden sich bei 254 Kindern. 95 Patienten hatten einen CD4-Prozent-Wert unter 5%, 58 zwischen 5 und 10%,

61 zwischen 10 und 15% und 37 über 15%. Die absolute CD4-Zellzahl war bei 236 Kindern angegeben. Bei 75 Kindern lag dieser unter 100, bei 44 Patienten zwischen 100 und 200, bei 28 zwischen 200 und 350, bei 85 zwischen 350 und 750 und bei 30 Kindern über 750 Zellen/ μ l.

Tuberkulose ist in den ressourcenarmen Ländern die häufigste opportunistische Erkrankung. Bei 107 Kindern der Kohorte (38%) war eine Behandlung gegen Tuberkulose vermerkt, sprich eine Tb-Infektion diagnostiziert worden.

Die Medikamentenkombinationen wurden nach den nationalen Richtlinien unter Berücksichtigung der Kontraindikationen der einzelnen Wirkstoffe gewählt. 209 Kinder erhielten die Dreifachtherapie D4T/3TC/NVP und 72 Kinder D4T/3TC/EFV.

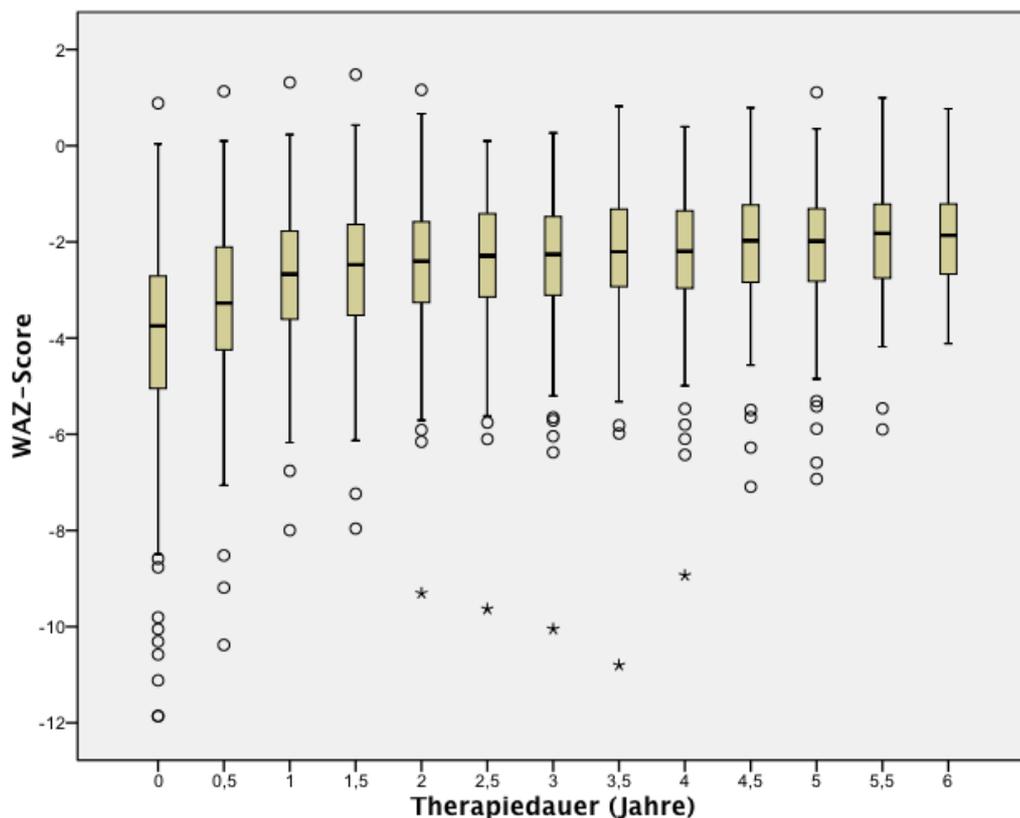
Little Sprouts stellte drei unterschiedliche Betreuungssituationen bereit. So lebten 42% der behandelten Kinder in betreuten Wohnhäusern und 32% bei Familienangehörigen in näherer Umgebung. Diese beiden Gruppen waren im DOT-Programm involviert. Weitere 16% der Patienten wohnten in größerer Distanz zu Little Sprouts, erhielten aber Medikamente und Verlaufsuntersuchungen von der Organisation (Tabelle 2).

Tabelle 2: Ausgangsdaten der 281 Kinder bei Therapiestart

Charakteristika	Werte	
Alter (n=281)		
Median, min-max (Jahre)	6,15	0,2 - 14,9
Geschlechterverteilung (n=281)		
Weiblich (n, %)	129	46
Weight-for-Age Z-Score (n=281)		
Mittelwert, \bar{x}	-4,06	2,19
Median	-3,76	
< -3 (n, %)	184	65
-3 bis -2 (n, %)	54	19
-2 bis -1 (n, %)	20	7
> -1 (n, %)	18	6
Fehlende Daten (n, %)	5	2
CD4-Helferzell-Prozent (n=281)		
Mittelwert, \bar{x}	8,55	6,60
Median	8,0	
< 5 (n, %)	95	35
5-10 (n, %)	58	20
10-15 (n, %)	61	21
15-25 (n, %)	34	12
> 25 (n,%)	3	1
Fehlende Daten (n, %)	30	10
CD4-Helferzell-Zahl/μl (n=281)		
Mittelwert, \bar{x} (Zahl/ μ l)	309	296
Median	212	
< 100 (n, %)	75	27
100-200 (n, %)	44	16
200-350 (n, %)	28	10
350-750 (n, %)	85	30
> 750 (n, %)	30	10
Fehlende Daten (n, %)	19	7
Tuberkulose (n=281)		
Positiv (n, %)	107	38
Nicht bekannt (n, %)	174	62
Medikamentenkombination (n=281)		
D4T/3TC/NVP (n, %)	209	74
D4T/3TC/EFV (n, %)	72	26
Betreuungssituation (n=281)		
Betreute Wohnhäuser (n, %)	119	42
Familienangehörige (n, %)	88	32
Weiter entfernt lebend (n, %)	46	16
Unklar (n, %)	28	10

5.1.3 Verlauf des Weight-for-Age Z-Score

Der Weight-for-Age Z-Score ist einer der wichtigsten klinischen Kontrollparameter für das Ansprechen von ART bei Kindern. In der Kohorte stieg der mediane WAZ-Score nach sechs Behandlungsmo­naten von -3,75 auf -3,27, nach einem Jahr auf -2,67. In den ersten fünf Therapiehalbjahren waren die Verbesserungen des durchschnittlichen WAZ-Score signifikant (T-Test abhängiger Stichproben, Konfidenz-Intervall (KI) 95%, $p_{0/0,5}=0,000$, $p_{0,5/1}=0,000$, $p_{1/1,5}=0,000$, $p_{1,5/2}=0,001$, $p_{2/2,5}=0,007$). Weiterhin erhöhte sich der WAZ-Score der Kohorte signifikant zwischen siebten und achten, achten und neunten sowie neunten und zehnten Therapiehalbjahr (T-Test abhängiger Stichproben, KI 95%, $p_{3/3,5}=0,001$, $p_{3,5/4}=0,009$, $p_{4/4,5}=0,002$). Dann stellte sich ein Plateau ohne signifikante Änderungen über die folgenden Behandlungshalbjahre ein.



	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
Median	-3,75	-3,27	-2,67	-2,47	-2,40	-2,29	-2,26	-2,21	-2,19	-1,98	-1,99	-1,82	-1,86
N	249	229	237	222	225	215	212	198	179	151	111	72	38
Mittelwert	-4,02	-3,30	-2,75	-2,60	-2,46	-2,39	-2,42	-2,26	-2,28	-2,12	-2,20	-2,00	-1,93
Standardabweichung	2,12	1,66	1,40	1,40	1,36	1,36	1,38	1,36	1,33	1,29	1,39	1,33	1,13

Abbildung 14: Verlauf der WAZ-Score-Werte unter ART (n=259)

Die Kinder mit einem niedrigeren WAZ-Score bei Therapiebeginn erfuhren eine größere Steigerung des WAZ-Score in den ersten 1,5 Jahren unter ART. Jedoch blieben die Kinder in der Gruppe „WAZ-Score < -3 bei ART-Start“ im Mittel auch nach sechs Jahren untergewichtig (WAZ-Score < -2). Die Kinder der Gruppen „WAZ-Score zwischen -3 und -2“ sowie „WAZ-Score zwischen -2 und -1“ nahmen bezogen auf das Alter an Gewicht zu, wohingegen bei der Gruppe der Kinder mit „WAZ-Score über -1“ der mittlere WAZ-Score über die sechs Therapiejahre weitgehend konstant blieb.

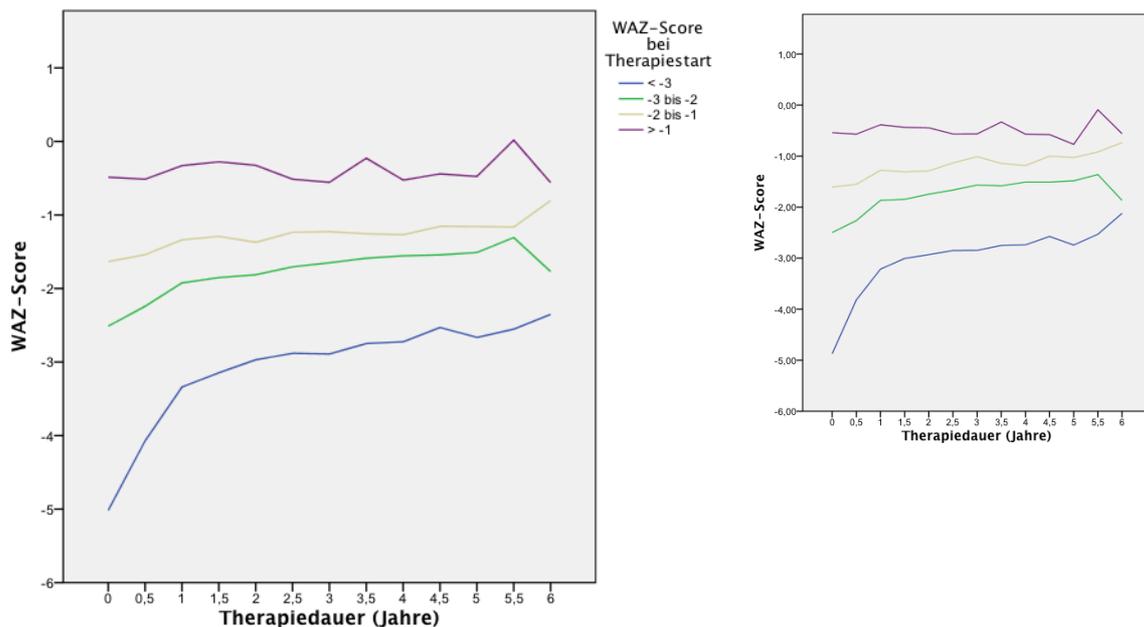
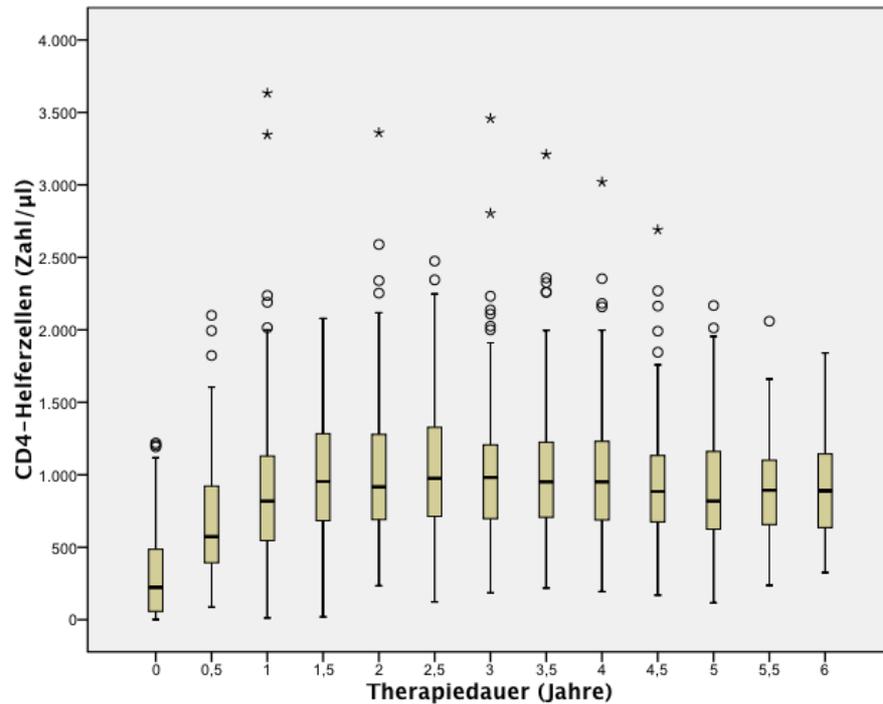


Abbildung 15: Verlauf der WAZ-Scores (Mittelwerte) nach Einteilung der Kinder in Gruppen mit unterschiedlichen Ausgangs-WAZ-Scores, aller Kinder (links) und der Kinder mit eindeutigem Geburtsdatum (rechts)

5.1.4 Verlauf der CD4-Helferzellen

Durch die antiretrovirale Therapie werden die Vermehrung der Viren und die Zerstörung von CD4-positiven Zellen, u.a. den T-Helferzellen, verhindert, so dass sich das Immunsystem regenerieren kann. Abbildung 16 zeigt den Verlauf der Zahl/ μl der CD4-Helferzellen über sechs Behandlungsjahre in Boxplots. Die dazugehörige Tabelle gibt die Anzahl der gültigen Messungen und die Mediane sowie Mittelwert und Standardabweichung in den verschiedenen Phasen an. Der Median erreichte bereits nach sechs Monaten einen Wert im unteren Normbereich (573/ μl). Die Anstiege der Mittelwerte über die ersten beiden

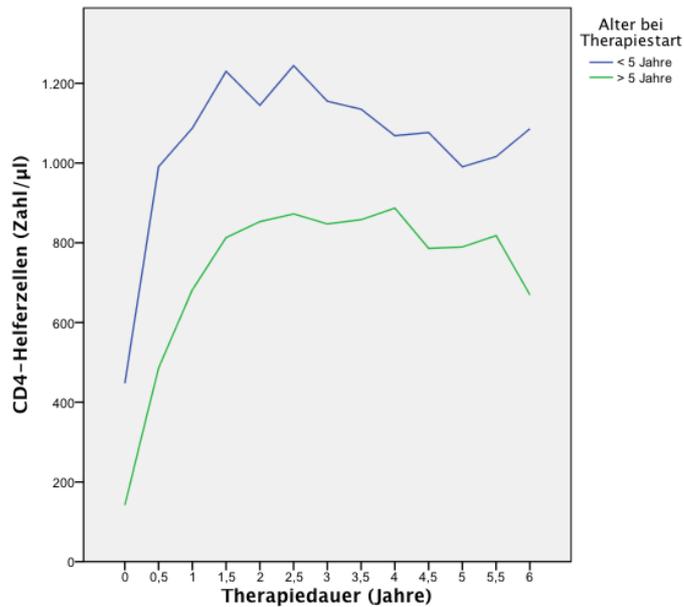
Therapiehalbjahre waren signifikant (T-Test abhängiger Stichproben, KI 95%, $p_{0/0,5}=0,000$, $p_{0,5/1}=0,000$). Nach zwei Jahren stellten sich relativ konstante Werte um 1000/ μ l ein. Im fünften Behandlungsjahr fiel der durchschnittliche bzw. mediane CD4-Zellwert leicht ab.



	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
Median	223,00	573,50	818,50	953,50	917,00	975,50	981,75	951,00	950,50	885,00	818,00	894,00	890,00
N	207	176	180	169	173	198	200	185	174	141	97	59	31
Mittelwert	315,10	684,89	896,11	983,28	1013,7	1055,7	1012,6	1011,5	997,68	948,55	898,50	898,96	954,18
Standardabweichung	298,64	402,60	507,61	417,71	463,67	452,98	456,36	446,13	427,90	412,20	386,94	350,84	409,17

Abbildung 16: Verlauf der CD4-Helferzellen/ μ l unter ART; * extreme Ausreißer, °Ausreißer, n=254

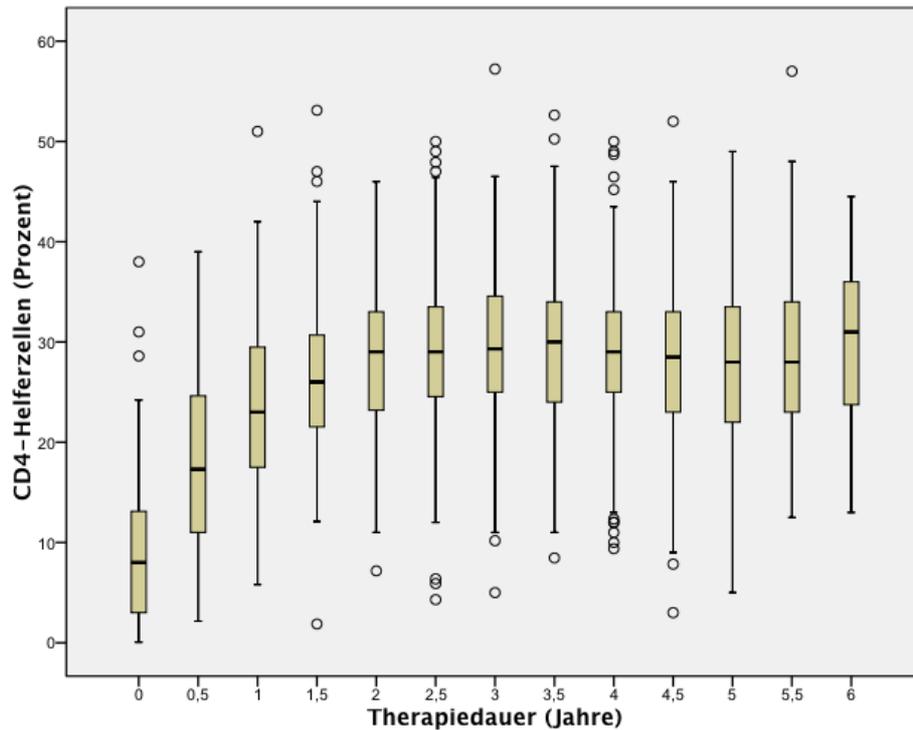
Physiologischerweise haben Kinder unter fünf Jahren höhere CD4-Zellzahlen als ältere Kinder bzw. Erwachsene. Die Betrachtung der CD4-Zell-Prozentzahl ist in dieser Altersgruppe relevanter - bei den Kindern über fünf Jahre, die der CD4-Zellen/ μ l (vgl. 1.4.2). Die Abbildung 17 zeigt den medianen Verlauf der CD4-Zellen/ μ l der Gruppen unter und über fünf Jahre bei Therapiestart. Die mediane CD4-Zellzahl in der Gruppe der über Fünfjährigen stieg von 142/ μ l auf 486/ μ l innerhalb der ersten sechs Therapiemonate und auf 682/ μ l nach weiteren sechs Monaten.



Alter bei Therapiestart		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
< 5 Jahre	Median	447,50	991,00	1087,5	1230,0	1144,8	1244,5	1155,0	1135,0	1068,5	1076,5	990,50	1016,3	1086,0
	N	72	58	64	51	54	66	66	66	67	56	44	26	14
> 5 Jahre	Median	142,00	486,00	682,00	813,00	853,00	872,50	847,25	858,00	887,00	786,00	789,50	818,00	669,50
	N	135	118	116	118	119	132	134	119	107	85	53	33	17
Insgesamt	Median	223,00	573,50	818,50	953,50	917,00	975,50	981,75	951,00	950,50	885,00	818,00	894,00	890,00
	N	207	176	180	169	173	198	200	185	174	141	97	59	31

Abbildung 17: Verlauf der CD4-Helferzellen/µl der Kinder < und > 5 Jahre bei Therapiebeginn

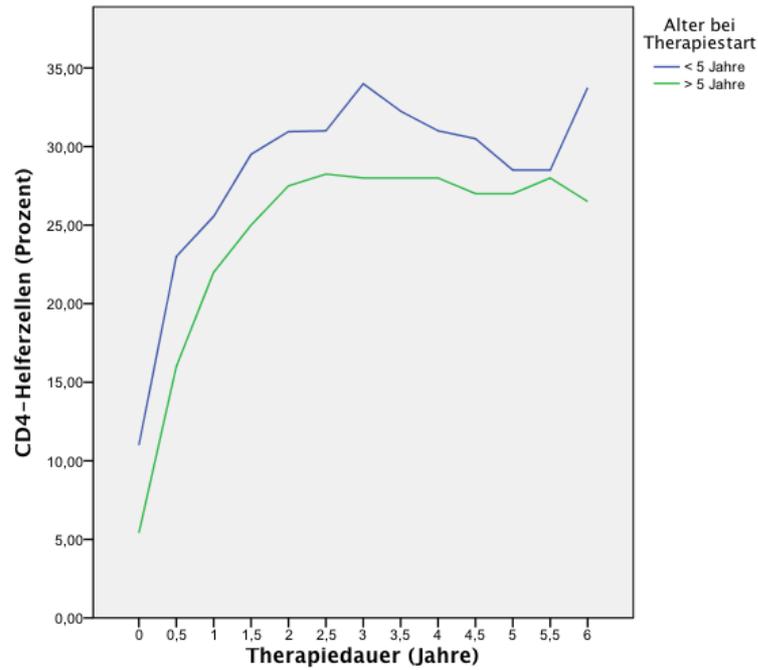
In Abbildung 18 ist der Verlauf der Prozentzahlen der CD4-Helferzellen über sechs Behandlungsjahre aufgezeigt. Der Ausgangsmedian von 8% erhöhte sich in sechs Monaten unter ART um mehr als das Doppelte und stieg über die ersten beiden Therapiejahre kontinuierlich auf 29% an. Über die weiteren Jahre blieben die Zahlen dann konstant. Innerhalb der ersten drei Halbjahre unter ART sind die Steigerungen der Mittelwerte statistisch signifikant (T-Test abhängiger Stichproben, KI 95%, $p_{0/0,5}=0,000$, $p_{0,5/1}=0,000$, $p_{1/1,5}=0,004$).



	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
Median	8,00	17,30	23,00	26,00	29,00	29,00	29,30	30,00	29,00	28,50	28,00	28,00	31,00
N	228	193	197	186	182	209	199	185	173	140	98	59	31
Mittelwert	8,68	18,37	23,67	26,64	28,14	29,15	29,19	29,19	28,92	28,19	27,86	28,74	29,42
Standardabweichung	6,60	8,19	8,22	7,62	7,41	7,91	7,65	7,83	7,54	7,79	7,95	8,21	8,26

Abbildung 18: Verlauf der CD4-Helferzellprozentwerte unter ART (n=254)

Abbildung 19 stellt den Verlauf der CD4-Prozentzahlen aufgeteilt nach dem Alter der Kinder über und unter fünf Jahren bei Therapiebeginn dar. In der Gruppe der unter Fünfjährigen kam es in den ersten zwei Jahren unter ART zu einer Erhöhung der medianen CD4-Prozentwerte von 11% auf 31%, im weiteren Verlauf bewegten sich die Zahlen zwischen 28% und 34%.



Alter bei Therapiestart		0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
< 5 Jahre	Median	11,00	23,00	25,56	29,51	30,95	31,00	34,00	32,25	31,00	30,50	28,50	28,50	33,75
	N	80	65	70	59	61	75	66	66	66	55	44	26	14
> 5 Jahre	Median	5,41	16,00	22,00	25,00	27,50	28,25	28,00	28,00	28,00	27,00	27,00	28,00	26,50
	N	148	128	127	127	121	134	133	119	107	85	54	33	17
Insgesamt	Median	8,00	17,30	23,00	26,00	29,00	29,00	29,30	30,00	29,00	28,50	28,00	28,00	31,00
	N	228	193	197	186	182	209	199	185	173	140	98	59	31

Abbildung 19: Verlauf der CD4-Helferzellprozentwerte der Kinder < und > 5 Jahre bei Therapiebeginn

Bei elf Kindern war ein Therapieversagen festgestellt worden und ein Wechsel auf ein Second-Line-Regime notiert. Abbildung 20 zeigt den Verlauf der Mediane der CD4-Zellzahl/ μl dieser elf Kinder.

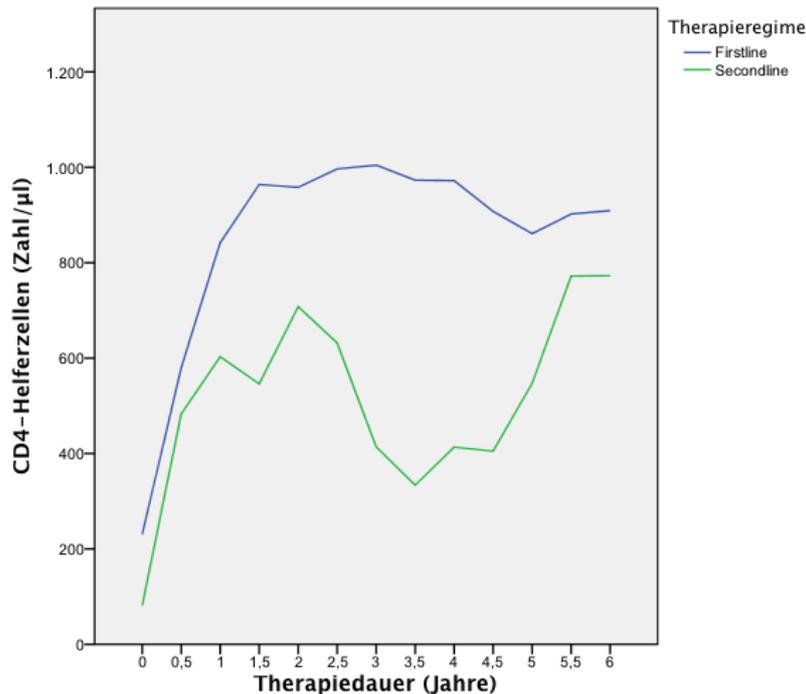


Abbildung 20: Verlauf der CD4-Helferzellen der Kinder mit Second-Line-Therapie (grün, n=11) im Vergleich zur Gesamtkohorte (blau)

Weitere Eigenschaften der Kinder mit Therapieversagen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Information über die Kinder mit Versagen der First-Line-Therapie (n=11)

Charakteristika	Wert
Geschlecht (w/m)	1/10
Alter bei Therapiestart (Mittelwert, Jahre)	6,34
Therapiealter bei Wechsel auf Second-Line (Mittelwert, Jahre)	3,46
CD4-Helferzellen bei Therapiebeginn (Median, Zahl/µl)	81
WAZ-Score bei Therapiestart (Median)	-3,64
Betreuungssituation (n):	
Betreutes Haus	5
Familienangehörige	3
Weiter entfernt lebend	3

5.1.5 Überlebensrate und Sterbefälle

Wie bereits in Abbildung 12 gezeigt, starben 17 Kinder nach Beginn der

antiretroviralen Therapie. Von elf weiteren Kindern war der Tod in den Akten bzw. Listen vermerkt. Die Überlebensrate wurde nach der Kaplan-Meier-Methode berechnet (Abbildung 21). Nach sechs Jahren Therapie lag die Überlebenswahrscheinlichkeit bei 93,8%.

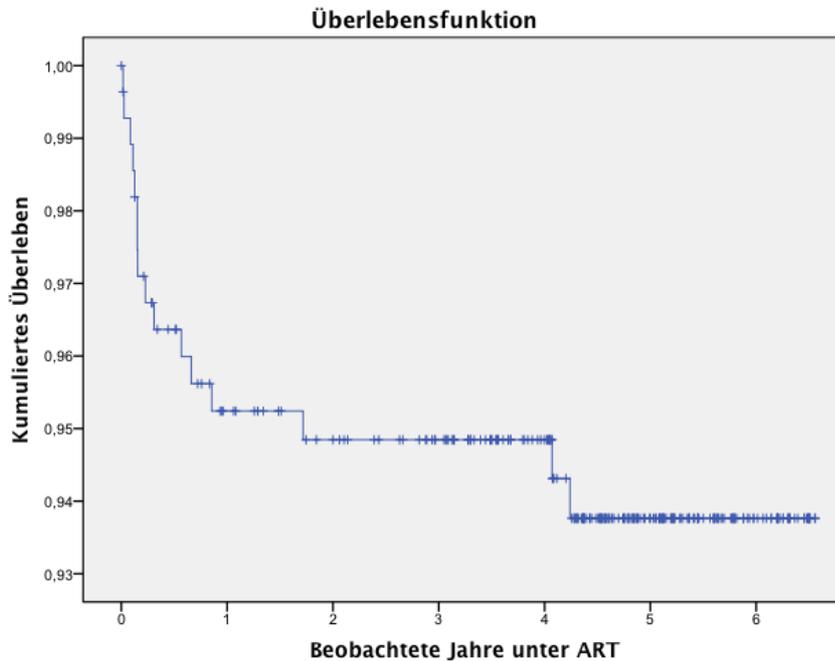


Abbildung 21: Überlebensrate nach Kaplan-Meier

Unter Berücksichtigung der Lost-to-Follow-Up und Überweisungsfälle wurde ein Kind unter ART durchschnittlich 4,15 Jahre beobachtet. Die maximale Beobachtungszeit lag bei 6,56 Jahren. Es errechnete sich eine Gesamtzahl an Beobachtungsjahren von 1165. So beträgt die Mortalitätsrate der Kohorte über den gesamten Studienzeitraum 1,5 pro 100 Patientenjahre (PJ). 60% der Todesfälle ereigneten sich innerhalb der ersten sechs Monate, woraus sich eine maximale Mortalitätsrate von 6,3 pro 100 PJ im ersten Therapiehalbjahr ergibt. Wenn man die verstorbenen Kinder, bei denen aus den Akten nicht ersichtlich ist, ob sie ART vor ihrem Tod erhielten, miteinberechnet, ergibt sich eine Gesamtmortalitätsrate von 2,5 pro 100 PJ und von 13,8 pro 100 PJ in den ersten sechs Monaten (Tabelle 4).

Tabelle 4: Angaben zur Mortalitätsrate

Charakteristika	Werte		
Beobachtungsjahre (n=281), gesamt/Mittelwert/max	1164,8	4,15	6,56
Verstorbene Kinder, unter ART/insgesamt/vor ART bzw. unklar	17	28	11
Mortalitätsrate unter ART (n=17)pro 100 PJ gesamte Studienzeit/inkl. unbek. Therapiestart	1,5	2,5*	
Mortalitätsrate unter ART pro 100 PJ in den ersten 6 Monaten/inkl. unbek. Therapiestart	6,3	13,8*	

*fiktive Zahlen, PJ= Patientenjahre

Die Dokumentation der klinischen Befunde in den Akten der verstorbenen Kinder war unvollständig. Auch nach Interviews der damaligen Mitarbeiter blieben viele Fragen u.a. zu den Todesursachen offen. Bei zwei Fällen wurde vom medizinischen Personal Leberversagen als Nebenwirkung von Nevirapin in den ersten Behandlungswochen im Jahr 2002 als Todesursache vermutet. Tabelle 5 zeigt eine Auflistung der Charakteristika der Todesfälle mit den vorhandenen Informationen. Die WAZ-Score-Werte bei Therapiestart waren niedriger als der durchschnittliche WAZ-Score der Gesamtkohorte (-5,9 versus -4,02). Die Baseline-CD4-Prozentzahl lag im Durchschnitt bei 6,5% die Zellzahl bei 225/ μ l.

Tabelle 5: Informationen über verstorbene Kinder

Charakteristika	eindeutiger Therapiestart (n=17)	unklarer Therapiestart (n=11)
Geschlecht (m/w,n)	7/10	8/3
Alter bei Therapiestart (Mw/min-max,Jahre)	5,3 (0,2-10,1)	-
Alter bei Tod (Mw, Jahre)	6,2	1,6
Therapiealter bei Tod (Mw, Monate)	10,5	-
Verstorben innerhalb 6 Mo unter ART (%)	60	-
WAZ-Score bei Therapiestart (Mw)	-5,9	-
CD4-Zellen bei Therapiestart (Mw,%/Zahl/ μ l)	6,5/225	-
Hb-Wert bei Therapiestart (Mw,g/L)	95	-
SGOT/SGPT bei Therapiestart (Mw,UI/L)	68/40	-
Todesursache	siehe Anhang	

Mw=Mittelwert

5.1.6 Gründe der Medikamentenwechsel

Die Gründe eines Medikamentenwechsels von Nevirapin auf Efavirenz, abgesehen von dem Beginn einer antituberkulösen Therapie, waren bei elf Kindern (5%) Hautausschlag und bei fünf Kindern eine Leberwerterhöhung (2%). In den Akten sind bei weitaus mehr Kindern Hautausschlag erwähnt, jedoch hatte eine milde Ausprägung keinen Therapiewechsel zur Folge. Als Gründe des Wechsels von Efavirenz auf Nevirapin waren bei einem Kind „mentale Probleme“ angegeben, bei zwei Kindern Hautausschlag. Ein weiterer Grund war das Sistieren der Kontraindikationen des bevorzugten Nevirapin-basierten Therapieregimes (Tabelle 6). Bei sieben Kindern fand ein Wechsel von Stavudin auf Zidovudin wegen Lipodystrophie statt. Das Auftreten von Lipodystrophie wurde bei 15 weiteren Kindern beschrieben, bei denen aber kein Therapiewechsel erfolgte.

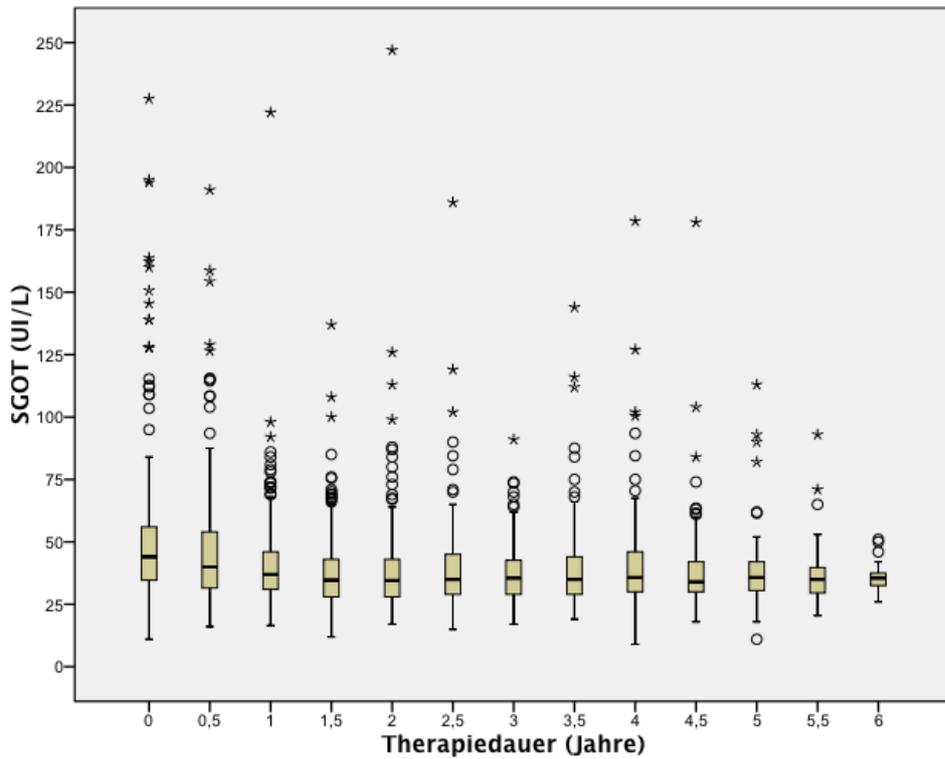
Tabelle 6: Gründe der Medikamentenwechsel

Medikamentenwechsel	Häufigkeit	Prozent
EFV anstatt NVP (60 von 209), Grund		
Antituberkulöse Therapie	37	17
Hautausschlag	11	5
Leberwerterhöhung	5	2
Mentale Probleme	1	<1
Unklar	6	3
NVP anstatt EFV (35 von 72), Grund		
Ende der antituberkulösen Therapie	21	29
Hautausschlag	2	3
< 3 Jahre bei Therapiestart	1	1
Mentale Probleme/neurolog. Defizite	2	3
Lebererkrankung bei Therapiestart	4	5
Unklar	5	7
AZT anstatt D4T (7 von 281), Grund		
Lipodystrophie	7	2
Lipodystrophie in Akte erwähnt	22	8

5.1.7 Verlauf der Leber- und Hämoglobinwerte

Die Verläufe der leberspezifischen Werte SGOT (=AST) bzw. SGPT (=ALT) sind in Abbildung 22 und Abbildung 23 dargestellt. Die SGOT-Mittelwerte bzw.

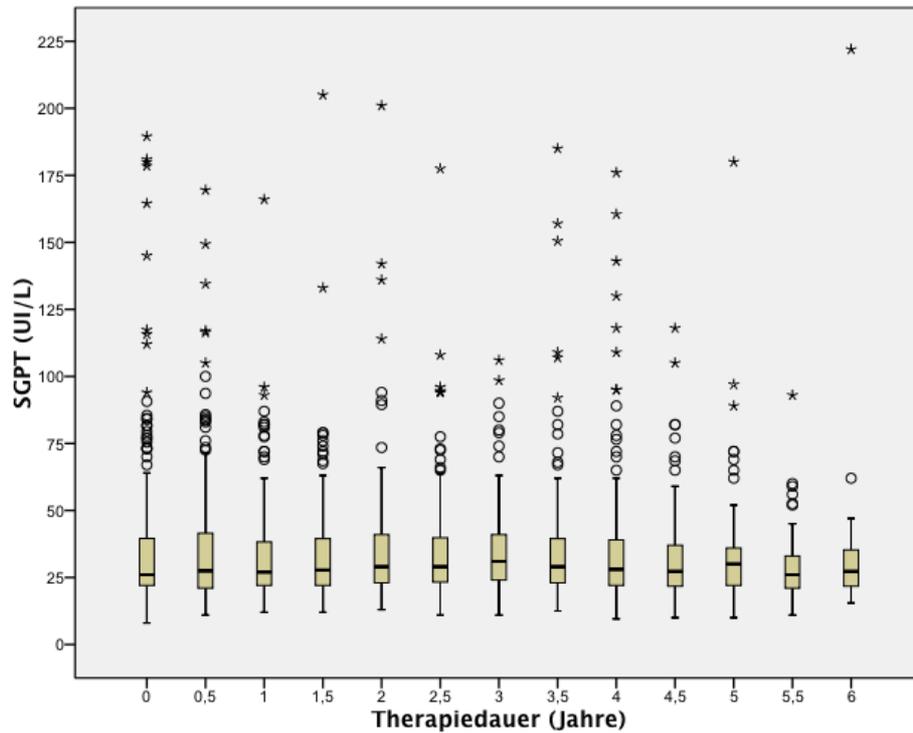
Mediane der Kohorte lagen über den gesamten Studienzeitraum leicht oberhalb der Norm. In der Phase 0 am Anfang der Therapie war der Mittelwert von SGOT mit 54 UI/L am höchsten und signifikant höher als in den folgenden Phasen (T-Test abhängiger Stichproben, KI 95%, $p_{0/0,5}=0,002$). Für SGPT waren die Normwerte < 31 UI/L und < 48 UI/L. So lagen die Mediane während des gesamten Studienzeitraums - je nach Referenzwert - im mittleren Normbereich bzw. knapp darüber. Die Unterschiede der SGPT-Mittelwerte im Verlauf waren nicht signifikant.



	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
Median	44,00	40,00	37,00	34,67	34,50	35,00	35,50	35,00	35,75	34,00	35,75	35,00	35,50
N	254	243	232	218	214	216	201	185	170	137	98	60	29
Mittelwert	53,95	46,10	43,92	38,30	39,15	38,63	37,12	39,02	40,97	38,44	38,65	36,63	35,81
Standardabweichung	39,25	23,37	36,12	15,84	21,42	17,72	11,66	16,57	19,08	17,49	14,35	12,06	5,88

Abbildung 22: Verlauf der SGOT-Werte unter ART

[Drei extreme Ausreißer nicht angezeigt: 0: 438 UI/L, 1: 447,5 und 284 UI/L]



	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
Median	26,00	27,50	27,00	27,75	29,00	29,00	31,00	29,00	28,00	27,25	30,00	26,00	27,25
N	253	243	231	218	213	215	200	184	169	136	97	59	28
Mittelwert	37,15	35,13	36,94	34,47	35,43	34,21	38,16	35,66	36,25	32,28	33,18	29,38	35,89
Standardabweichung	28,31	22,59	46,23	25,15	21,64	18,71	55,95	23,42	25,57	17,25	21,40	14,02	37,87

Abbildung 23: Verlauf der SGPT-Werte unter ART

[Drei extreme Ausreißer nicht angezeigt: 1: 571 und 392 UI/L, 1,5: 265,5 UI/L]

Im Vergleich der Mittelwerte von SGOT bei Therapiebeginn lagen die der Efavirenz-basierten Medikamentenkombination bei 65 UI/L und die der Nevirapin-basierten bei 51 UI/L. Der Verlauf von SGOT unter den verschiedenen First-Line-Regimen wird in Abbildung 24 dargestellt.

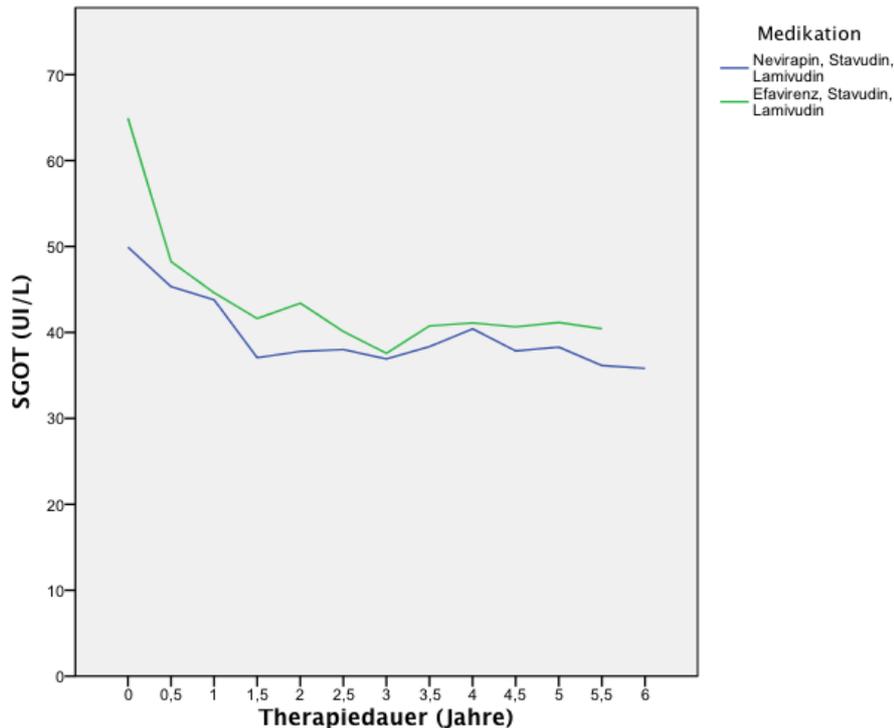
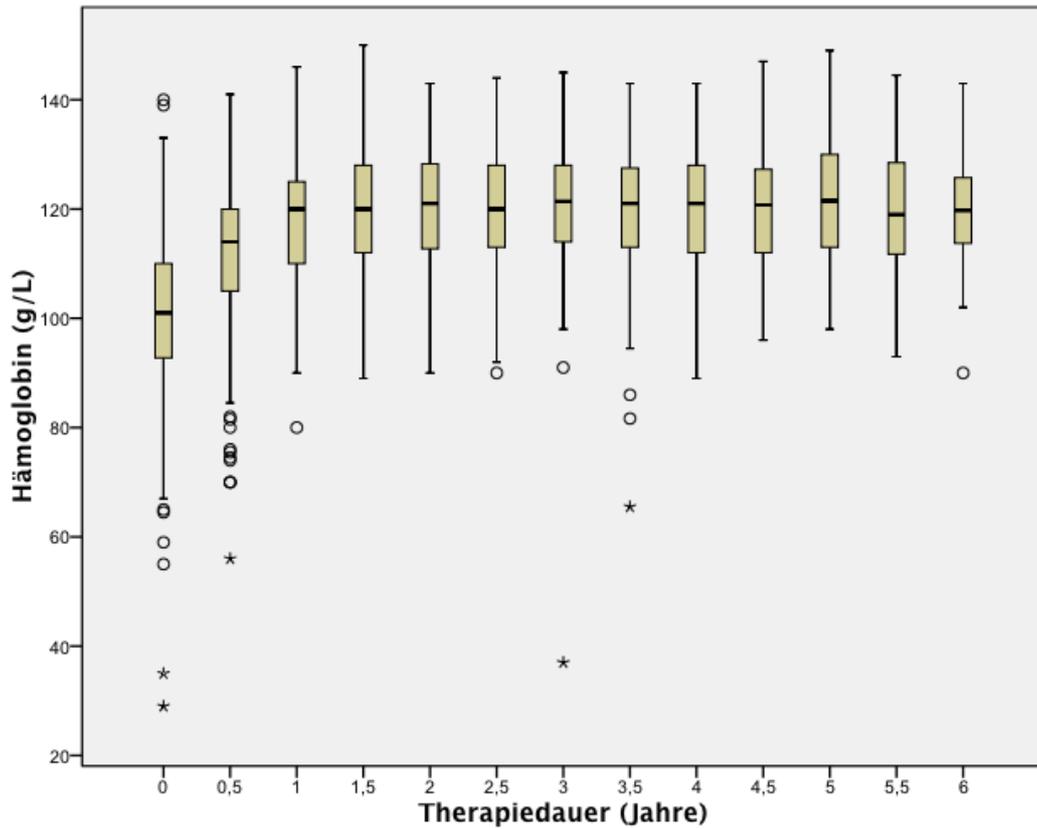


Abbildung 24: Verlauf von SGOT unter NVP-basierter und EFV-basierter Therapie

Die Referenzwerte des Hämoglobins bei Kindern sind altersabhängig. Der Median der Hämoglobinwerte lag zu Therapiebeginn mit 101 g/L unterhalb der Norm. Nach sechs Monaten erhöhte er sich auf 114 g/L, nach einem Jahr unter ART auf 120 g/L und blieb über die weiteren fünf Jahre weitgehend stabil. Es kam über die ersten vier Halbjahre zur signifikanten Erhöhung der Hämoglobin-Mittelwerte (T-Test abhängiger Stichproben, KI 95%, $p_{0/0,5}=0,000$, $p_{0,5/1}=0,000$, $p_{1/1,5}=0,003$, $p_{1,5/2}=0,024$). Bei den Kindern, die aufgrund von Lipodystrophie Zidovudin an Stelle von Stavudin erhielten, kam es vorübergehend zu einem leichten Hb-Abfall, durchschnittlich von ca. 2 g/dl (graphisch nicht dargestellt). Jedoch erforderte dies bei keinem der Kinder ein Absetzen von Zidovudin.



	0	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5	4	4,5	5	5,5	6
Median	101,00	114,00	120,00	120,00	121,00	120,00	121,42	121,00	121,00	120,75	121,50	119,00	119,75
N	255	242	229	217	212	217	200	183	170	136	98	59	28
Mittelwert	100,05	111,53	117,45	119,70	120,79	120,06	120,48	119,99	119,70	119,93	121,58	119,79	119,46
Standardabweichung	15,25	13,71	11,12	11,10	10,66	10,69	11,54	11,28	10,54	11,09	11,33	11,40	11,29

Abbildung 25: Verlauf des Hämoglobins unter ART

5.2 Ergebnisse der anamnestischen und klinischen Daten

Von den 29 untersuchten HIV-positiven Kindern erhielten zwei keine antiretrovirale Therapie, da bisher keine Indikation bestand.

Die 14 Mädchen und 15 Jungen waren im Alter von 8,2 bis 16,9 Jahren bei einem Mittelwert von 11,7 Jahren. Der durchschnittliche WAZ-Score betrug -2,48, der HAZ-Score -2,61 und der BMI 16,20 kg/m². Die meisten der Kinder lebten bei Familienangehörigen im näheren Umfeld (86%), die anderen in betreuten Wohnhäusern (14%). In der Tabelle 7 sind zusätzlich die antiretroviralen Medikamentenkombinationen der Kinder zur Zeit der Untersuchung und das Alter bei Therapiebeginn aufgeführt.

Tabelle 7: Angaben zu den 29 untersuchten Kindern

Charakteristika	Wert
Geschlecht, w/m (n)	14 / 15
Alter bei Untersuchung, Mittelwert (Jahre)	11,7
WAZ-Score, Mittelwert	-2,48
HAZ-Score, Mittelwert (kg/m ²)	-2,61
BMI, Mittelwert	16,2
Betreuung, a/b ^o (%)	14 / 86
Therapie, 1/2/3*/keine (n)	20 / 6 / 1 / 2
Alter bei Therapiestart, Mittelwert/ min/max (Jahre)	6,4/ 2,3 / 10,5
Therapiealter, Mittelwert min/max (Jahre)	5,5 3,5 / 6,8

^oa=betreutes Wohnhaus, b=Familie im näheren Umfeld

*1=NVP/D4T/3TC, 2=EFV/D4T/3TC, 3=DDI/Kaletra

5.2.1 Anamnestische Befragung

Die Kinder wurden nach Beschwerden im letzten Monat befragt. Husten (62%) und Gedächtnisprobleme (55%) wurden am häufigsten geäußert. Über Kribbeln in den Beinen beklagten sich neun Kinder (31%). Abbildung 26 bietet eine Übersicht der angegebenen Beschwerden der Kinder in absteigender Häufigkeit. Die Kinder, die nicht unter ART waren, werden separat aufgezeigt.

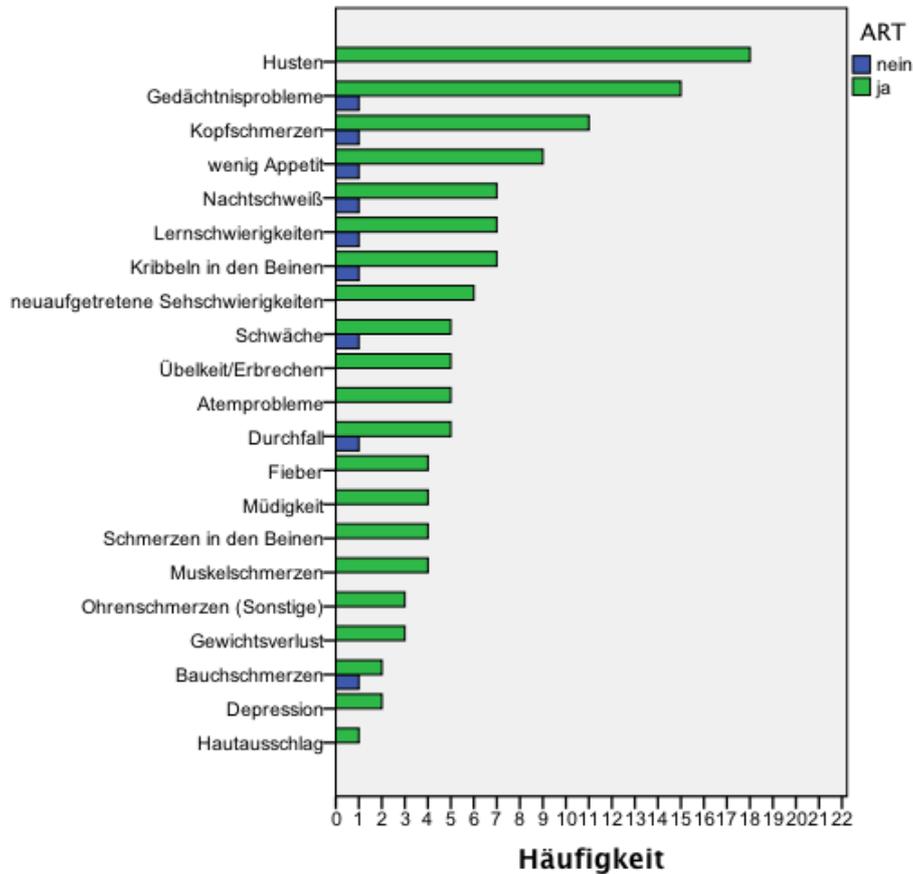


Abbildung 26: Anamnestische Beschwerden der 29 Kinder im letzten Monat

5.2.2 Klinische Untersuchung

In der Beurteilung des Allgemeinzustandes konnten 28 Kinder als gut eingestuft werden, ein Kind befand sich im reduzierten Allgemeinzustand.

14 Kinder litten unter einem leichten Infekt des oberen Atemtraktes, in Form von Entzündungen des Trommelfells, des Rachens und/oder der Tonsillen. Ein Kind zeigte Anzeichen einer Bronchitis. Die Untersuchungsergebnisse des Kindes, das im reduzierten Allgemeinzustand vorstellig war, sind im Fallbeispiel 1 genauer beschrieben. Zusammenfassend erbrachte die körperliche Untersuchung folgende Befunde (Tabelle 8).

Tabelle 8: Klinische Untersuchungsbefunde der 29 Kinder

Befunde	Häufigkeit
Anhalt auf Infekt der oberen Atemwege, V.a.	15
Otitis	5
Pharyngitis	8
Tonsillitis	4
Bronchitis	1
Lymphknotenschwellung	
zervikal	13
nuchal	1
Auffällige Befunde am Herzen	
Systolikum über Erb	2
Auffällige Befunde am Abdomen	
Epigastrischer Druckschmerz	2
V.a. Lipodystrophie (siehe Fallbeispiel 2)	1
Auffällige Befunde des Bewegungsapparates	
Schmerzen bei Bewegung der Beine	2
Auffällige Hauterscheinungen	
Narben von früheren Hauterkrankung	8
Abschälung der Haut am Fuß	2
Molluscum contagiosum	1
Abszess	2
Sonstige	
Vergrößerte Schilddrüse, sichtbar	1

5.3 Klinische Fallbeispiele

Die Wirkung der antiretroviralen Medikamente ist klinisch sehr eindrucksvoll zu beobachten. Dem großen Erfolg von ART sind jedoch auch Grenzen gesetzt. Langzeitnebenwirkungen und Resistenzbildung können auftreten und die Lebensqualität beeinträchtigen. Die Komplexität und Diversität des möglichen Verlaufs der HIV-Erkrankung und die Folgen der Therapie sollen anhand der folgenden drei klinischen Fallbeispiele angedeutet werden.

5.3.1 Fallbeispiel 1

Der 13-jährige Junge Kopa Heng (Name geändert) wirkt müde und abgeschlagen. Die Krankenschwester misst eine Temperatur von 38,7°C. Kopa berichtet von Husten und Müdigkeit in den letzten Wochen. Er fühle sich oftmals schwach. Außerdem klagt er über Fieber und Kopfschmerzen. Nachts schwitze er manchmal. Auf die Frage nach Schmerzen gibt er Rücken-, Bauch- und Beinschmerzen an. Bei der detaillierten Befragung nach dem Schmerzcharakter kann eruiert werden, dass der Schmerz in den Beinen brennend sei. Erst nach sehr genauem Nachfragen, stellt sich heraus, dass der Patient auch Kribbeln bzw. Taubheitsgefühl in den Füßen und Händen verspüre. In der körperlichen Untersuchung ist ein Infekt der oberen Atemwege festzustellen, die Lunge ist frei. Des Weiteren sind ein Druckschmerz im Epigastrium und diffuse Schmerzen in den Beinen, v.a. in den Oberschenkeln, bei passiver Bewegung auffällig. Auf der Haut sind Zeichen einer statt gehabten Skabies zu erkennen.

Der junge Patient wird seit einem Jahr mit der Second-Line-Kombination 3TC, DDI und Lopinavir/r behandelt. Zuvor erhielt er über vier Jahre D4T, 3TC und NVP als First-Line-Medikation. Der Regimewechsel wurde aufgrund der klinischen Verschlechterung und der daraufhin gemessene CD4-Zellzahl von 197/µl und einer Viruslast von 9129/ml nötig. Laut Angaben der Krankenschwester nehme Kopa schon seit mehreren Jahren die Tabletten nicht regelmäßig ein. Dies sei wohl auch der Grund des Therapieversagens. Auch derzeit müsse angenommen werden, dass der Junge nicht 100%ig medikamententreu ist. Der Allgemeinzustand sei seit einigen Monaten vermindert.

5.3.2 Fallbeispiel 2

Der erste Eindruck von Sorn Heang (Name geändert), ein fast elfjähriger Junge, ist auffällig, da seine Statur ungewöhnlich ist. Der Körperbau wirkt unproportioniert. Mit einem WAZ-Score von -3,60 und einem HAZ-Score von -4,96 ist er für sein Alter zu leicht und v.a. zu klein. Das Abdomen erscheint vorgewölbt. Seine Augenlider sowie die Beine wirken ödematös verändert. Der Junge gibt als Symptome im letzten Monat Lernschwierigkeiten und Gedächtnisprobleme an. Gelegentlich trete Übelkeit auf, manchmal auch gefolgt von Erbrechen. Schmerzen verneint er. Bei der körperlichen Untersuchung zeigen sich folgende Befunde: Temperatur 37,0°C, Trommelfelle, Rachen blande, Tonsillen leicht vergrößert, reizlos, Pulmo frei. Herz unauffällig. Das Abdomen ist stark ausladend, kein Druckschmerz, kein Anhalt auf Aszites. Die Lebergrenzen sind nicht sicher zu bestimmen. Der Nacken erscheint verbreitert und an den Füßen finden sich Hautschälungen. Laborergebnisse vom 11.07.2008 zeigten eine Erhöhung von SGOT (127 UI/L) und SGPT (176 UI/L). Nach Besprechung mit einem externen Arzt wurde Sorn in der Klinik vorgestellt. Es ergab sich jedoch kein richtungsweisender Befund. Schon ein Jahr zuvor war er in einer Kontha Bopa Klinik aufgrund des auffälligen Abdomens und der erhöhten Leberwerte untersucht worden, ohne Ergebnis. Sorn ist seit knapp fünf Jahren unter antiretroviraler Therapie mit D4T, 3TC und NVP. In der Akte ist vermerkt, dass er 2006 aufgrund einer Invagination im Krankenhaus war. Der Grund der auffälligen Klinik kann letztendlich nicht geklärt werden. Als Differenzialdiagnose ist neben einer parasitären oder viralen Erkrankung der Leber auch Lipodystrophie mit stammbetonter Lipohypertrophie zu nennen.



Abbildung 27: Sorn bei der körperlichen Untersuchung (März 2009), auffälliges Abdomen und Hautschälung an den Fußsohlen

5.3.3 Fallbeispiel 3

Das etwa zehnjährige Mädchen Thy Srey (Name geändert) kommt mit ihren beiden Geschwistern in die Organisation. Das genaue Geburtsdatum von ihr ist nicht bekannt. Vor vier Jahren stellte sich Thy zum ersten Mal in Little Sprouts vor. Sie befand sich, wie ein Mitarbeiter der Organisation schilderte, in einem sehr schlechten Zustand. Neben einem großen Abszess am Kopf und Tinea inguinales habe sie einen sehr ausgeprägten Befund von Herpes simplex genitale gehabt. Sie habe darunter sehr gelitten. Der damalige WAZ-Score lag bei -5,05. Darüber hinaus hatte sie eine offene Lungentuberkulose. In den Akten ist eine zweimalige antituberkulöse Behandlung bei Nachweis von Mykobacterium Tuberculosis notiert. Nach vier Jahren antiretroviraler Therapie ist der WAZ-Score nun bei -3,64 (unsichere Angaben wegen unbekanntem Geburtsdatum). Bei der Anamnese gibt sie keinerlei Beschwerden an. Thy befindet sich in einem schlanken Ernährungszustand, der Allgemeinzustand ist gut. Bis auf einen leichten Druckschmerz im Epigastrium ist die körperliche Untersuchung unauffällig. Der Mitarbeiter betont die extreme Verbesserung des klinischen Zustandes von Thy seit der Behandlung mit ART. Abbildung 28 zeigt Thy im klinischen WHO-Stadium 3 vor Therapiebeginn und am Tag der Untersuchung.



Abbildung 28: Thy vor Therapiestart 2004 und nach vier Jahren unter ART (März 2009)

6 Diskussion

6.1 *Diskussion der Ergebnisse der epidemiologischen Studie*

6.1.1 Limitationen der Studie

6.1.1.1 *Qualität der Daten*

Da es sich um eine retrospektive Studie in einem ressourcenarmen Setting handelt, sind fehlende oder ungenaue Daten unumgänglich. 106 der behandelten Kinder der Kohorte hatten als Geburtstag 01.01. bzw. nur das Geburtsjahr vermerkt. Das echte Geburtsdatum war nicht bekannt, da die Kinder verwaist waren und/oder keine Geburtsurkunden existierten. Laut dem Cambodia Demographic Health Survey 2010 haben nur die Hälfte der kambodschanischen Kinder unter fünf Jahren ein Geburtszertifikat und nur 62% sind bei einer Behörde registriert [82]. Die damals behandelnden Ärzte waren gezwungen, das Alter der Kinder zu schätzen. Dies ist bei Kindern mit einem starken Immundefekt sehr schwierig, insbesondere auch wenn die Ernährungssituation nicht bekannt ist. In einigen Fällen lagen unterschiedliche Angaben bezüglich des Geburtsjahres in den Akten und Listen bzw. innerhalb verschiedener Listen vor. Aus diesem Grund wurde zusätzlich eine separate Auswertung ausschließlich mit Daten der Kinder bekannten Geburtsdatums vorgenommen. Es zeigten sich jedoch parallele Trends zu der Auswertung aller Kinder. Auch muss davon ausgegangen werden, dass die Gewichtsmessungen über die Jahre auf unterschiedlich geeichten Waagen durchgeführt wurden. Größenmessungen fanden sich nur selten, so dass ausschließlich der WAZ-Score ausgewertet werden konnte. Dies ist jedoch bei den meisten vergleichbaren Studien in ressourcenarmen Ländern der Fall.

6.1.1.2 *Vor-ART-Mortalitätsrate und „Losses-to-follow-up“*

In einem Artikel von Raguenaud et al. [94] wird diskutiert, dass die Behandlungsergebnisse der Kinder unter ART zwar sehr gut, jedoch eine zu

hohe Mortalitätsrate der noch nicht behandelten Kinder zu verzeichnen sei und zu viele Kinder aus dem Programm geschieden (LFU) seien. Die Autoren fordern auch von anderen Studien eine Betrachtung der Gesamtmortalitätsrate des Projektes – d.h. zusätzlich auch der Mortalität der Kinder, die vor Therapiestart gestorben sind, anstatt ausschließlich der Überlebensrate der Kinder unter ART - und der „Losses-to-follow-up“, um eine bessere Aussage über die Güte des Projektes machen zu können. Die vorliegende Studie kann zu diesen beiden Aspekten keine Ergebnisse liefern, da nicht mit Sicherheit angegeben werden kann, dass die Daten aus der Anfangszeit des Projektes vollständig waren. In den ersten beiden Jahren war es laut Angaben einer damaligen Mitarbeiterin sehr schwierig, eine gründliche Dokumentation zu führen. Viele Kinder befanden sich in einem sehr schlechten Zustand und bedurften einer Krankenhausbehandlung. Im Falle des Versterbens waren der Todeszeitpunkt und die Todesursache nicht immer eindeutig, und es fehlten genauere Informationen über Therapiebeginn und -verlauf. Nach einem Krankenhausaufenthalt wurden die Untersuchungsergebnisse und ggf. Todesursachen oft nicht an Little Sprouts weitergeleitet. Da die Priorität auf die noch lebenden Kinder gesetzt werden musste, konnte dem nicht nachgegangen werden. Diese Aussage spiegelt sich in den unvollständigen Informationen aus den Akten wider. Auch waren einige Kinder nur kurzzeitig in der Organisation und wurden nur in einer Liste erwähnt oder evtl. gar nicht, wenn sie keine Therapie erhielten. Es ist retrospektiv also nicht möglich, eine Aussage über die Vor-ART-Mortalität und Verlaufsbeobachtungsverluste der Kohorte zu machen. Die Autorin stimmt durchaus Raguenaud et al. zu, dass die Berücksichtigung der genannten Aspekte eine Evaluierung der Qualität von HIV-Programmen aussagekräftiger machen würde.

6.1.2 Verlauf des Weight-for-Age Z-Score

Bei Therapiestart war ein Großteil der Kinder untergewichtig. 86% hatten einen WAZ von unter -2, bei einem Median der Kohorte von -3,8 (bzw. Mittelwert von -4,2). Durch die antiretroviralen Medikamente verbesserten sich die WAZ-Score-Werte kontinuierlich, nach fünf Jahren war der Median -1,99 (Mittelwert -2,3).

Wie in einer Studie von Weigel et al. mit malawischen Kindern kam es zu größeren Veränderungen des WAZ-Score in der Gruppe mit einem Ausgangs-WAZ-Score unter -3 als in den Gruppen mit höheren WAZ-Scores bei Therapiebeginn [95]. Bei schlechterem Ausgangswert ist also eine stärkere Gewichtszunahme zu sehen, siehe Abbildung 15. Dies steht jedoch in Widerspruch zu einer Studie aus Indien in der niedrigere WAZ- und HAZ-Score-Werte bei ART-Beginn mit einer geringeren Wachstumsantwort assoziiert waren [96]. Weigel vermutet, dass dies an der unterschiedlichen Ernährungssituation und Nachsorge der behandelten Kinder liege. Die malawischen Kinder sowie die hier untersuchte Kohorte könnten eine engere Anbindung an Versorgungsprogramme erfahren haben.

Zahlreiche weitere Studien bestätigen die positive Wirkung der antiretroviralen Medikamente auf das Wachstum der Kinder, v.a. nach zwölf Monaten Therapie. In seiner kürzlich veröffentlichten Studie stellte Sutcliffe [97] jedoch fest, dass der WAZ-Score der Kinder in den ersten sechs Monaten anstieg und die folgenden 18 Monate stabil blieb und es somit nicht zu einer vollständigen Normalisierung der anthropometrischen Werte kam. Der Anteil der untergewichtigen Kinder in der hier untersuchten Kohorte nahm über die Jahre, ähnlich wie in Sutcliffes Studie, von anfangs über 85% nach zwei Jahren auf 65% nach fünf Jahren auf 50% ab. Ein normaler medianer WAZ-Score wurde auch nicht erreicht. Ähnliche Ergebnisse fanden auch Weigel et al. [95]. Guillen et al. [98] zeigte, dass es in einer Kohorte europäischer Kinder hingegen nach fünf Jahren antiretroviraler Therapie zur einer Normalisierung der WAZ-Score-Werte kam. Der Mittelwert der WAZ-Scores bei Therapiebeginn der europäischen Kinder betrug -0,45, d.h. sie waren bereits bei Therapiestart in einem besseren Ernährungszustand. Es stellt sich also die Frage, ob HIV-positive Kinder, die sehr untergewichtig mit einer antiretroviralen Therapie beginnen, prinzipiell eine Normalisierung des WAZ-Score erfahren können, ob die Höhe des WAZ-Score bei Therapiebeginn einen Einfluss hat bzw. welche Voraussetzungen gegeben sein müssen, um normale anthropometrische Werte unter ART erreichen zu können. Dabei muss berücksichtigt werden, dass laut dem CDHS 2005 (Cambodian Demographic Health Survey) ca. 36% der

kambodschanischen Kinder unter fünf Jahren als untergewichtig (WAZ < -2) klassifiziert waren. Ähnliche Zahlen liefern auch neuere Untersuchungen von 2010, die in Bezug zu den aktuelleren WHO-Werten gesetzt sind [89]. Trotz vermutlich verbesserter Ernährungssituation durch Anbindung an Little Sprouts gab es wohl vor, aber auch während der antiretroviralen Therapie, zahlreiche Faktoren, wie z.B. Krankheiten und die Nahrungszusammensetzung, die Einfluss auf das Wachstum der Kinder gehabt haben könnten. Weitere Studien sind vonnöten, um mehr über die Einflussfaktoren des Verlaufes der anthropometrischen Werte von antiretroviral behandelten Kindern, insbesondere in ressourcenarmen Ländern, aussagen zu können.

6.1.3 Verlauf der CD4-Helferzellen

Der Verlauf der CD4-Helferzellzahl und -prozentwerte in den ersten Therapiejahren bestätigen den guten Behandlungserfolg der antiretroviralen Therapie ebenso wie zahlreiche andere Studien aus ressourcenarmen Ländern [85, 100, 101]. In der Studie von Asfawesen [102] bei äthiopischen Kindern sind Anzahl und Altersverteilung der untersuchten Kohorte sehr ähnlich. Die Kinder in Addis Abeba wurden mit AZT/3CT/NVP bzw. EFV und als Alternative mit D4T behandelt. Die Dynamik der Verlaufskurve der CD4-Zellzahl innerhalb der ersten zwei Therapiejahre war in beiden Studien rasch steigend. In der Kohorte von Asfawesen haben sich die Mediane von 236/mm³ der Gesamtkohorte und 168/mm³ der Gruppe der über Fünfjährigen von Asfawesen nach ein bis zwei Jahren verdoppelt. Bei den hier untersuchten Kindern war die Verdoppelung der Ausgangsmediane 223/μl (gesamt) und 142/μl (>5-Jährige) schon nach sechs Monaten erreicht. In beiden Kohorten waren die Baseline-Werte der CD4-Zellen im Vergleich zu anderen Studien sehr niedrig, was dafür spricht, dass viele Kinder erst sehr spät, in einem weit fortgeschrittenen HIV-Stadium, ins Projekt kamen.

Die CD4-Zellprozentwerte zeigten einen parallelen Verlauf zu einer Studie von Bolton-Moore [100]. Der Mittelwert der Kohorte von 1561 Kindern erhöhte sich nach sechs Monaten Therapie von 12,9% auf 23,7%, nach zwölf Monaten auf 27%, nach achtzehn Monaten auf 28%. Bei den untersuchten Kindern war der

Ausgangsmittelwert geringer, 8,7%, und erhöhte sich nach einem halben Jahr auf 18,4%, nach einem Jahr auf 23,7% und nach achtzehn Monaten auf 26,6%. Nach zwei Jahren lagen die Werte der beiden Kohorten im gleichen Bereich (28,4% und 28,1%). Es nicht ausgeschlossen, dass der Grund der geringeren Ausgangswerte neben dem fortgeschrittenen HIV-Stadium in technischen Ungenauigkeiten im Labor liegen könnte. Bei einigen Kindern wurden CD4-Werte zwischen null und ein Prozent angegeben, welche physiologisch nicht möglich sind. Diese müssen also als Ungenauigkeit des Gerätes interpretiert werden. Allerdings wurden sie von dem Gerät jedoch auch nur bei zu erwartenden stark erniedrigten CD4-Helferzellzahlen gemessen.

Im mittelfristigen Verlauf kam es nach vier Jahren zu einem leichten, nicht signifikanten Rückgang der CD4-Zellzahl. Bei elf Kindern wurde aufgrund Versagens der First-Line-Medikamente auf eine Second-Line-Therapie umgestellt. Da die Viruslast nicht routinemäßig durchgeführt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich bei weiteren Kindern eine Resistenz entwickelt hat, welche nicht diagnostiziert wurde und dies der Grund der Verringerung der CD4-Zahlen nach fünf Jahren gewesen sein könnte.

Den Gründen des Therapieversagens konnte aufgrund der begrenzten Möglichkeiten im Projekt nicht ausreichend nachgegangen werden. Es konnten z.B. keine Resistenzbestimmungen gemacht werden. Laut Angaben der Mitarbeiter habe der im Fallbeispiel 1 erwähnte Junge seine Medikamente nicht regelmäßig eingenommen. Eine schlechte Adhärenz hat sich als entscheidender Risikofaktor eines Therapieversagens herausgestellt. In dem Review „Why do patients fail HIV therapy?“ [103] werden aber auch die Virussensibilität und die Potenz der Medikamente und deren komplexe Interaktionen als wichtige Säulen für einen dauerhaften Therapieerfolg dargestellt.

6.1.4 Überlebensrate und Sterbefälle

In den Archivakten gab es Anhalt auf 17 Todesfälle nach Beginn von ART. In den Listen wurden elf weitere Kinder als verstorben vermerkt, jedoch konnten

keine genaueren Informationen, u.a. ob sie ART vor ihrem Tod erhalten hatten oder nicht, gefunden werden. 2007 wurde von Myung et al. [104] im American Journal of Public Health eine Studie mit dem Titel „Directly observed highly active antiretroviral therapy for HIV-infected children in Cambodia“ veröffentlicht. Die Daten dieser Studie sind in Little Sprouts erhoben worden. Analysiert wurden die Daten der Kinder, die zwischen August 2002 und Oktober 2004 eine antiretrovirale Therapie innerhalb des DOT-Programmes erhielten. Laut Myung waren von 117 Kindern 95 mindestens sechs Monate unter direkt überwachter Therapie und 22 Kinder starben innerhalb der ersten sechs Monate nach ART-Beginn. Der mehrmaligen Bitte an Myung um einem Abgleich der beiden Datenerhebungen wurde letztendlich nicht nachgekommen. Die vorhandenen, offensichtlich unvollständigen Daten aus dem Archiv von Little Sprouts lassen eine Auswertung der Mortalitätsrate nur sehr eingeschränkt zu. Wenn man die Mortalitätsrate anhand der Zahlen von Myung errechnet, liegen diese nach 18 Monaten bei 20-25 pro 100 Patientenjahre. In Myungs Studie wurden ausschließlich diejenigen Daten der Kinder analysiert, die im DOT-Programm integriert waren und von denen zwei CD4-Zahl-Messungen vorlagen. Ergänzt man die erhobenen Daten mit den von Myung erwähnten Todesfällen, ergibt sich eine Mortalitätsrate der Kohorte von 2,3 pro 100 Patientenjahre mit der höchsten Rate in den ersten sechs Monaten nach Therapiestart von 21,7 pro 100 Patientenjahre (PJ). In der vorliegenden Studie mit erweiterten Einschlusskriterien ergab sich eine Mortalitätsrate von 6,3 bzw. 13,8 - unter Berücksichtigung der Kinder mit unklarem Therapiestart - pro 100 PJ in den ersten sechs Monaten und 1,5 bzw. 2,5 pro 100 PJ über den gesamten Studienzeitraum. Die Aussagekraft ist aufgrund der unsicheren Datenlage nicht sehr hoch. Jedoch ist es bemerkenswert, dass von Januar 2005 bis Dezember 2008 nur drei Todesfälle nach Therapiestart registriert wurden. Über diesen Zeitraum kann von einer sorgfältigen Buchführung ausgegangen werden. Bei einem der drei Kindern bzw. Jugendlichen wurde eine Innere Blutung nach Sturz bei Hämophilie A-Erkrankung als Ursache des Todes diagnostiziert, d.h. er ist nicht in Folge der HIV-Infektion oder der Therapie verstorben. In einer kürzlich veröffentlichten Studie über eine Kohorte in der Demokratischen Republik Kongo wurde die Mortalitätsrate von HIV-positiven Kinder unter ART

und ohne ART verglichen. Die Therapie reduzierte die Sterbewahrscheinlichkeit um 75%. Es wurde eine Mortalitätsrate der Kinder unter ART von 3,8 Todesfällen pro 100 Patientenjahre (PJ) gezeigt [105]. Eine weitere Studie aus Südafrika zeigte eine Mortalitätsrate von 4,37 pro 100 PJ [106]. Auch eine prospektive Studie aus Kenia bietet vergleichbare Zahlen. In den ersten vier Monaten starben 46 Kinder pro 100 PJ nachfolgend 1 pro 100 PJ, was zu einer Gesamtmortalitätsrate der Kohorte bei einem medianen Beobachtungszeitraum über 22 Monate von 8,4 pro 100 PJ führt [107]. Die Mortalitätsrate einer Studie von HIV-Programmen aus fünf asiatischen Ländern war 1,9 pro 100 PJ. In den ersten drei Monaten unter ART lag sie mit 10,2 pro 100 PJ am höchsten und fiel dann nach zwölf Monaten auf 0,9 pro 100 PJ ab [108]. Bei der in dieser Arbeit untersuchten Kohorte zeichnen sich also die gleichen Tendenzen ab, wie in zahlreichen, teils genannten, anderen Studien: Das Mortalitätsrisiko ist am Anfang der Therapie am höchsten und fällt nach den ersten sechs Monaten stark ab.

Mortalitäts-Risikofaktoren wurden aufgrund der lückenhaften Datenlage der verstorbenen Kinder in dieser Kohorte nicht ermittelt. In der o.g. Studie von Asfawesen et al. [102] waren die Faktoren, die die Sterbewahrscheinlichkeit nach 24 Monaten signifikant beeinflussten: CD4-Zellzahl und Alter, mit einer geringeren Mortalität bei besseren immunologischen Status und höheren Alter zu Beginn der Therapie. Starke Unterernährung war nur ein grenzwertig signifikanter Risikofaktor. In einer anderen Studie erwiesen sich als unabhängige Sterbeprediktoren: Alter unter 18 Monate, CD4-Zell-Prozentwert \leq 5% und WAZ-Score kleiner als -3 bei Therapiestart [109]. In einer kenianischen Kohorte stellte sich auch ein niedriger Ausgangshämoglobinwert als unabhängiger Risikofaktor heraus [107].

6.1.5 Gründe der Medikamentenwechsel

Da auf die quantitative Auswertung der retrospektiven klinischen Daten verzichtet werden musste, sind insbesondere über die kurzfristigen Nebenwirkungen in den ersten Monaten der Therapie nur sehr bedingt Aussagen zu treffen. Bei 5% der Kinder unter einem NVP-basierten Regime

musste aufgrund von dermatologischen und bei 2% aufgrund hepatischen Toxizitäten ein Wechsel auf EFV erfolgen. Bei der Behandlung mit der EFV-basierten First-Line-Kombination erfolgte ein Wechsel auf NVP in jeweils 3% aufgrund von Hautausschlag und neurokognitiven Nebenwirkungen. Das Auftreten von Lipodystrophie erforderte bei 2% der behandelten Kinder ein Absetzen von D4T. Zahlen von unerwünschten Ereignissen durch die Medikamente, die keinen Therapiewechsel erforderten, konnten nicht ausgearbeitet werden. In einer Studie aus Uganda von 378 Kindern im Untersuchungszeitraum von Juli 2004 bis Juli 2009, die als First-Line-Therapie AZT oder D4T plus 3TC und EFV oder NVP erhielten, wurden 126 ART bezogene unerwünschte Ereignisse bei 107 Patienten (28,3%) berichtet. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Schwindel (17,5%), Durchfall (13,5%) und Übelkeit/Erbrechen (14,3%). Diese präsentierten sich leicht und selbstlimitierend. Aufgrund Lebertoxizität fand bei einem Patienten ein Medikamentenwechsel statt. Kein Todesfall war direkt auf ART zurückzuführen [110]. In einer pädiatrischen Kohorte in Südindien wurden Hautausschlag (25,4%) und Übelkeit (20,9%) als häufigste kurz- bis mittelfristige Nebenwirkungen beobachtet [111]. In anderen Studien über Erwachsene traten unter der Therapie mit den verwendeten Medikamenten auch häufig zentralnervöse Beschwerden auf [112]. Es wurden u.a. Benommenheit, Albträume und Angstzustände bei bis zu 50% der Patienten unter EFV beschrieben [113]. Laut Tukei [110] sei es schwierig, Aussagen über neurologische und psychiatrische Nebenwirkungen bei Kindern, u.a. aufgrund unterschiedlicher Definitionen, Diagnosestellungen und Berichterstattungen zu machen. Für die Erfassung von den Nebenwirkungen wäre ein prospektives Studiendesign vorteilhaft.

6.1.6 Verlauf der Leber- und Hämoglobinwerte

Lebertoxische Nebenwirkungen sind v.a. bei NVP bekannt, weshalb eine Leberwerterhöhung bzw. Erkrankungen der Leber Kontraindikationen für dieses Medikament sind. Die Mittelwerte von SGOT (AST) und SGPT (ALT) waren bei Therapiebeginn außerhalb der Norm erhöht. Einige Kinder litten an

Erkrankungen der Leber, wie Hepatitiden und Infektionen mit opportunistischen Erregern. Die in Abbildung 24 dargestellten höheren Mittelwerte von SGOT bei der Efavirenz-basierten im Vergleich zur der Nevirapin-basierten Therapie sind wohl am ehesten dadurch zu erklären, dass die Kinder mit erhöhten Leberwerten Efavirenz im First-Line-Regime erhielten. Nach Therapiebeginn fand keine signifikante Erhöhung der Leberenzyme SGOT und SGPT statt. Die vereinzelt Ausreißerwerte sind von Kindern, die an Hepatitis erkrankt waren. Retrospektiv ist es schwierig, aus diesen Daten eine krankheitsbedingte Leberwerterhöhung von medikamenteninduzierten Veränderungen abzugrenzen. Die Tatsache, dass der Mittelwert des leberspezifischeren Enzyms SGPT weniger stark erhöht ist als von SGOT, spricht eher für HIV als Ursache, da es bei schwer immungeschädigten Kindern durch Schädigung von zahlreichen anderen Körperzellen zur SGOT-Erhöhung kommen kann. Letztendlich konnten primär nur die Akteneinträge Hinweis geben, ob es zu lebertoxischen Nebenwirkungen der Medikamente kam. Hierbei fanden sich, wie in 6.1.5 diskutiert, bei fünf Kindern Vermerke, die einen Wechsel von NVP auf EFV nach sich zogen.

Durch die Stabilisierung des Immunsystems und die Ausheilung der opportunistischen Erkrankungen wird auch eine Normalisierung der roten Blutkörperchen erreicht. Es ist also zu erwarten, dass sich die Hämoglobinwerte unter ART verbessern. Jedoch können durch die antiretroviralen Medikamente auch hämatotoxische Nebenwirkungen auftreten. V.a. sind diese bei der Behandlung mit AZT beschrieben, weshalb D4T bei Kindern mit erniedrigtem Baseline-Hämoglobin nach Leitlinien der WHO bevorzugt angewendet wird. In den ersten beiden Jahren unter antiretroviraler Therapie kam es halbjährlich zu einem signifikanten Anstieg des durchschnittlichen Hämoglobinwertes. In den weiteren Jahren blieben die Werte konstant. Unerwünschte Wechselwirkungen auf die Erythrozyten unter dem verwendeten D4T-basierten First-Line-Regime sind also kurz- und mittelfristig anhand der Daten nicht ersichtlich. Die Ergebnisse von einer vergleichbaren Studie aus Uganda zeigen die gleichen Tendenzen. In den ersten sechs Monaten kam es zu einer signifikanten Erhöhung des mittleren Hb-Wertes von 10,9 g/dl auf 11,6 g/dl. Bei der

Behandlung der Kinder mit normalem Hb-Wert zu Therapiebeginn fiel bei 7,4% der Kinder, die mit einem AZT-basierten First-Line-Regime behandelt wurden, der Hb ab. Bei den Kindern hingegen, die D4T erhielten, wurde keine Erniedrigung des Hämoglobinwertes beobachtet [110].

Bei den hier untersuchten Kindern, die aufgrund von Lipodystrophie AZT statt D4T erhielten, sank der mittlere Hb-Wert kurz nach der Medikamentenumstellung leicht um ca. 2 g/dl ab (graphisch in der Arbeit nicht dargestellt). Jedoch erforderte dies bei keinem der Kinder eine Unterbrechung der Therapie. Es bestätigten sich indes die WHO-Leitlinien, wonach die Überwachung der Hämoglobinwerte bei der Behandlung mit AZT empfohlen wird. Der aufgezeigte Verlauf der Hämoglobinwerte über sechs Jahre kann als weiterer Erfolg hinsichtlich der Verträglichkeit der antiretroviralen Therapie, insbesondere auch bei Kindern, betrachtet werden.

6.2 *Diskussion der Ergebnisse aus anamnestischer Befragung und klinischer Untersuchung*

6.2.1 Persönlicher Eindruck zur Lebensqualität der Kinder

In der Zeit der Datenerfassung hatte die Autorin auch die Möglichkeit Unternehmungen mit den Kindern zu machen. Bei Ausflügen ans Meer und in den Park entstand der Eindruck, dass die Kinder sehr lebensfroh waren. In einer großangelegten Studie über die Lebensqualität von HIV-infizierten Kindern von Lee et al. [114] wurde erarbeitet, dass HIV-positive Kinder im Gegensatz zu HIV-negativen eine signifikant schlechtere Gesundheitsempfindung, physische Belastbarkeit und Funktionalität sowie Rollenfunktion im sozialem Netzwerk aufweisen. Jedoch wurde eine bessere psychologische Funktionalität der HIV-infizierten Kinder zwischen fünf und elf Jahren - das Alter, in dem sich die meisten Kinder von Little Sprouts während der Datenerfassung befanden - festgestellt. Die Autoren der Studie erklären dies durch eine möglicherweise bessere Betreuungssituation der Kinder durch Mitarbeiter von HIV-Programme [114]. Die Betreuung der Kinder in Little Sprouts schätzt die Autorin als sehr positiv ein. Mannheimer postulierte, dass

die Lebensqualität von der Adhärenz der Patienten abhängen [115]. Bei den Kindern ist, wie bereits erwähnt, von einer sehr hohen Adhärenz auszugehen. Die langfristige Compliance ist aber auch vom Ausmaß der Nebenwirkungen der Medikamente abhängig [116]. Auf diese Thematik soll nachfolgend genauer eingegangen werden.

6.2.2 Erfassung der Nebenwirkungen

6.2.2.1 Periphere Polyneuropathie

Bei der peripheren Polyneuropathie (PNP) kommt es zu sensomotorischen Ausfällen in einem distal symmetrischen Verteilungsmuster. Symptome sind Parästhesien und Schmerzen an Händen und Füßen [24]. Eine periphere Neuropathie kann zum einen von der HIV-Erkrankung selbst, aber auch als Nebenwirkung von ART v.a. von DDI, D4T und AZT auftreten. Ca. 30-67% der Patienten in einem fortgeschrittenen HIV-Stadium sind davon betroffen [117]. Smart [118] bemerkt in einem Review von 2009, dass den Symptomen oft erst sehr spät Beachtung geschenkt werde, wenn die Schäden nur noch schwer zu behandeln oder irreversibel seien. Der Autor befürchtet, dass es gerade in ressourcenarmen Ländern, wo es nur begrenzte Möglichkeiten der antiretroviralen Behandlung gibt, zu einer Steigerung der Prävalenz von peripherer Neuropathie kommen könne, da die Menschen in diesen Ländern mehreren neuropathischen Risikofaktoren, wie Unterernährung, Diabetes mellitus und Medikamentenintoxikationen von herkömmlichen Arzneien, ausgesetzt seien. Das Fallbeispiel 1 bestätigt die Aussage des Artikels von Smart, dass es oft nicht einfach ist, das Auftreten von Polyneuropathie zu erfahren. Erst bei der expliziten Frage erwähnte der Junge das Kribbeln in den Beinen und Händen. In der Akte des Kindes war das Symptom nicht vermerkt.

Bei der anamnestischen Befragung der 29 Kinder bejahten neun ein Kribbeln in den Beinen. Eines der Kinder war noch nicht unter Therapie, was mit der o.g. Aussage, dass dieses Symptom nicht nur durch antiretrovirale Medikamente, sondern auch durch die HIV-Erkrankung ausgelöst werden kann, konform ist. 30% der behandelten Kinder geben also das Leitsymptom der peripheren

Polyneuropathie an. In den 281 Akten fanden sich jedoch nur bei neun Kindern, die nicht unter den Befragten waren, also bei 3% der Kinder, Notizen, die auf eine PNP hinweisen könnten. Es ist also stark anzunehmen, dass die PNP in dieser Kohorte unterdiagnostiziert ist. Natürlich darf nicht außer Acht gelassen werden, dass eine einzelne Frage nach Kribbeln einen suggestiven Charakter hat und dadurch falsch positiv beantwortet werden könnte. Ein differenzierter Fragekatalog bezüglich der PNP und eine Untersuchung mit der Stimmgabel nach Rydel Seiffer wären hilfreiche Methoden, um die Symptome objektiver zu machen und die PNP frühzeitig zu diagnostizieren [24]. Zum sicheren Nachweis müsste die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit durchgeführt werden.

6.2.2.2 Lipodystrophie

Der Begriff Lipodystrophie wird in der Literatur sehr unterschiedlich definiert und bietet ein breites Spektrum an Erscheinungsbildern. Etabliert hat sich die Beschreibung eines Symptomenkomplexes bestehend aus Fettverteilungsstörung mit metabolischen Veränderungen [24]. Klinisch ist v.a. im Gesicht (periorbital, bukkal, temporal), am Gesäß und an den Extremitäten ein Fettverlust, sog. Lipoatrophie unter ART zu beobachten. Nebenbei kann es zu einer Anreicherung von viszeralem Fettgewebe kommen. Die Prävalenz wird auf ca. 30-50% geschätzt. Oft gehen metabolische Veränderungen damit einher. So kann es aufgrund der antiretroviralen Medikamente zur Insulinresistenz, Diabetes mellitus und Dyslipidämien kommen. Lipodystrophie kann bereits im Kindesalter auftreten. Das Risiko steigt mit dem Ausmaß des Immundefekts, vorbestehender Hypertriglyzeridämie, dem Alter der Patienten und mit der Therapiedauer. Jedes der gängigen HIV-Medikamente kann als Nebenwirkung ein Lipodystrophie-Syndrom auslösen [119]. In zahlreichen Studien werden also auch den Medikamenten, die die Kinder der untersuchten Kohorte bekommen, z.B. D4T aber auch AZT [24], Lipodystrophie als Nebenwirkung zugeordnet. Sarni et al. [120] hat nachgewiesen, dass es unter EFV zu mehr Auffälligkeiten im Lipidprofil als unter NVP kommt.

Die Prävalenz von Lipodystrophie bei Kindern und Jugendlichen variiert in den

unterschiedlichen Studien sehr stark. So gibt es Zahlen zwischen 25% und 80% [119-121]. In der untersuchten Kohorte wurde bei sieben Kindern (2%) die Medikation von D4T auf AZT gewechselt, da Lipodystrophie diagnostiziert wurde. Bei 15 weiteren Kindern wurde diese Nebenwirkung in den Akten beschrieben. Ob es noch mehr Fälle von Lipodystrophie gab, ist nicht mit Sicherheit zu verneinen. Das Fallbeispiel 2 schließt Lipodystrophie als Differenzialdiagnose nicht aus.

Es ist anzunehmen, dass das Syndrom oft unterdiagnostiziert wird, zumal bei Kindern die Klinik auch inapparent sein kann. Schon bei Erwachsenen ist es sehr schwierig Veränderungen der Körperfettverteilung zu erkennen; dies ist bei pädiatrischen Patienten, bei denen die natürliche Veränderung während der Pubertät davon differenziert werden muss, noch erschwert. Ausschluss und Diagnose von Lipodystrophie ist in einer einmaligen Untersuchung der Kinder ohne weitere Hilfsmittel und ohne Möglichkeit einer Verlaufsbeobachtung für unerfahrenes Personal nach Meinung der Autorin sehr schwer zu stellen, da auch genetische Variationen und unterschiedliche Ernährungszustände das klinische Bild verfälschen können. Laut Sarni müsste hierfür eine Untersuchung mittels Dual Röntgen Absorptionsmetrie gemacht werden [120]. Dies gestaltet sich jedoch u.a. aufgrund der Kosten in einem Entwicklungsland wie Kambodscha sehr schwierig.

Neben der Detektion der PNP und Lipodystrophie stellt auch das Vorgehen nach der Diagnosestellung ein Problem dar. Die Möglichkeit zur Umstellung der Medikamente ist in ressourcenarmen Ländern sehr begrenzt. Die Hoffnung auf ein Medikament zur Verhinderung der mitochondrialen Toxizität von NRTIs, die als Ursache der Lipodystrophie und Polyneuropathie vermutet wird, z.B. mittels Uridine [122], konnte klinisch bisher nicht erfüllt werden [123].

6.2.2.3 Mögliche Erhöhung der kardiovaskulären Risikofaktoren

Es ist in der Literatur sehr umstritten, ob Patienten unter ART ein erhöhtes Risiko auf ein kardiovaskuläres Ereignis haben. Eine umfangreiche Studie mit einem Patientenkollektiv von mehr als 23.000 (erwachsenen) HIV-Infizierten gibt Anhalt auf ein erhöhtes Risiko für einen Myokardinfarkt unter ART [124,

125]. Hypercholesterinämien und Hypertriglyzeridämien treten v.a. unter Therapie mit Proteinase-Inhibitoren (PI) auf. Cheseaux et al. [126] zeigten eine Cholesterinerhöhung auch bei Kindern unter einem PI-Regime. Im Rahmen der D:A:D-Studie wurde 2008 unter NRTI-Behandlung, respektive unter Abacavir und Didanosin, eine erhöhte Rate von Myokardinfarkten nachgewiesen [24]. Für NNRTIs, einige PIs und die in dieser Kohorte angewendeten NRTIs, AZT, D4T und 3TC, fand sich bisher kein Nachweis auf ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse [24, 127]. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die HIV-Erkrankung selbst zu einer Veränderung der Blutfettwerte führen kann. In einer Studie über asiatische Kinder wurde eine Prävalenz von einer Normabweichung der Lipide im Blut von bis zu 66% bei ART naiven Kindern mit milder bis moderater Immunsuppression nachgewiesen [128]. Musoke et al. [43] wiederum vermuten, dass metabolische Komplikationen der antiretroviralen Medikamente durch starke Mangelernährung potenziert werden könnten. In der untersuchten Kohorte waren über 40% der Kinder noch nach mehreren Jahren unter ART unterernährt. Regelmäßige Kontrollen von Blutfetten und Blutzuckerwerte sowie Insulinresistenz wurden in Little Sprouts nicht gemacht. Eine zukünftige Durchführung in nationalen Krankenhäusern ist wenig wahrscheinlich, wenn diese nicht von der WHO empfohlen wird. Heidari erwähnt in seinem kürzlich veröffentlichten Artikel ein wichtiges Spannungsfeld: Durch die aktualisierten WHO-Leitlinien werden immer mehr Kinder und bereits ab Geburt antiretroviral mit sehr guten Erfolgen therapiert, jedoch gibt es bisher keine definitiven Informationen über mögliche Langzeitnebenwirkungen der Medikamente. Gerade in einem ressourcenarmen Umfeld, wo Begleiterkrankungen, wie Tuberkulose, Malaria, Unterernährung, die Behandlung von HIV erschweren, fehle es an großangelegten Langzeitstudien über die Wirkungen von ART im kindlichen Organismus. In einer Zusammenfassung listet er die Felder auf, die dringend mehr Forschung und ggf. therapeutische Interventionen benötigen (Abbildung 29) [129].

Area	Management Issues Requiring Research
Neurocognitive development	Children with HIV accelerate their neurologic development after starting HAART, but they do not catch up with other children Neurocognitive development in HIV-exposed but uninfected children is also below normal and needs further study The socioeconomic and medical reasons for residual developmental delay in HAART-treated children remains to be delineated
Bone growth	HAART in general, as well as specific antiretroviral agents, has been associated with subnormal bone mineral content Children may be especially vulnerable to these effects A major confounding factor is the worldwide deficiencies in calcium and vitamin D
Metabolic abnormalities	HAART initiation is associated with decreases in inflammatory cytokines Children on HAART nevertheless experience high rates of fat wasting, insulin resistance, dyslipidaemia and hyperlactaemia High cholesterol levels may lead to cardiovascular disease, but aggressive lipid management is lacking in children
HIV/TB coinfection	Concurrent HAART improves the response to TB therapy, but TB therapy can have negative effects on HAART effectiveness and toxicity Drug-drug interactions and overlapping toxicities pose challenges to concurrent treatment of HIV and TB Pharmacokinetic data on the drug-drug interactions are sparse in children Data on management of TB and malnutrition, extrapulmonary disease, drug resistance and IRIS in children are very limited
HIV/Malaria coinfection	HIV's effect on childhood malaria is unclear There is only limited paediatric data on PK and toxicity interactions between antiretroviral and antimalarial agents Some HAART components may be active against malaria, but this requires further study
Malnutrition	Malnutrition may interfere with absorption of HAART drugs Malnourished children have relatively poor outcomes after initiating HAART, but there are no long-term data in this area Researchers have not developed optimal antiretroviral/nutritional strategies for malnourished children

Abbildung 29: Zusammenfassung der Herausforderungen im klinischen Management bei der Behandlung von HIV-infizierten Kindern, Quelle: Heidari, *Unresolved antiretroviral treatment management issues in HIV-infected children* [129]

6.3 Schlussfolgerung

Die dargestellten Ergebnisse belegen, dass unter ART bei Kindern auch mittelfristig gute Erfolge bezüglich der Effektivität erzielt werden können. In den Industriestaaten werden jedoch die bei Kindern breit eingesetzten Medikamente aufgrund der beobachteten Langzeitnebenwirkungen bei Erwachsenen nicht mehr als First-Line-Regime empfohlen. Vermutlich aufgrund finanzieller Hürden (Patentrechte) und fehlender Studien über die Behandlung bei Kindern, werden sie dennoch in ressourcenarmen Ländern verabreicht. Die dabei entstehenden Komplikationen sind vorprogrammiert. Die Lebensqualität kann durch Nebenwirkungen wie Lipodystrophie und peripherer Polyneuropathie entscheidend verringert werden. Gerade bei Jugendlichen in der Pubertät können sie zum Abbruch der Therapie führen und somit das Risiko einer Resistenzbildung erhöhen. In den HIV-Programmen für Kinder sollte ein weiterer Fokus auf die Detektion der Nebenwirkungen gelegt werden, um zum einen irreversible Folgeschäden zu verhindern und zum anderen das Risiko eines Therapieabbruchs aufgrund der Nebenwirkungen möglichst gering zu halten. Zusätzlich könnte durch eine Erhöhung der kardiovaskulären Risikofaktoren, wie eine Verschlechterung des Lipidprofils im Blut und die Entwicklung von einer Insulinresistenz, die Lebenszeit verkürzt werden. Ob und

in welchem Ausmaß ist derzeitiger Gegenstand der Forschung. Die ressourcenarmen Bedingungen, wie ein hohes Risiko von Co-Infektionen mit Tuberkulose und/oder Unterernährung, unter denen der größte Teil der HIV-positiven Kinder lebt, könnten die Wirkung von ART beeinflussen. Neue Studien über die Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente bei Kindern in ressourcenarmen Ländern sind vonnöten um eine effektive „lebenslange“ Therapie der HIV-Infektion gewährleisten zu können.

7 Zusammenfassung

Zahlreiche Studien zeigen, dass antiretrovirale Medikamente die Entwicklung von AIDS aufhalten bzw. verhindern können. Die Mortalitätsraten sind durch die Therapie drastisch zurückgegangen. Anfang des 21. Jahrhunderts konnten durch internationale Unterstützung auch in ressourcenarmen Ländern flächendeckende Maßnahmen zur Betreuung von HIV-infizierten Erwachsenen und Kindern verwirklicht werden. Kambodscha ist ein Vorzeigeland bezüglich des Umgangs mit der Epidemie.

Die Mehrzahl der pädiatrischen Patienten lebt in Ländern mit begrenzten Ressourcen. Diese Länder sind auf kostengünstige Behandlung der Kinder angewiesen. Einige der antiretroviralen Medikamente, die Kinder in Ländern mit hoher HIV-Prävalenz erhalten, werden in den Industriestaaten aufgrund ihrer Nebenwirkungen und besserer Alternativen bei Erwachsenen meist nicht mehr eingesetzt. Es fehlt an Studien, die Langzeitwirkung und -nebenwirkungen der eingesetzten Medikamente v.a. im kindlichen Organismus in ressourcenarmen Ländern untersuchen.

Ziel dieser Studie war es, am Beispiel einer Kohorte in Kambodscha die Langzeitwirkung und Verträglichkeit von ART anhand immunologischer und klinischer Parameter darzustellen.

Es erfolgte eine retrospektive Datenanalyse von 281 Kindern, die bis zu sechs Jahre antiretroviral behandelt wurden, unter Betrachtung folgender Aspekte:

- Verlauf des WAZ-Score
- Verlauf der CD4-Helferzellen (Zahl/ μ l und Prozent)
- Überlebensrate und Sterbefälle
- Gründe der Medikamentenwechsel
- Verlauf der Leber- und Hämoglobinwerte

Zusätzlich wurde bei 29 Kindern der Kohorte eine anamnestische Befragung und klinische Untersuchung durchgeführt mit der Fragestellung:

- Wie ist der Allgemeinzustand der Kinder?
- Treten Nebenwirkungen der Medikamente auf?

Dabei zeigten sich folgende Ergebnisse.

WAZ-Score: Anhand des Verlaufs der Weight-for-Age Z-Scores konnte eine signifikante Gewichtszunahme über die ersten zwei Therapiejahre gezeigt werden. In den weiteren vier Jahren des Beobachtungszeitraumes blieb der Mittelwert des WAZ-Score bei – 2,0 konstant.

CD4-Helferzellen: Die absolute Zahl/ μ l bzw. Prozent der CD4-Helferzellen der Gesamtkohorte erhöhten sich signifikant nach sechs und zwölf Monaten Therapie. Danach stellte sich über die folgenden fünf Jahre ein konstanter medianer Wert zwischen 800 und 900/ μ l bzw. 29 und 31% ein. Elf Kinder erhielten Second-Line-Medikamente, da ein Therapieversagen festgestellt wurde.

Überlebensrate und Sterbefälle: Aussagen über die Überlebensrate konnten aufgrund fehlender Informationen über die verstorbenen Kinder nur bedingt gemacht werden. Nach unklaren Zahlen am Anfang der Therapie starben nur zwei Kinder im Langzeitverlauf der Therapie. Die Überlebensrate nach sechs Therapiejahren war 93,8%. Die Gesamtmortalitätsrate betrug 1,5 pro 100 Patientenjahre (PJ) mit einer maximalen Mortalitätsrate von 6,3 pro 100 PJ in den ersten sechs Monaten.

Medikamentenwechsel: Ein Wechsel aufgrund von Unverträglichkeiten bzw. Toxizitäten fand nur selten statt. Von Nevirapin auf Efavirenz wurde bei elf Kindern (5%) wegen Hautausschlags und bei fünf Kindern wegen Leberwerterhöhung (2%) gewechselt. Bei zwei Kindern wurde nach Auftreten von „mental Problemen“, bei weiteren zwei Kindern wegen Hautausschlags ein Wechsel von Efavirenz auf Nevirapin vollzogen. Das Auftreten von Lipodystrophie war bei sieben Kindern für einen Medikamentenwechsel von Stavudin auf Zidovudin verantwortlich.

Leber- und Hämoglobinwerte: Der Median von SGOT sank in den ersten sechs Monaten der Therapie signifikant. Im weiteren Verlauf über sechs Jahre Behandlung blieben die Werte konstant. Die SGPT-Werte befanden sich über

den gesamten Studienzeitraum im Normbereich. Es gibt demnach keinen Anhalt auf langfristige hepatotoxische Nebenwirkungen der Medikamente. Hämatoxische Nebenwirkungen werden v.a. bei der Behandlung mit Zidovudin beschrieben. Bei den sieben Kindern, die mit diesem Medikament behandelt wurden, kam es zu einer durchschnittlichen Hb-Senkung um ca. 20 g/L, welche jedoch bei keinem der Kinder einen Abbruch der Therapie erforderte.

Anamnestiche Befragung und klinische Untersuchung: 28 der 29 Kinder befanden sich in gutem und ein Kind, das bereits Second-Line-Medikamente erhielt, in vermindertem Allgemeinzustand. Aus der Befragung nach HIV bzw. ART relevanten Nebenwirkungen ging hervor, dass 30% der Kinder Anzeichen auf periphere Polyneuropathie (PNP) hatten, wobei sich in den Akten nur in 3% der Kinder Notizen fanden, die auf eine PNP schließen lassen könnten. Auch stellte sich bei einem Kind der Verdacht auf Lipodystrophie. Die Autorin vermutet, dass Nebenwirkungen wie periphere Polyneuropathie und Lipodystrophie in der untersuchten Kohorte unterdiagnostiziert sind.

Die Ergebnisse belegen, dass unter ART bei Kindern auch lang- bzw. mittelfristig gute Erfolge bezüglich Wirkung und Verträglichkeit erzielt werden können. Jedoch zeigte sich auch, dass auf die Erfassung der Langzeitnebenwirkungen der antiretroviralen Medikamente in den pädiatrischen HIV-Programmen ein weiterer Schwerpunkt gesetzt und neue Behandlungsoptionen gefunden werden müssen, um möglichen Therapieabbrüchen und noch nicht absehbaren gesundheitlichen Folgen für die Patienten entgegen zu wirken. Langzeitstudien über die Nebenwirkungen von ART bei Kindern, insbesondere im ressourcenarmen Umfeld, sind dringend erforderlich.

Abkürzungsverzeichnis

3TC	Lamivudin
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
AZT	Zidovudin
BMI	Body Mass Index
BMZ	Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit
CD4-Zahl	CD4 positive T-Helferzellzahl
CDC	Center for Disease Control and Prevention
CDHS	Cambodian Demographic Health Survey
CFR	Circulating Recombinat Forms
D4T	Stavudin
DDI	Didanosin
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DOT	Directly Observed Therapy
EFV	Efavirenz
Gp	Glykoprotein
HAZ	Height-for-Age Z-Score
Hb	Hämoglobin
HIV	Humanes Immundefizienz Virus
IRIS	Immune Reconstitution Inflammation Syndrome
kb	Kilo-Basenpaar
LPV/r	Lopinavir, geboostert mit Ritonavir
MDG	Millenium Development Goal
Mw	Mittelwert
NCHADS	National Center for HIV/AIDS,, Dermatology and STD (Cambodia)
NGO	Non-Governmental Organisation
NNRTI	Nicht-Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NRTI	Nukleosidischer Reverse Transkriptase Inhibitor
NVP	Nevirapin
PMTCT	Prevention of Mother-To-Child-Transmission
PNP	Periphere Neuropathie
pol	Polymerase
rev	Regulator of Virion
RNA	Ribonukleinsäure
RTV	Ritonavir
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transamiase
SIV	Simian Immunodeficiency Virus
Tb	Tuberkulose
UNAIDS	United Nations AIDS Organisation
WAZ	Weight-for-Age Z-Score
WHO	World Health Organisation
WHZ	Weight-for-Height Z-Score

Literaturverzeichnis

1. WHO, *WHO Global Health Observatory HIV/AIDS*, 2012, Zugriff am 10.04.2012 unter: <http://www.who.int/gho/hiv/en/index.html>.
2. UNAIDS, *Global Report*, 2010.
3. UNAIDS, *Global Report - Slideshare*, 2010, Zugriff am 12.06.2012 unter: <http://de.slideshare.net/UNAIDS/unaid-report-on-the-global-aids-epidemic-2010>.
4. Siegal, F.P., et al., *Severe acquired immunodeficiency in male homosexuals, manifested by chronic perianal ulcerative herpes simplex lesions*. *New England Journal of Medicine*, 1981. **305**(24): S. 1439-44.
5. Masur, H., et al., *An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction*. *New England Journal of Medicine*, 1981. **305**(24): S. 1431-8.ed
6. Hymes, K.B., et al., *Kaposi's sarcoma in homosexual men-a report of eight cases*. *Lancet*, 1981. **2**(8247): S. 598-600.
7. Gottlieb, M.S., et al., **Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency*. *New England Journal of Medicine*, 1981. **305**(24): S. 1425-31.
8. Center for Disease Control, *Update on Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) among Patients with Hemophilia A*. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, 1982. **31**;644-6,652.
9. Center for Disease Control, *Unexplained Immunodeficiency and Opportunistic Infections in Infants -- New York, New Jersey, California*. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*, 1982. **31**;665-667.
10. Nobelprize.org, *The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2008*, Zugriff am 02.07.2012 unter: http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2008/.
11. Palmer, E., et al., *Ultrastructure of human immunodeficiency virus type 2*. *J Gen Virol*, 1988. **69 (Pt 6)**: S. 1425-9.
12. Popper, S.J., et al., *Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2*. *J Infect Dis*, 1999. **180**(4): S. 1116-21.
13. Gilbert, P.B., et al., *Comparison of HIV-1 and HIV-2 infectivity from a prospective cohort study in Senegal*. *Statistics in medicine*, 2003. **22**(4): S. 573-93.
14. Sharp, P.M., et al., *The origins of acquired immune deficiency syndrome viruses: where and when?* *Philosophical Transactions of the Royal Society of London - Series B: Biological Sciences*, 2001. **356**(1410): S. 867-76.
15. Centers for Disease Control, *Basic Information about HIV and AIDS*,

- 2012, Zugriff am 16.04.2012 unter: <http://www.cdc.gov/hiv/topics/basic/>.
16. Nahmias, A.J., et al., *Evidence for human infection with an HTLV III/LAV-like virus in Central Africa, 1959*. Lancet, 1986. **1**(8492): S. 1279-80.
 17. Hof, H. and Dörries, R., *Medizinische Mikrobiologie*, ed. Duale Reihe, 2009, Thieme.
 18. Hemelaar, J., et al., *Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007*. AIDS, 2011. **25**(5): S. 679-89.
 19. Sierra, S., Kupfer, B., and Kaiser, R., *Basics of the virology of HIV-1 and its replication*. Journal of Clinical Virology, 2005. **34**(4): S. 233-44.
 20. Kliegmann, R., et al., *Nelson Textbook of Pediatrics* 18. 2007, Saunders.
 21. Marre, R., et al., *Klinische Infektiologie*, 2008, Elsevier, Urban und Fischer.
 22. Hutter, G., et al., *Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation*. New England Journal of Medicine, 2009. **360**(7): S. 692-8.
 23. Müller, B. and Kräusslich, H., *Zusammenbau und Reifung des humanen Immundefizienz Virus*. Retrovirus 2011. **Bulletin 3**.
 24. Hoffmann, C. and Rockstroh, J., *HIV-Buch 2010*, Medizin Fokus Verlag.
 25. Virologik, *Replication cycle*, Zugriff am 11.09.2012 unter: http://www.virologik.com/index.php?option=com_content&view=article&id=54&Itemid=102&lang=en.
 26. Schütt, C. and Bröker, B., *Grundwissen Immunologie*, 2009, Spektrum.
 27. Quinn, T.C., et al., *Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group*. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(13): S. 921-9.
 28. Clark, S.J., et al., *High titers of cytopathic virus in plasma of patients with symptomatic primary HIV-1 infection*. New England Journal of Medicine, 1991. **324**(14): S. 954-60.
 29. Simon, V., Ho, D.D., and Abdool Karim, Q., *HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment*. Lancet, 2006. **368**(9534): S. 489-504.
 30. Laar, v.d., *HIV/AIDS surveillance in Europe: Update 2007*. Eurosurveillance, 2008. **13**(50).
 31. Centers for Disease Control, *Diagnoses of HIV Infection among Adults and Adolescents by Transmission Category*, 2012, Zugriff am 18.04.2012 unter: http://www.cdc.gov/hiv/topics/surveillance/resources/slides/general/slides/general_4.pdf
 32. Gayle, H.D. and D'Angelo, L.J., *Epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection in adolescents*. Pediatric Infectious Disease Journal, 1991.

- 10(4): S. 322-8.
33. Willis, B.M. and Levy, B.S., *Child prostitution: global health burden, research needs, and interventions*. Lancet, 2002. **359**(9315): S. 1417-22.
 34. Nduati, R., et al., *Effect of breastfeeding and formula feeding on transmission of HIV-1: a randomized clinical trial*. JAMA, 2000. **283**(9): S. 1167-74.
 35. Spira, R., et al., *Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group*. Pediatrics, 1999. **104**(5): S. e56.
 36. Warszawski, J., et al., *Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort*. AIDS, 2008. **22**(2): S. 289-99.
 37. John, G.C. and Kreiss, J., *Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1*. Epidemiol Rev, 1996. **18**(2): S. 149-57.
 38. Ioannidis, J.P., et al., *Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml*. Journal of Infectious Diseases, 2001. **183**(4): S. 539-45.
 39. Volmink, J. and Marais, B., *HIV: mother-to-child transmission*. Clin Evid (Online). **2008 Feb 5 pii: 0909**.
 40. Ammann, A., *Pediatric Human Immunodeficiency Virus Infection*, 2004.
 41. Brockmeyer, H., *Präsentation bei ATP-Tagung "HIV/AIDS in children" am 14.01.2012*.
 42. Tindyebwa, D., Kayita, J., and Musoke, P., *Handbook on Paediatric AIDS in Africa*, 2004.
 43. Musoke, P.M. and Fergusson, P., *Severe malnutrition and metabolic complications of HIV-infected children in the antiretroviral era: clinical care and management in resource-limited settings*. American Journal of Clinical Nutrition, 2011. **94**(6): S. 1716S-1720S.
 44. UNICEF, 2012, Zugriff am 06.07.2012 unter: http://www.unicef.org/rightsite/sowc/pdfs/statistics/SOWC_Spec_Ed_CR_C_TABLE_2.%2.
 45. WHO, *Approach to nutritional care of HIV-infected children* 2009.
 46. Herzmann, C. and Lange, C., *Tuberkulose*, in *HIV-Buch 2010*, Medizin Fokus Verlag. S. 350-361.
 47. WHO, *TB/HIV manual*, 2004.
 48. Githinji, L., *Paediatric TB/HIV co-infection – ‘an uncompromising duet that makes children suffer and parents cry’*. Continuing Medical Education, 2011. **29**(10).
 49. WHO, *Antiretroviral Therapy for HIV Infection in infants and children: towards universal access in Recommendations for a public health approach 2010 revision*.

50. WHO, *WHO Case Definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children*, 2007.
51. *Concorde: MRC/ANRS randomised double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection.* Concorde Coordinating Committee. *Lancet*, 1994. **343**(8902): S. 871-81.
52. *Delta: a randomised double-blind controlled trial comparing combinations of zidovudine plus didanosine or zalcitabine with zidovudine alone in HIV-infected individuals.* Delta Coordinating Committee. *Lancet*, 1996. **348**(9030): S. 834.
53. Cameron, D.W., et al., *Randomised placebo-controlled trial of ritonavir in advanced HIV-1 disease.* The Advanced HIV Disease Ritonavir Study Group. *Lancet*, 1998. **351**(9102): S. 543-9.
54. Hoffmann, C. and Rockstroh, J., *HIV-Buch*, 2011, Medizin Fokus Verlag.
55. Record Owner, N.L.M., *Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland.*
56. de Martino, M., et al., *Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection.* Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA*, 2000. **284**(2): S. 190-7.
57. Paediatric European Network for Treatment of, A., *Five year follow up of vertically HIV infected children in a randomised double blind controlled trial of immediate versus deferred zidovudine: the PENTA 1 trial.* *Arch Dis Child*, 2001. **84**(3): S. 230-6.
58. Selik, R.M. and Lindegren, M.L., *Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999.* *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003. **22**(7): S. 635-41.
59. Viani, R.M., et al., *Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy.* *Clinical Infectious Diseases*, 2004. **39**(5): S. 725-31.
60. McConnell, M.S., et al., *Trends in antiretroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001.* *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*, 2005. **38**(4): S. 488-94.
61. Nachman, S.A., et al., *Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy.* *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2005. **24**(4): S. 352-7.
62. Shanbhag, M.C., et al., *Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: effects of combined therapy.* *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 2005. **159**(7): S. 651-6.

63. Judd, 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*. *Clinical Infectious Diseases*, 2007. **45**(7): S. 918-24.
64. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children, *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection*, 2009.
65. Ciaranello, A.L., et al., *Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis*. *Clinical Infectious Diseases*, 2009. **49**(12): S. 1915-27.
66. Königliche Botschaft von Kambodscha, 2012, Zugriff am 06.05.2012 unter: <http://emb-cambodia.active-city.net/>.
67. CIA, *The World Factbook*, 2012, Zugriff am 05.05.2012 unter: <http://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/cb.html>.
68. Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit, *Kambodscha*, 2012, Zugriff am 06.05.2012 unter: http://www.bmz.de/de/was_wir_machen/laender_regionen/asien/kambodscha/index.html?follow=adword.
69. Bundesministerium für wirtschaftliche Zusammenarbeit, *Kambodscha-Zusammenarbeit*, 2012, Zugriff am 06.05.2012 unter: http://www.bmz.de/de/was_wir_machen/laender_regionen/asien/kambodscha/zusammenarbeit.html.
70. Ministry of Planning, *Achieving Cambodia´s millennium development goals*, 2010: S. 3.
71. Auswärtiges Amt, *Kambodscha Innenpolitik* 2012, Zugriff am 05.05.2012 unter: http://www.auswaertiges-amt.de/DE/Aussenpolitik/Laender/Laenderinfos/Kambodscha/Innenpolitik_node.html.
72. EEAS, *Kambodscha - Europäische Gemeinschaft Strategiepapier für den Zeitraum 2007-2013*, 2012, Zugriff am 06.05.2012 unter: http://eeas.europa.eu/cambodia/csp/07_13_de.pdf.
73. WHO, *The Continuum of Care for People Living with HIV/AIDS in Cambodia*, 2006.
74. WHO, *Country Cooperation Strategy, Cambodia 2009-2015*, 2009.
75. Auswärtiges Amt, *Kambodscha Wirtschaft*, 2012, Zugriff am 06.05.2012 unter: http://www.auswaertiges-amt.de/DE/Aussenpolitik/Laender/Laenderinfos/Kambodscha/Wirtschaft_node.html.
76. *Cambodia Demographic and Health Survey 2010*. 2011.
77. WHO, *WHO Country Cooperation Strategy, in Cambodia 2009-2012*, 2009.
78. UNAIDS, *Turning the tide - Cambodia`s response to HIV & AIDS 1991-*

- 2005, 2006.
79. UNAIDS *Report on the global AIDS epidemic*. 2008.
 80. Maryknoll, *Interim Report January - June 2009*, 2009.
 81. NCHADS, *Country Progress Report*, 2010.
 82. CDHS, *Cambodia Demographic Health Survey*, 2010.
 83. Maryknoll, <http://www.maryknollsociety.org/index.php/articles/2-articles/401>, Maryknollsociety, 2012.
 84. Daines, *Project Little Sprouts*. 2008.
 85. Janssens, B. and Raleigh, B., *Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy in HIV-Positive Children: Evaluation at 12 Months in a Routine Program in Cambodia*. Pediatrics, 2007.
 86. Bonita, R., *Einführung in die Epidemiologie*, ed. 2, 2008.
 87. Committee, U.R.E., *Guidance Note 1: Research Involving Children*, Zugriff unter: <http://ethics.grad.ucl.ac.uk/forms/guidance1.pdf>.
 88. *The use of epidemiological tools in conflict-affected populations: open-access educational resources for policy-makers*, 2009, Zugriff am 06.07.2010 06.07. unter: http://conflict.lshtm.ac.uk/page_125.htm.
 89. WHO, *Child growth standards*, Zugriff am 12.09.2012 unter: http://www.who.int/childgrowth/standards/weight_for_age/en/index.html.
 90. Laborlexikon, *Normalwerte des Blutbildes bei Kindern*, Zugriff am 18.09.2012 unter: http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Tabellen/17-Blutbild_Kinder.htm.
 91. Wikipedia, *Boxplot*, Zugriff am 20.08.2012 unter: <http://de.wikipedia.org/wiki/Boxplot>.
 92. Brosius, F., *Boxplots und Fehlerbalken*, in SPSS 8, 1998.
 93. *MCAP Pediatric Follow-Up Form*, Zugriff am 20.11.2008 unter: http://www.columbia-icap.org/resources/supporttools/files/Charting_Patient_forms.pdf.
 94. Raguenaud, M.E., et al., *Excellent outcomes among HIV+ children on ART, but unacceptably high pre-ART mortality and losses to follow-up: a cohort study from Cambodia*. BMC Pediatr, 2009. **9**: S. 54.
 95. Weigel, R., et al., *Growth response to antiretroviral treatment in HIV-infected children: a cohort study from Lilongwe, Malawi*. Trop Med Int Health, 2010. **15**(8): S. 934-44.
 96. Bandyopadhyay, A. and Bhattacharyya, S., *Effect of pre-existing malnutrition on growth parameters in HIV-infected children commencing antiretroviral therapy*. Ann Trop Paediatr, 2008. **28**(4): S. 279-85.
 97. Sutcliffe, C.G., et al., *Weight and height z-scores improve after initiating ART among HIV-infected children in rural Zambia: a cohort study*. BMC Infect Dis, 2011. **11**: S. 54.

98. Guillen, S., et al., *Impact on weight and height with the use of HAART in HIV-infected children*. *Pediatr Infect Dis J*, 2007. **26**(4): S. 334-8.
99. Segaert, S., et al., *Skin toxicities of targeted therapies*. *European Journal of Cancer*, 2009. **45 Suppl 1**: S. 295-308.
100. Bolton-Moore, C., et al., *Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia*. *JAMA*, 2007. **298**(16): S. 1888-99.
101. Arrive, E., et al., *Cohort profile: the paediatric antiretroviral treatment programmes in lower-income countries (KIDS-ART-LINC) collaboration*. *Int J Epidemiol*, 2008. **37**(3): S. 474-80.
102. Asfawesen, G.Y., et al., *Outcome in a paediatric cohort receiving ART in Addis Abeba, Ethiopia*. *Acta Paediatrica*, 2011. **100**(8): S. 1164-7.
103. Waters, L. and Nelson, M., *Why do patients fail HIV therapy?* *International Journal of Clinical Practice*, 2007. **61**(6): S. 983-90.
104. Myung, P., et al., *Directly observed highly active antiretroviral therapy for HIV-infected children in Cambodia*. *Am J Public Health*, 2007. **97**(6): S. 974-7.
105. Edmonds, A., et al., *The effect of highly active antiretroviral therapy on the survival of HIV-infected children in a resource-deprived setting: a cohort study*. *PLoS Med*, 2011. **8**(6): S. e1001044.
106. Janssen, N., et al., *Successful paediatric HIV treatment in rural primary care in Africa*. *Arch Dis Child*, 2010. **95**(6): S. 414-21.
107. Wamalwa, D.C., et al., *Predictors of mortality in HIV-1 infected children on antiretroviral therapy in Kenya: a prospective cohort*. *BMC Pediatr*, 2010. **10**: S. 33.
108. Lumbiganon, P., et al., *Survival of HIV-infected children: a cohort study from the Asia-Pacific region*. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*, 2011. **56**(4): S. 365-71.
109. George, E., et al., *Antiretroviral therapy for HIV-1-infected children in Haiti*. *J Infect Dis*, 2007. **195**(10): S. 1411-8.
110. Tukei, V.J., et al., *Safety and tolerability of antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents in Uganda*. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*, 2012. **59**(3): S. 274-80.
111. Kumarasamy, N., et al., *Safety, tolerability and effectiveness of generic HAART in HIV-infected children in South India*. *J Trop Pediatr*, 2009. **55**(3): S. 155-9.
112. Elzi, L., et al., *Treatment modification in human immunodeficiency virus-infected individuals starting combination antiretroviral therapy between 2005 and 2008*. *Arch Intern Med*, 2010. **170**(1): S. 57-65.
113. Hawkins, T., et al., *Comparison of neuropsychiatric side effects in an observational cohort of efavirenz- and protease inhibitor-treated patients*. *HIV Clin Trials*, 2005. **6**(4): S. 187-96.

114. Lee, G.M., et al., *Quality of life for children and adolescents: impact of HIV infection and antiretroviral treatment*. *Pediatrics*, 2006. **117**(2): S. 273-83.
115. Mannheimer, S.B., et al., *Quality of life in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy is related to adherence*. *AIDS care*, 2005. **17**(1): S. 10-22.
116. Nyanzi-Wakholi, B., et al., *The charms and challenges of antiretroviral therapy in Uganda: the DART experience*. *AIDS care*, 2012. **24**(2): S. 137-42.
117. Evans, S.R., et al., *Peripheral neuropathy in HIV: prevalence and risk factors*. *AIDS*, 2011. **25**(7): S. 919-28.
118. Smart, T., *Peripheral neuropathy in people with HIV in resource-limited settings*. *HaTip*, 2009(133): S. 2.
119. Alves, C., Oliveira, A.C., and Brites, C., *Lipodystrophic syndrome in children and adolescents infected with the human immunodeficiency virus*. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2008. **12**(4): S. 342-8.
120. Sarni, R.O., et al., *Lipodystrophy in children and adolescents with acquired immunodeficiency syndrome and its relationship with the antiretroviral therapy employed*. *J Pediatr (Rio J)*, 2009. **85**(4): S. 329-34.
121. Werner, M.L., et al., *Lipodystrophy syndrome and cardiovascular risk factors in children and adolescents infected with HIV/AIDS receiving highly active antiretroviral therapy*. *J Pediatr (Rio J)*, 2010. **86**(1): S. 27-32.
122. Venhoff, N., et al., *Oral uridine supplementation antagonizes the peripheral neuropathy and encephalopathy induced by antiretroviral nucleoside analogues*. *AIDS*, 2010. **24**(3): S. 345-52.
123. McComsey, G.A., et al., *Uridine supplementation in the treatment of HIV lipodystrophy: results of ACTG 5229*. *AIDS*, 2010. **24**(16): S. 2507-15.
124. Friis-Moller, N., et al., *Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction*. *N Engl J Med*, 2003. **349**(21): S. 1993-2003.
125. Law, M.G., et al., *The use of the Framingham equation to predict myocardial infarctions in HIV-infected patients: comparison with observed events in the D:A:D Study*. *HIV Med*, 2006. **7**(4): S. 218-30.
126. Cheseaux, J.J., et al., *Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors: relevance for cardiovascular diseases*. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS*, 2002. **30**(3): S. 288-93.
127. Worm, S.W., et al., *Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study*. *Journal of Infectious Diseases*, 2010. **201**(3): S. 318-30.
128. Kanjanavanit, S., et al., *High prevalence of lipid abnormalities among*

- antiretroviral-naive HIV-infected Asian children with mild-to-moderate immunosuppression. Antivir Ther, 2011. 16(8): S. 1351-5.*
129. Heidari, S., et al., *Unresolved antiretroviral treatment management issues in HIV-infected children. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes: JAIDS, 2012. 59(2): S. 161-9.*
 130. Baenkler, H., Fritze, D., and Fießl, H., *Innere Medizin*, ed. Duale Reihe, 2009, Thieme.
 131. Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS, *PAAD-Leitlinien*, 2011.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Geschätzte Zahl von Kindern (< 15 Jahre), die mit HIV leben (2009), <i>Quelle: UNAIDS, Global Report, 2010 [3]</i>	3
Abbildung 2: Schematischer Aufbau des HI-Virus, <i>Quelle: Sierra et al., Basics of virology of HIV-1 and its replication [19]</i>	5
Abbildung 3: Replikationszyklus des HI-Virus, <i>Quelle: www.virologik.com nach Schubert et al., Proteasome inhibition interferes with gag polyprotein processing, release, and maturation of HIV-1 and HIV-2 [25]</i>	6
Abbildung 4: Krankheitsverlauf der HIV-Infektion (ohne Therapie); blau: Verlauf der CD4-Zellen, rot: Verlauf der Viruslast bei Erwachsenen, grün: Verlauf der Viruslast bei Kindern, <i>Quelle: Präsentation ATP-Tagung, Brockmeyer; www.web-books.com/eLibrary/Medicine/Infectious/AIDS_Infection.htm [41]</i>	10
Abbildung 5: Karte von Kambodscha mit angrenzenden Ländern, <i>Quelle: Königliche Botschaft von Kambodscha, Berlin [66]</i>	20
Abbildung 6: Verlauf der geschätzten HIV-Prävalenz in der Gruppe der 15-49 Jährigen in Kambodscha 1990-2007, <i>Quelle: UNAIDS, Report on the global AIDS pandemic, 2008 [79]</i>	23
Abbildung 7: Gruppenfoto von Kindern aus Little Sprouts bei einem Ausflug ans Meer	25
Abbildung 8: Patientin von Little Sprouts bei einer Konsultation im nationalen Krankenhaus.....	27
Abbildung 9: Im Rahmen des DOT-Programms bekommen die Kinder die HIV-Medikamente von ihren Betreuungspersonen verabreicht	29
Abbildung 10: Graphische Darstellung eines Z-Scores, <i>Quelle: London School of Hygiene and Tropical Medicine, The use of epidemiological tools in conflict-affected populations: open-access educational resources for policy-makers [88]</i>	33
Abbildung 11: Bedeutung der Symbole im Boxplot, <i>Quelle: Brosius, SPSS 8 [92]</i>	36
Abbildung 12: Übersicht des Gesamtkollektiv der Kinder von Little Sprouts, *LFU=Lost-to-follow-up.....	40
Abbildung 13: Alters- und Geschlechterverteilung der Kinder (n=281) bei Beginn der antiretroviralen Therapie	41
Abbildung 14: Verlauf der WAZ-Score-Werte unter ART (n=259)	44
Abbildung 15: Verlauf der WAZ-Scores (Mittelwerte) nach Einteilung der Kinder in Gruppen mit unterschiedlichen Ausgangs-WAZ-Scores, aller Kinder (links) und der Kinder mit eindeutigem Geburtsdatum (rechts).....	45

Abbildung 16: Verlauf der CD4-Helferzellen/ μ l unter ART; * extreme Ausreißer, °Ausreißer, n=254	46
Abbildung 17: Verlauf der CD4-Helferzellen/ μ l der Kinder < und > 5 Jahre bei Therapiebeginn	47
Abbildung 18: Verlauf der CD4-Helferzellprozentwerte unter ART (n=254)	48
Abbildung 19: Verlauf der CD4-Helferzellprozentwerte der Kinder < und > 5 Jahre bei Therapiebeginn	49
Abbildung 20: Verlauf der CD4-Helferzellen der Kinder mit Second-Line-Therapie (grün, n=11) im Vergleich zur Gesamtkohorte (blau).....	50
Abbildung 21: Überlebensrate nach Kaplan-Meier	51
Abbildung 22: Verlauf der SGOT-Werte unter ART [Drei extreme Ausreißer nicht angezeigt: 0: 438 UI/L, 1: 447,5 und 284 UI/L].....	54
Abbildung 23: Verlauf der SGPT-Werte unter ART [Drei extreme Ausreißer nicht angezeigt: 1: 571 und 392 UI/L, 1,5: 265,5 UI/L].....	55
Abbildung 24: Verlauf von SGOT unter NVP-basierter und EFV-basierter Therapie	56
Abbildung 25: Verlauf des Hämoglobins unter ART	57
Abbildung 26: Anamnestic Beschwerden der 29 Kinder im letzten Monat.....	59
Abbildung 27: Sorn bei der körperlichen Untersuchung (März 2009), auffälliges Abdomen und Hautschälung an den Fußsohlen	63
Abbildung 28: Thy vor Therapiestart 2004 und nach vier Jahren unter ART (März 2009)	64
Abbildung 29: Zusammenfassung der Herausforderungen im klinischen Management bei der Behandlung von HIV-infizierten Kindern, <i>Quelle: Heidari, Unresolved antiretroviral treatment management issues in HIV-infected children [129]</i>	79

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: WHO-Klassifikation zur Einschätzung der Schädigung des Immunsystem durch HIV anhand der CD4-Helferzellen bei Kindern, <i>Quelle: WHO, Recommendations for a public health approach 2010 revision [49]</i>	13
Tabelle 2: Ausgangsdaten der 281 Kinder bei Therapiestart	42
Tabelle 3: Information über die Kinder mit Versagen der First-Line-Therapie (n=11)	50
Tabelle 4: Angaben zur Mortalitätsrate.....	52
Tabelle 5: Informationen über verstorbene Kinder	52
Tabelle 6: Gründe der Medikamentenwechsel	53
Tabelle 7: Angaben zu den 29 untersuchten Kinder.....	58
Tabelle 8: Klinische Untersuchungsbefunde der 29 Kinder.....	60

Anhang

Annex A: CDC-Klassifikation der HIV-Infektion für Erwachsene, klinische und immunologische, *Quelle: Baenkler et al, Innere Medizin, Duale Reihe [130]*

J-5.21 CDC-Klassifikation der HIV-Infektion – klinische Kategorien		
Kategorie A	<ul style="list-style-type: none"> asymptomatische HIV-Infektion 	<ul style="list-style-type: none"> akute symptomatische HIV-Infektion (akutes Infektionssyndrom)
Kategorie B (Symptome oder Erkrankungen, die nicht in A oder C fallen, aber auf HIV bzw. den reduzierten Immunstatus zurückzuführen sind)	<ul style="list-style-type: none"> Herpes zoster mehrerer Dermatome oder Rezidiv periphere Neuropathie orale Haarleukoplakie (Epstein-Barr-Virus) 	<ul style="list-style-type: none"> Mundsoor z.T. mit Hautexanthem (Abb. J-5.9a) Lymphadenopathie-Syndrom (LAS)
Kategorie C (AIDS-definierende Erkrankungen)	<ul style="list-style-type: none"> Candidabefall von Ösophagus (Soorösophagitis), Bronchien, Trachea oder Lunge Enzephalopathie (HIV-assoziiert) Herpes-simplex-Infektionen: chronische Ulzera (> 1 Monat bestehend), Ösophagitis oder Pneumonitis, HSV-Enzephalitis Histoplasmose (extrapulmonal oder disseminiert) Isopora-belli-Infektion (chronisch, intestinal, > 1 Monat bestehend) Kaposi-Sarkom (Abb. J-5.9e) Kokzidioidomykose (disseminiert oder extrapulmonal) Kryptokokkose (extrapulmonal) Kryptosporidiose (chronisch intestinal, > 1 Monat bestehend) maligne Lymphome: Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) oder primär zerebrales Lymphom 	<ul style="list-style-type: none"> Mykobakteriosen (atypische): Mycobacterium avium complex (MAC) oder andere (disseminiert), MTB-Komplex (pulmonal oder extrapulmonal) Pneumocystis-jiroveci-Pneumonie (PCP) (Abb. J-5.9b) Pneumonie (rezidivierend bakteriell) progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) Salmonellen-Sepsis (rezidivierend) Toxoplasmose (zerebral) (Abb. J-5.9c) Wasting-Syndrom bei HIV (ungewollter Gewichtsverlust > 10% mit Fieber, persistierender Diarrhö und Abgeschlagenheit) Zervixkarzinom (invasiv) Zytomegalievirus-(CMV-)Infektionen: gastrointestinal, CMV-Enzephalitis, CMV-Retinitis (Abb. J-5.9d)

Die CDC-Klassifikation (Tab. J-5.21) berücksichtigt zwei Kategorien:

- Laborkategorie:** CD4-Zellzahl (T-Helferzellen)
 - 1: > 500/μl
 - 2: < 200–500/μl
 - 3: < 200/μl
- klinische Kategorie (A, B, C).**

Annex B: Antiretrovirale Medikamente für Kinder: Dosierungen, Nebenwirkungen,
Quelle: PAAD-Leitlinien[131]

Medikamente	Dosierung pro Tag	Hauptnebenwirkungen	Einnahme
<i>Nukleosidische und nukleotidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)</i>			
Lamivudin (3TC) Suspension: 10 mg/ml Tabletten: 150 mg+300 mg	Alter <30 Tage: 2x2 mg/kg KG Ältere Kinder: 2x4 mg/kg KG, Max.: 2x150 mg In Studien: 1x8 mg/kg KG Erwachsene <50 kg: 2x2 mg/kg KG Erwachsene >50 kg: 2x150 mg oder 1x300 mg	Kopfschmerz, Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit selten: Neutropenie, periphere Neuropathie, Pankreatitis	Unabhängig vom Essen Suspension bei Raumtemperatur aufbewahren, schlechte Wirksamkeit von TDF+3TC+DDI, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz, Wirksamkeit gegen HBV
Stavudin (D4T) Suspension: 1 mg/ml Kapseln: 15 mg, 20 mg, 30 mg+40 mg	bis 30 kg KG: 2x1 mg/kg KG 30–60 kg KG: 2x30 mg ≥60 kg KG: 2x40 mg	Kopfschmerzen, Hautausschlag selten: periphere Neuropathie, Pankreatitis, Leberenzymanstieg, Laktatazidose	Unabhängig vom Essen, Suspension maximal 30 Tage im Kühlschrank haltbar, Iiquorgängig
Azidothymidin (AZT), oder Zidovudin (ZDV) Suspension: 10 mg/ml, Kapseln: 100+250 mg, Tabletten: 300 mg, l.v. Ampullen: 10mg/ml	Frühgeborendosis: 2x2 mg/kg KG oral oder 2x1,5 mg/kg KG l.v. · für 4 Wo bei <30.SSW · für 2 Wo bei ≥30.SSW danach 3x2 mg/kg oral Alter <3 Monate (z.B. In der Transmissionsprophylaxe: 4x2 mg/kg KG p.o. oder 4x1,5 mg/kg KG l.v. Ältere Kinder: 2x180 mg/m ² KO p.o., *Max.: 2x300 mg	Hämatotoxizität (Neutropenie und Anämie), Kopfschmerzen selten: Myopathie, Myositis, Hepatotoxizität, Lactatazidose	Unabhängig vom Essen Lösung 1 Monat im Kühlschrank stabil, große Erfahrung in der Pädiatrie, insbesondere bei Frühgeborenen und Neonaten, Iiquorgängig, l.v. – Präparation vorhanden
Didanosin (DDI) Suspension: 10 mg/ml, Magensaftresistente Hartkapseln: 125 mg, 200 mg, 250 mg+400 mg	Alter <3 Monate: 2x50 mg/ m ² KO bis 60 kg KG: 2x100–120 mg/m ² KO Max.: 2x125 mg oder 1x250 mg ab 60 kg KG: 1x400 mg oder 2x200 mg	Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen selten: periphere Neuropathie, Hyperrurikämie, retinale Depigmentation, Pankreatitis, Elektrolytstörungen	Nüchternelinnahme (30 min vor oder 2 h nach dem Essen) Suspension maximal 30 Tage im Kühlschrank haltbar, bei größeren Kindern einmal tägliche Dosierung möglich, TDF führt zu erhöhten DDI-Spiegel, schlechte Wirksamkeit von TDF+3TC+DDI!
<i>Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)</i>			
Nevirapin (NVP) Suspension: 10 mg/ml, Tabletten: 200 mg	Dosierung Neonaten + Säuglinge In Studie: HIV-Prophylaxe bei HIV-Exposition: 2 mg/kg an Tag 0 und Tag 3 (1. Gabe kann entfallen, wenn Mutter Nevirapin unter der Geburt erhält) Einschleichen über 14 Tage: 1x120 mg/m ² KO, dann 2x120 mg/m ² KO dann 2x200 mg/m ² KO Kinder >1 Jahr: Einschleichen über 14 Tage: 1x120 mg/m ² KO, dann 2x120–200 mg/m ² KO Max.: 2x200 mg	Hautausschlag (v.a. In ersten 6 Wo der Therapie), auch Steven-Johnson-Syndrom möglich, Fieber, Erbrechen, Kopfschmerz selten: Stevens-Johnson-Syndrom, Leberenzymhöhung, Hepatitis	Unabhängig vom Essen, erniedrigt Spiegel von mehreren PI, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz
Efavirenz (EFV) Lösung: 30 mg/ml Hartkapseln: 50-, 100- + 200 mg, Tabletten: 600 mg	Kinder <3 Jahre: Dosis unbekannt! Kapseln/Tablette: 1x täglich nach KG: 10-<15 kg: 1x200 mg 15-<20 kg: 1x250 mg 20-<25 kg: 1x300 mg 25-<32,5 kg: 1x350 mg 32,5-<40kg: 1x400 mg ≥40 kg: 1x600 mg Max.: 1x600-800 mg Suspension: Dosierungstabelle nach Alter + Körpergewicht	ZNS: Somnolenz, Alpträume, Verwirrung, Amnesie, Agitation, Konzentrationschwäche, Veränderungen der Persönlichkeit, Halluzinationen, Euphorie. Hautausschlag Teratogen bei Primaten	Unabhängig vom Essen, auch für Neonaten und Säuglinge zugelassen, nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz, sehr lange Halbwertszeit, einmal tägliche Gabe, erniedrigt Spiegel von mehreren PI

Medikamente	Dosierung pro Tag	Hauptnebenwirkungen	Einnahme
<i>Proteaseinhibitoren</i>			
Lopinavir/Ritonavir (LPV/RTV-booster) Suspension: 80 mg/ml LPV + 20 mg/ml RTV Kapseln: 133,3 mg LPV + 33,3 mg RTV	Kinder <6 Monate: 2x300–400 mg/m ² Lopinavir (Spiegelkontrollen)	Hautausschlag, Durchfall, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen	mit dem Essen
	Kinder >6 Monate: 2x230–300 mg/m ² Lopinavir	Häufig: Dyslipidämie selten: Blutungen bei Hämophilien, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Leberenzymhöhung	Fett erhöht Absorption, im Kühlschrank aufbewahren bei Raumtemperatur 2 Monate haltbar, hohe Pillenzahl, Suspension mit 42% Alkohol, schlechter Geschmack, gute antiretrovirale Wirkung
	CAVE: In Kombination mit Efavirenz/Nevirapin höhere Dosierung notwendig (ca. 30%, s. Packungsbeilage)		

Annex C: Einteilungskriterien der Kinder bei Beginn der antiretroviralen Therapie

Kategorisierung	Einteilung	Beschreibung
Alter bei Therapiebeginn Jahre	< 2	Bei 106 Kindern war nur das Geburtsjahr angegeben. Ärzte haben Alter geschätzt, da keine Geburtsurkunde vorhanden war, daher Geburtstag zur Einteilung auf 01.01. gesetzt.
	2 - 5	
	5 – 8	
	8 - 11	
	11 - 14	
Geschlecht	weiblich (w)	
	männlich (m)	
CD4-Zahl %	< 5	Messung im externen Labor: 2002- 2005 im Institut pasteur du cambodge, Durchflusszytometer; ab ca. 2005 im Laboratoire national, Durchflusszytometer
	5-10	
	10-15	
	15-25	
	> 25	
CD4-Zahl/μl	< 100	Messung im externen Labor: 2002- 2005 im Institut pasteur du cambodge, Durchflusszytometer; ab ca. 2005 Laboratoire national, Durchflusszytometer
	100-200	
	200-350	
	350-750	
	> 750	
WAZ-Score	< -3	Z-Score-Bestimmung mit Vergleichsdaten von CDC
	-3 bis -2	
	-2 bis -1	
	> -1	
Tuberkulose-Status	Positiv	Jedes Kind, bei dem eine Tb nachgewiesen wurde. Anhaltspunkt in den Akten war der Vermerk einer antituberkulösen Therapie
	Negativ	Tuberkulose nicht in Akte erwähnt
Betreuungssituation	„Group home“ = betreutes Wohnhaus	Ca. 8-10 Kinder, meist verwaist, leben in einem mit 2-3 Betreuern, im DOT-Programm
	Familienangehörige in näherer Umgebung	Kinder leben bei ihren Verwandten im Umfeld von Little Sprouts und werden regelmäßig von Mitarbeitern der Organisation besucht, im DOT-Programm
	„office“ = weiter entfernt lebende Kinder	Die Kinder erhalten die antiretrovirale Therapie und medizinische Untersuchung sowie soziale und finanzielle Unterstützung von Little Sprouts
	unbekannt	Keine Angabe über Betreuungssituation in der Akte
First-Line-Regime	3TC/D4T/NVP	Entscheidung nach nationalen und WHO-Leitlinien unter Beachtung der Kontraindikationen
	3TC/D4T/EFV	

Annex D: Klinische WHO-Einteilung der HIV-Erkrankung im Kindesalter, Quelle: WHO, Recommendations for a public health approach 2010 revision [49]

Clinical stage 1
Asymptomatic Persistent generalized lymphadenopathy
Clinical stage 2
Unexplained persistent hepatosplenomegaly Papular pruritic eruptions Extensive wart virus infection Extensive molluscum contagiosum Recurrent oral ulcerations Unexplained persistent parotid enlargement Lineal gingival erythema Herpes zoster Recurrent or chronic upper respiratory tract infections (otitis media, otorrhoea, sinusitis, tonsillitis) Fungal nail infections
Clinical stage 3
Unexplained moderate malnutrition not adequately responding to standard therapy Unexplained persistent diarrhoea (14 days or more) Unexplained persistent fever (above 37.5 °C, intermittent or constant, for longer than one month) Persistent oral Candidiasis (after first 6 weeks of life) Oral hairy leukoplakia Acute necrotizing ulcerative gingivitis/periodontitis Lymph node TB Pulmonary TB Severe recurrent bacterial pneumonia Symptomatic lymphoid interstitial pneumonitis Chronic HIV-associated lung disease including bronchiectasis Unexplained anaemia (<8.0 g/dl), neutropenia (<0.5x10 ⁹ /L ³) or chronic thrombocytopenia (<50 x 10 ⁹ /L ³)
Clinical stage 4 ^a
Unexplained severe wasting, stunting or severe malnutrition not responding to standard therapy Pneumocystis pneumonia Recurrent severe bacterial infections (e.g. empyema, pyomyositis, bone or joint infection, meningitis, but excluding pneumonia) Chronic herpes simplex infection; (orolabial or cutaneous of more than one month's duration, or visceral at any site) Extrapulmonary TB Kaposi sarcoma Oesophageal candidiasis (or candidiasis of trachea, bronchi or lungs) Central nervous system toxoplasmosis (after the neonatal period) HIV encephalopathy Cytomegalovirus (CMV) infection; retinitis or CMV infection affecting another organ, with onset at age more than 1 month Extrapulmonary cryptococcosis including meningitis Disseminated endemic mycosis (extrapulmonary histoplasmosis, coccidioidomycosis, penicilliosis) Chronic cryptosporidiosis (with diarrhoea) Chronic isosporiasis Disseminated non-tuberculous mycobacterial infection Cerebral or B cell non-Hodgkin lymphoma Progressive multifocal leukoencephalopathy HIV-associated cardiomyopathy or nephropathy

Annex E: Anamnese- und Untersuchungsbogen, *Quelle: MCAP [93]*

MCAP PEDIATRIC FOLLOW-UP FORM

Patient Name: _____ Patient ID Number:

Visit Date: / /
 day month year

1. What is the child's current HIV status? HIV-infected HIV-exposed, infection status unknown

2. Does the patient have a new medical problem, physical symptom, or concern today? Yes No
 If yes, please describe:

3. Within the last month, has the patient experienced any of the following symptoms? Yes No
 If yes, fill in the 'o' to the right of each condition. If no, proceed to question 4.

Symptom	Yes	Symptom	Yes
Cough	<input type="radio"/>	Numbness or tingling in legs and/or feet	<input type="radio"/>
Depression	<input type="radio"/>	Pain - Abdominal	<input type="radio"/>
Diarrhea	<input type="radio"/>	Pain - Muscles	<input type="radio"/>
Difficulty breathing	<input type="radio"/>	Pain - Legs/feet	<input type="radio"/>
Fatigue	<input type="radio"/>	Poor appetite	<input type="radio"/>
Fever	<input type="radio"/>	Rash	<input type="radio"/>
Headache	<input type="radio"/>	Thrush	<input type="radio"/>
Learning/education problems (if applicable)	<input type="radio"/>	Weakness	<input type="radio"/>
Memory problems	<input type="radio"/>	Weight loss / failure to thrive	<input type="radio"/>
Nausea and/or vomiting	<input type="radio"/>	Other 1 (specify):	<input type="radio"/>
New visual problems	<input type="radio"/>	Other 2 (specify):	<input type="radio"/>
Night sweats	<input type="radio"/>	Other 3 (specify):	<input type="radio"/>

4. Physical examination

Temperature . °C Length/ Height cm Weight kg Head Circumference cm

Examinations	Normal	Abnormal	Not Done	Comments / Descriptions
Ears, nose, throat	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Head and neck	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Cardiovascular	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Lungs	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Abdomen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Lymph nodes	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Skin	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Urogenital	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Musculoskeletal	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Neurological	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Developmental	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Tanner staging (if applicable)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Other 1 (specify):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	

5. Does the patient meet appropriate developmental milestones? Yes No
 5a. If no, has the patient lost any developmental milestones? Yes No

See Clinical Manual for developmental milestones

6. Is the patient currently attending school? Yes No Not applicable (child not school age)
 Comments:

Annex F: Informationen zu den verstorbenen Kindern

ID	Sex	Geburtsdatum	Th-Start	Sterbedatum	Informationen
278	w	01.06.1998	16.12.2003	01.05.2004	Verstorben an Lungenversagen bei Verdacht auf Tb oder PCP
302	w	17.07.1992	13.08.2003	20.06.2004	Verstorben im Kontha Bupa Krankenhaus an den Folgen eines Leberabszesses mit Ikterus.
304	w	01.01.1993	05.10.2002	23.06.2004	Erstvorstellung im sehr schlechten Allgemeinzustand. Nur geringe klinische Besserung nach Th-Beginn. Ödeme am gesamten Körper. V.a. auf gastrointestinale Ödeme. Verstorben im Kontha Bupa Krankenhaus nach längerem Aufenthalt dort – keine näheren Informationen zur Todesursache genannt
308	w	01.01.1995	23.11.2002	16.03.2003	Patientin mit Ikterus und rezidivierendem Erbrechen. Verstorben nach Erhalt einer Infusion. V.a. Hepatotoxizität von ART
383	m	01.01.1993	14.02.2003		Erstvorstellung mit Tb. Nach zwei Wochen antiuberkuösen Th- Beginn von ART. Tod ein Monat danach. V.a. IRIS
391	m	14.08.2001	unklar	16.07.2002 unsicher	Tod nach Dehydratation und Erbrechen, die Ärzte im Krankenhaus berichteten, dass sie die HIV-Infektion nicht behandeln konnten. Therapieversagen? Kein Datum des Therapiestart dokumentiert
406	m	01.03.1989	30.01.2004	24.02.2008	Vier Jahre unter Therapie mit gutem Ansprechen. Der Patient war an Hämophilie A erkrankt gewesen, weshalb er seit den ersten Lebensjahren immer wieder Blutprodukte erhalten hatte. Dies sei auch der Übertragungsweg der HIV-Infektion gewesen. Die Todesursache war laut Mitarbeiter eine unerkannte Innere Blutung nach einem Trauma/Sturz, also nicht Folge der HIV-Infektion oder Nebenwirkungen von ART. Die Akte ist nach seinem Tod verloren gegangen.
279	w	01.09.2001	27.02.2004	23.04.2004	
265	w	01.01.2002	-	01.01.2006	
280	w	01.01.2002	13.02.2004	06.05.2004	
284	w	01.01.2002	02.04.2004	-	Vermutlich am 27.05.2004 verstorben
303	w	01.01.2000	23.10.2003	01.11.2003	
309	w	10.07.1993	04.08.2003	01.04.2004	
311	w	07.07.2002	-	29.05.2004	
313	w	01.10.1996	-	10.06.2003	
350	m	01.01.2003	24.03.2003	-	Vermutlich am 09.05.2003 verstorben
356	m	10.11.2001	-	-	Vermutlich am 25.06.2003 verstorben
365	m	01.01.2003	24.06.2004	-	Vermutlich am 30.07.2004 verstorben
371	m	01.12.2004	07.02.2006	03.04.2006	
377	m	01.01.2000	04.12.2003	13.01.2004	
378	m	10.12.2000	01.07.2003	24.01.2004	
382	m	-	-	12.03.2003	HIV-Status unbekannt
386	m	15.03.2002	-	-	Vermutlich am 18.07.2002 verstorben
389	m	01.08.2003	-	01.04.2004	

Vier weitere Todesfälle in Listen vermerkt, keine weiteren Angaben notiert

Danksagung

Mein herzlicher Dank gilt Prof. Dr. August Stich nicht nur für die Überlassung des Themas und die ausdauernde Betreuung, sondern auch für die Motivation und Prägung meiner Einstellung zum Arztsein.

Besten Dank an Dr. Piet Reijer für die Betreuung während der Datenerhebung, sowie dem gesamten Team des Missionsärztlichen Instituts für die umfangreiche fachliche Unterstützung.

Ich danke den Kinder von Little Sprouts und den Mitarbeitern von Maryknoll, insbesondere Father Kevin, Father John, Father Jim, Chinda, Maria Chhun und Raexmey, für die Hilfe vor Ort und die schöne gemeinsame Zeit. Åkhun!

Vielen Dank an Ulrich Dornberg für die Unterstützung des Projektes und meiner Arbeit.

Außerdem danke ich Familie Kohl für die wunderbare Unterbringung in Phnom Penh.

Ein weiterer Dank gilt Peter Wermke für die kompetente Betreuung in der Datenauswertung.

Ganz besonders danke ich auch meinen Freunden Josef, Karin, Christel, Magdalena, Vroni, Ina und meiner lieben Familie für die Hilfe und Motivierung zur Fertigstellung dieser Arbeit.