

## HIV-1 in der Kinderheilkunde

# Hauptaufgabe ist heute die Versorgung von Kindern HIV-1-positiver Schwangerer

B. Buchholz, S. Hien

Universitätskinderklinik, Mannheim  
(Direktor: Prof. Dr. W. Nützenadel)

klinikarzt 2005; 34 (11): 323–331

**E**nde 2004 waren nach Schätzungen von UNAIDS (14) 39,4 Millionen Menschen mit HIV-1 infiziert, darunter waren 2,2 Millionen Kinder unter 15 Jahren. Fast die Hälfte der 37,2 Millionen HIV-1-infizierten Erwachsenen im Alter von 15–49 Jahren sind Frauen – zumeist im gebärfähigen Alter. Dementsprechend ist weltweit die Mutter-Kind-Transmission von HIV-1 die wichtigste Ursache kindlicher HIV-1-Infektionen. 2004 wurden ausschließlich auf diesem Weg weltweit etwa 640 000 Kinder neu mit HIV-1 infiziert. In Deutschland selbst leben derzeit wahrscheinlich 400–500 HIV-1-positive Kinder.

## ■ Aufgaben der Kinderärzte

Entsprechend der hauptsächlichen Ansteckungswege – der Mutter-Kind-Übertragung oder vertikalen Transmission – ergeben sich als Aufgaben der Pädiater im Rahmen der HIV-1-Infektion die Betreuung von

- HIV-1-exponierten Kindern
  - Kinder HIV-1-positiver Schwangerer
  - Kinder nach Nadelstichverletzungen an Fixernadeln
- HIV-1-infizierten Kindern.

Häufigste Aufgabe der Kinderärzte ist die Versorgung von Kindern HIV-1-positiver Schwangerer. Pro Jahr entbinden in Deutschland etwa

*Die Aufgaben der Kinderärzte im Rahmen der HIV-1-Infektion erstrecken sich auf die Behandlung von HIV-1-exponierten Kindern HIV-1-positiver Schwangerer, von HIV-1-positiven Kindern und die Betreuung von Kindern mit fraglicher HIV-1-Exposition durch Verletzung an weggeworfenen Fixerbestecken. Seit 1995 konnte in Deutschland bei den rund 200–250 HIV-1-positiven Schwangeren pro Jahr mit bekannter HIV-1-Infektion die Mutter-Kind-Transmissionsrate bei HIV-1-exponierten Kindern von 40% auf 1–2% reduziert werden. Die niedrige Übertragungsrate wird erreicht durch die Kombination einer antiretroviralen Behandlung bzw. Prophylaxe der Schwangeren, einer elektiven Sektio vor Beginn der Wehen, der antiretroviralen Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen und Stillverzicht. Hauptursache für HIV-1-Infektionen bei Kindern sind die (trotz Empfehlung in den Mutterschaftsrichtlinien) nicht erfolgte HIV-1-Testung in der Frühschwangerschaft und die nicht leitliniengerechte Prophylaxe der Schwangeren und ihres Neugeborenen. Da die HIV-1-Antikörper über die Plazenta übertragen werden und bis zu zwei Jahre beim HIV-exponierten Kind persistieren, ist die Diagnose einer HIV-1-Infektion oder ihr Ausschluss bei HIV-1-exponierten und -positiven Kleinkindern nicht einfach. HIV-1-positive Kinder können durch eine antiretrovirale Dreifachtherapie ein ganz normales Leben führen und zum jetzigen Zeitpunkt mindestens ein Alter von 25–30 Jahren erreichen.*

250 HIV-1-positive Schwangere – vorwiegend in spezialisierten Zentren. Nur etwa 300–400 HIV-1-positive Kinder werden derzeit hier zu Lande in spezialisierten Kliniken betreut. Ihre Lebenserwartung kann durch eine antiretrovirale Therapie deutlich verbessert werden (12).

## ■ Kinder HIV-1-positiver Schwangerer Übertragungszeitpunkt und Übertragungsraten

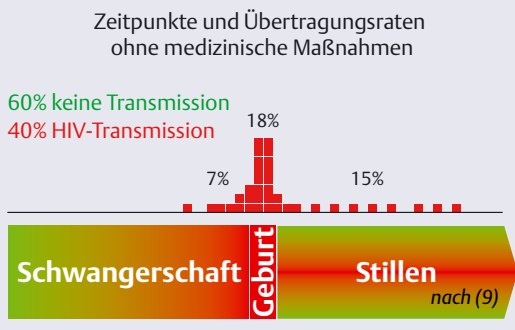
HIV-1 kann während der Schwangerschaft, während der Geburt und durch das Stillen von der Mutter auf ihr Kind übertragen werden (Abb. 1). Ab der 30. Schwangerschaftswoche (SSW) nimmt die Häufigkeit der HIV-1-Transmission

bis zur Geburt langsam zu. Die höchsten Übertragungsraten sind kurz vor und während der Geburt.

Auch das Stillen birgt für ein Kind einer HIV-1-positiven Mutter ein hohes Ansteckungsrisiko (11). Denn aus deren Muttermilch können sowohl freies HIV-1 als auch HIV-1-infizierte Lymphozyten isoliert werden. Vor allem zu Beginn des Stillens kommt es zudem häufig aufgrund von Einrissen an der Brustwarze zu Blutungen oder die Brust entzündet sich, sodass das Kind noch zusätzlichen HI-Viren ausgesetzt wird.

Werden keine Maßnahmen zur Vermeidung der Mutter-Kind-Transmission von HIV-1 getroffen, infizieren sich bis zu 40% der Kinder HIV-1-

**Abb. 1 Vertikale HIV-Transmission**



positiver Mütter (Abb. 1). Neuesten Studienergebnissen zufolge werden 7% der Kinder intrauterin, 18% kurz vor oder während der Geburt und 15% durch das Stillen infiziert (9).

**Maßnahmen zur Verhinderung der vertikalen Transmission**

Die niedrige Mutter-Kind-Transmissionsrate von derzeit nur 1–2% in der BRD wurde durch risikoadaptierte antiretrovirale Therapie der HIV-1-positiven Schwangeren, eine primäre Sectio am wehenlosen Uterus sowie antiretrovirale Prophylaxe des Neugeborenen und Stillverzicht

bei den Neugeborenen erreicht (Tab. 1) (5, 8, 10). Aufgrund neuer Forschungsergebnisse, der Neuzulassung antiretroviraler Substanzen und der Änderung der Therapierichtlinien bei Erwachsenen wurden diese Empfehlungen zuletzt im Juni 2005 im Rahmen von interdisziplinären Konsensuskonferenzen adaptiert (Tab. 2).

Die aktuellen Leitlinien (www.awmf-online.de) enthalten Empfehlungen zur Schwangerschaftsvorsorge bei HIV-1-positiven Frauen, Prophylaxe- bzw. Therapieindikation, Beginn, Art und Nebenwirkungen der antiretroviralen Therapie bei HIV-1-positiven Schwangeren und zur Versorgung der HIV-1-exponierten Neugeborenen bei normaler Schwangerschaft, aber auch bei Schwangerschaftsrisiken bzw. -komplifikationen (4).

**Interdisziplinäre Zusammenarbeit ist gefragt**

Um vertikale HIV-1-Infektionen zu vermeiden, müssen der behandelnde Arzt der Schwangeren, der Gynäkologe und der auf dem Gebiet

der HIV-1-Infektion erfahrene Kinderarzt optimal interdisziplinär zusammenarbeiten. Auch die Betreuung jedes HIV-1-exponierten Kindes erfordert neben bestimmten logistischen Voraussetzungen (z.B. geschultes Kreißsaal-Personal, Bevorratung der antiretroviralen Medikamente als Säfte) ein genaues Wissen über aktuelle Prophylaxe- und Therapiestandards. Daher sollte die Kinderbetreuung immer in oder zumindest in enger Zusammenarbeit mit einem spezialisierten Zentrum erfolgen, das Erfahrung mit der Betreuung HIV-1-exponierter Kinder hat.

**Risikoadaptierte Prophylaxe**

Nach Ausschluss von Nebenwirkungen beim Neugeborenen durch die mütterliche antiretrovirale Prophylaxe bzw. der Therapie in der Schwangerschaft sollte mit der postnatalen HIV-1-Infektionsprophylaxe des Neugeborenen so bald wie möglich begonnen werden. Hierfür werden drei verschiedene Behandlungsschemata empfohlen (3, 4), die sich risikoadaptiert auf drei Risikogruppen (je nach Komplikationen in der Schwangerschaft und bei der Geburt) der HIV-1-exponierten Neugeborenen beziehen (Tab. 3).

Wenn bei einer Mutter erst kurz vor, bei oder nach der Geburt die HIV-1-Infektion diagnostiziert wird, ist eine antiretrovirale Prophylaxe noch sinnvoll. Beginnt man zum Beispiel mit der Prophylaxe mit Zidovudin, Lamivudin und Nevirapin noch innerhalb von 48–72 Stunden nach der Geburt, sinkt das Risiko einer HIV-1-Transmission – allerdings ist diese Risikoreduktion geringer als wenn die Prophylaxe sofort nach der Geburt gestartet wird (15). 72 Stunden nach der Geburt ist der Beginn einer antiretroviralen Prophylaxe nicht mehr sinnvoll.

**Nebenwirkungs-Monitoring in den ersten zwei Lebensmonaten**

Die Säuglinge müssen in den ersten zwei Lebensmonaten regelmäßig auf Nebenwirkungen der eingesetzten antiretroviralen Substanzen untersucht werden (3). Beispielsweise soll das Monitoring unter

**Tab. 1 Übertragungsraten mit medizinischen Maßnahmen zur Verhinderung der vertikalen HIV-1-Transmission**

ohne jegliche Maßnahmen	30–40%
nur Stillverzicht	25%
Stillverzicht + antiretrovirale Prophylaxe*	6–8%
Stillverzicht + antiretrovirale Prophylaxe* + geplanter Kaiserschnitt	1–2%

\* vor und während der Geburt mit Zidovudin analog der ACTG 076-Studie (8)

**Tab. 2 Empfohlene Maßnahmen zur Verhinderung der vertikalen HIV-1-Transmission in der BRD**

1. risikoadaptierte antiretrovirale Therapie (ART) der Schwangeren
  - a) bei komplikationsloser Schwangerschaft und nicht therapiebedürftiger HIV-1-Infektion der Schwangeren ab der abgeschlossenen 32. Schwangerschaftswoche (SSW) je nach Viruslast Zidovudin-Prophylaxe oder antiretrovirale Mehrfachtherapie
  - b) bei Therapiebedürftigkeit sofortiger Therapiebeginn der antiretroviralen Therapie oder alternativ Beginn ab der 14. SSW nach der Organogenese des Kindes
  - c) bei Schwangerschaft unter laufender antiretroviraler Therapie eventuell Therapiepause bis zur 14. SSW wegen der Organogenese und evtl. Therapiemodifizierung wegen Embryotoxizität einzelner Medikamente
2. primäre Sectio am wehenlosen Uterus in der 37.–38. SSW
3. intravenöse Therapie der Schwangeren mit Zidovudin ab drei Stunden vor Sectio und während der Geburt
4. adäquate Kreißsaalversorgung
5. risikoadaptierte Prophylaxe des Neugeborenen mit antiretroviralen Substanzen
6. Stillverzicht

**Tab. 3 Antiretrovirale Prophylaxe bei HIV-1-exponierten Neu- und Frühgeborenen nach Transmissionsrisiko**

	niedriges HIV-1-Transmissionsrisiko	erhöhtes HIV-1-Transmissionsrisiko	sehr hohes HIV-1-Transmissionsrisiko
<b>klinische Kriterien</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>normale Schwangerschaft</li> <li>Mehrlingsschwangerschaft ohne Komplikationen</li> </ul> <p>(mütterliche ART in beiden Fällen <math>\geq 4</math> Wochen vor Geburt)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>vorzeitige Wehen</li> <li>Frühgeburtlichkeit <math>&lt; 38 + 0</math> SSW – <math>\geq 33 + 0</math> SSW</li> <li>mütterliche ART <math>&lt; 4</math> Wochen vor Geburt</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Anstieg der mütterlichen Viruslast am Ende der Schwangerschaft <math>&gt; 10\,000</math> HIV-1-Kopien/ml</li> <li>Amnioninfektionssyndrom*</li> <li>vorzeitiger Blasensprung länger als 4 Std.</li> <li>Frühgeburtlichkeit <math>&lt; 33 + 0</math> SSW</li> <li>Schnittverletzung des Kindes</li> <li>Absaugen von blutigem Magensekret beim NG/FG</li> <li>Bekanntgabe der HIV-1-Infektion der Mutter (s.u.) erst kurz vor -, bei oder bis zu 48–72 Stunden nach Geburt</li> </ul>
<b>Therapie</b>	Zidovudin	Zidovudin	Zidovudin + Lamivudin* + eine oder zwei Gaben Nevirapin**
<b>Dosierung bei Neonaten + FG <math>\geq 33 + 0</math> SSW</b>	4 x 2 mg/kg oral	4 x 2 mg/kg oral	<ul style="list-style-type: none"> <li>4 x 2 mg/kg Zidovudin oral (oder 2 x 1,5 mg/kg i.v.) +</li> <li>2 x 2 mg/kg Lamivudin* oral +</li> <li>eine oder zwei Gaben 2 mg/kg Nevirapin** oral</li> </ul>
<b>Dosierung bei FG <math>&lt; 33 + 0</math> SSW (20)</b>	–	–	<ul style="list-style-type: none"> <li>2 x 2 mg/kg Zidovudin oral (oder 2 x 1,5 mg/kg i.v.)</li> <li>- FG <math>\geq 28 + 0</math> SSW, ab 3. Lebenswoche: 3 x 2 mg/kg oral</li> <li>- FG <math>&lt; 28 + 0</math> SSW, ab 4. Lebenswoche: 3 x 2 mg/kg oral +</li> <li>2 x 2 mg/kg Lamivudin* oral +</li> <li>ein- oder zweimalig 2 mg/kg Nevirapin** oral</li> </ul>
<b>i.v.-Dosierung bei Nahrungsunverträglichkeit</b>	<b>Zidovudin</b> (3/4 der oralen Dosis)	<b>Zidovudin</b> (3/4 der oralen Dosis)	<b>nur Zidovudin möglich</b> (3/4 der oralen Dosis)
<b>Therapiebeginn von Lamivudin + Zidovudin</b>	innerhalb von <b>6 Stunden</b> nach Geburt	innerhalb von <b>6 Stunden</b> nach Geburt	<b>sofort</b> bis innerhalb von 1–2 Stunden (maximal 72 Stunden) nach Geburt
<b>Therapiedauer</b>	10 Tage i.v. oder 2–4 Wochen oral	6 Wochen oral	Zidovudin + Lamivudin 6 Wochen oral
<b>Therapiebeginn Nevirapin</b>			a) wenn die Mutter präpartal kein Nevirapin erhalten hat: erste Gabe sofort nach Geburt + zweite Gabe am 3. Lebenstag b) wenn die Mutter spätestens 2 Stunden vor Geburt Nevirapin erhalten hat: eine Gabe am 3. Lebenstag
<i>nach (3, 4)</i>			
*cave: Zurzeit existieren nur wenige klinische Erfahrungen bei Einsatz und Dosierung von Lamivudin/Lamivudin bei (extremen) Frühgeborenen.			
**cave: Ist die HIV-1-positive Schwangere in der Schwangerschaft länger mit Nevirapin behandelt worden, kann wegen transplazentarem Übergang auch beim Neugeborenen eine Enzyminduktion vorliegen, die zum schnelleren Abbau von Nevirapin führt. Daher ist bei längerer Therapie der Schwangeren mit Nevirapin dieses beim Neugeborenen doppelt so hoch zu dosieren.			
ART = antiretrovirale Therapie; SSW = Schwangerschaftswoche; NG = Neugeborenes; FG = Frühgeborenes			

einer Zidovudin-Prophylaxe während des stationären Aufenthalts so aussehen:

- Blutbild, Differenzialblutbild, Blutgasanalyse, Laktat zweimal wöchentlich
- Transaminasen (bei einer Prophylaxe mit Lamivudin und Ne-

virapin zusätzlich Amylase,  $\gamma$ -GT und Lipase) einmal pro Woche.

Sind Nebenwirkungen zu beobachten, sind diese Untersuchungen entsprechend häufiger zu wiederholen. Da Zidovudin erst seit 1994 zur Verhinderung der Mutter-Kind-

Übertragung von HIV-1 zur Verfügung steht (8), liegen derzeit nur Daten über mittelfristige Nebenwirkungen der Therapie (z.B. Karzinogenität) über einen Zeitraum von sieben bis neun Jahren vor. In den entsprechenden Studien ergaben sich keine Unterschiede zwischen

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

**Tab. 4 Diagnose einer HIV-1-Infektion bei Kindern**

Alter	HIV-1-PCR	HIV-1-Antikörpertest*
bis 3 Monate	unzuverlässig	nicht sinnvoll wegen Präsenz mütterlicher HIV-1-Antikörper
4–24 Monate	zuverlässig	HIV-1-Antikörpertest ausreichend
ab 24 Monate	nicht sinnvoll	HIV-1-Antikörpertest ausreichend

HIV-1-PCR = Nachweis von HIV-1-DNA oder -RNA durch Polymerasenkettenreaktion  
 \*Parallel zum HIV-1-Antikörpertest sollten immer die Immunglobuline des Kindes bestimmt werden. Der HIV-1-Westernblot ist nur bei normal hohen Immunglobulinen aussagekräftig. Bei Hypogammaglobulinämie kann er falsch negativ sein.

Kindern, die mit Zidovudin therapiert wurden und solchen, die keine Transmissionsprophylaxe erhalten hatten.

Da inzwischen immer mehr HIV-1-positive Frauen unter diversen antiretroviralen Kombinationstherapien schwanger werden, ist auch bei fehlendem Infektionsnachweis eine möglichst langjährige Nachsorge (z.B. einmal jährlich) zur frühzeitigen Aufdeckung möglicher Spätschäden (z.B. Malignome) nach intrauteriner und postnataler Exposition mit antiretroviralen Medikamenten indiziert (3, 4, 6).

**Vertikale HIV-1-Transmission verhindern**

Grundvoraussetzung für die Vermeidung der Mutter-Kind-Transmission von HIV-1 ist das Wissen um die HIV-1-Infektion der Schwangeren. Daher wird in den Mutterschaftsrichtlinien zu Beginn der Schwangerschaft ein HIV-1-Test nach Aufklärung und Einwilligung für alle Schwangeren empfohlen (4).

In Deutschland ist die – entgegen dieser Empfehlung – nicht erfolgte HIV-1-Testung in der Frühschwangerschaft das Hauptproblem, dem wir bei der Verhinderung der Mutter-Kind-Transmission gegenüberstehen. Das Robert-Koch-Institut geht von einer Testungsrate von nur 30–70% aus (5). Selbst Schwangere mit hohem Risiko einer HIV-1-Infektion (aus Hochrisikoländern, ehemalige oder derzeitige i.v.-Drogenkonsumentinnen etc.) werden häufig nicht auf HIV-1 getestet. Ein weiterer Grund für die immer wieder vorkommende vertikale HIV-1-Transmission ist, dass Frauen- und Kinderärzte auch bei positivem HIV-1-Test der Schwangeren die Prophylaxe- und Therapieleitlinien nicht beachten (5).

Daher sollte sowohl die Notwendigkeit einer generellen HIV-1-Testung aller Schwangeren nach ausführlicher Aufklärung und Einwilligung und die speziellen Erfordernisse in der Betreuung von HIV-1-positiven Schwangeren und ihren

Neugeborenen stärker als bisher in die Weiterbildung von Frauen- und Kinderärzten einfließen.

**Diagnose**

Bei folgenden Situationen sollte man immer an eine HIV-1-Infektion des Kindes denken (3):

- Anamnese
  - Eltern aus oder mit Kontakt zu Risikogruppen (Drogen, Blutprodukte bis 1982 in BRD)
  - Eltern aus Risikoländern (Afrika, Asien, in Europa: Osteuropa, v.a. Rumänien)
  - Transfusion von ungetesteten Blutprodukten und/oder chirurgische Eingriffe in Risikoländern
- Beschwerden
  - rezidivierende bakterielle Infektionen (Angina, Otitis, Parotitis, Pneumonie)
  - rezidivierende Pilzkrankungen (Dauer über einen Monat)
  - Gedeihstörung
  - Entwicklungsverzögerung
  - rezidivierende Diarrhö
- körperliche Untersuchung
  - oft kleine schwächliche Kinder
  - große Lymphknoten am gesamten Körper
  - große Tonsillen, große Parotis
  - Hepatosplenomegalie
- AIDS-definierende Erkrankungen bei Kindern
  - Pneumocystis-carinii-Pneumonie
  - disseminierte CMV-Infektion
  - HIV-1-Enzephalopathie (vorwiegend im ersten bis dritten Lebensjahr)
  - HIV-1-Kardiomyopathie (ältere Kinder).

Bei all diesen Hinweisen sollte ein Test auf HIV-1 erfolgen. Allerdings erschwert der so genannte „Nestschutz“ vor Infektionen (transplazentare Übertragung sämtlicher IgG-Antikörper der Mutter ab der 32. Schwangerschaftswoche) die Testung der Säuglinge und Kleinkinder HIV-1-positiver Mütter. Dementsprechend werden bei einer HIV-1-positiven Schwangeren auch IgG-Antikörper gegen HIV-1 von der Mutter auf das Ungeborene übertragen.

Definitionsgemäß gelten HIV-1-exponierte Kinder nach einem kom-

**Tab. 5 Stadieneinteilung der kindlichen HIV-1-Infektion**

immunologische Kategorie	klinische Symptomatik			
	N: keine	A: leichte	B: mittel-schwere	C: schwere
<b>1:</b> keine	N1	A1	B1	C1
<b>2:</b> mittelschwere	N2	A2	B2	C2
<b>3:</b> schwere	N3	A3	B3	C3

Bei unklarem Infektionsstatus werden die Untergruppen durch den Buchstaben „E“ exponiert erweitert.  
 Beispiel: EN2 nach (7, 12)

**Tab. 6 Indikation für die antiretrovirale Therapie bei Kindern in der BRD**

	Klinik	Viruslast	CD4-Zahl
<b>0–12 Monate</b>	alle Stadien (CDC-Klassifikation)	alle unabhängig von der Viruslast	alle unabhängig von CD4%
<b>12–24 Monate</b>	B und C	> 100 000 Kopien/ml	< 25%
<b>25–48 Monate</b>	B und C	> 100 000 Kopien/ml	< 20%
<b>&gt; 48 Monate</b>	B und C	> 100 000 Kopien/ml	< 15% <span style="float: right;">nach (12)</span>

plett negativen HIV-1-Westernblot bei normwertigen Immunglobulin-konzentrationen als HIV-1-negativ (Tab. 4).

**An falsch negative oder falsch positive HIV-1-Testung denken**

Da der gängige HIV-1-Test auf einem Antikörnernachweis basiert, sind bis zur Elimination der mütterlichen Antikörper alle – also auch nicht HIV-1-infizierte Kinder HIV-1-positiver Mütter serologisch HIV-1-positiv. Der Nachweis von HIV-1 muss daher in den ersten zwei Lebensjahren direkt durch den Nachweis von HIV-1-Nukleinsäuren mittels HIV-1-PCR (Polymerasenkettenreaktion) erfolgen.

Aber auch der PCR-Nachweis des HIV-1-Virus versagt bei den kurz vor oder während der Geburt infizierten Kindern (70%) in den ersten Lebenswochen häufig, da die Anzahl der HIV-1-Kopien noch unter der Nachweisgrenze des Verfahrens liegen kann. Erst im dritten Lebensmonat steigt die Sensitivität der HIV-1-PCR auf über 99%. Bis zu diesem Zeitpunkt sind also falsch negative HIV-1-PCR-Ergebnisse möglich. Daher fordern nationale und internationale Richtlinien bei Kindern HIV-1-positiver Mütter eine zweimalige negative HIV-1-PCR zum Ausschluss einer HIV-1-Infektion – einmal zwischen dem ersten und dritten Lebensmonat und dann erneut nach dem vierten Lebensmonat der Kinder.

Zudem ist zu beachten, dass einige kommerzielle HIV-1-PCR-Kits bei manchen afrikanischen HIV-1-Subtypen versagen und damit falsch negative Resultate liefern können. Stammt ein HIV-1-positives Elternteil aus Afrika, muss daher neben der kindlichen Probe immer mütterliches Blut als Positivprobe analysiert werden. Gelingt der Nachweis der viralen Nukleinsäuren im mütterlichen Blut nicht, muss entweder eine Spezialuntersuchung mittels für den Subtyp passenden PCR-Primern in spezialisierten Labors veranlasst oder das Verschwinden der mütterlichen HIV-1-Antikörper bis zum Ende des zweiten Lebensjahres abgewartet werden, um eine HIV-1-Infektion des Kindes auszuschließen. Persis-

**Tab. 7 Im Kindesalter empfohlene Medikamentenkombinationen zur antiretroviralen Therapie**

Alter	Medikamentenkombination	Bemerkungen	Evidenz
<b>2 NRTI + 1 PI</b>			
< 3 Monate	2 NRTI + Nelfinavir	cave Dosierung, therapeutisches Drug-Monitoring empfohlen	A I
> 3 Monate	2 NRTI + Nelfinavir	cave Dosierung, therapeutisches Drug-Monitoring empfohlen	A I
> 3 Monate	2 NRTI + Lopinavir/LOPr	keine Daten zu Dosis bei Kindern jünger 6 Monate, Dosierung erst ab 7 kg	A II
<b>2 NRTI + 1 NNRTI</b>			
< 3 Monate	2 NRTI + Nevirapin	auch für Säuglinge	A II
> 3 Monate	2 NRTI + Nevirapin	auch für Säuglinge	A II
> 3 Monate	2 NRTI + Efavirenz	keine Daten zu Dosis bei Kindern jünger 3 Jahre	A II
<b>3 NRTI + 1 NNRTI</b>			
Säuglinge	„Babycocktail“: AZT + 3TC + ABC + NVP	auch für Säuglinge	C III
NRTI = nukleosidaler Reverse-Transkriptase-Hemmer; NNRTI = nichtnukleosidaler Reverse-Transkriptase-Hemmer; PI = Proteaseinhibitor; AZT = Azidothymidin; 3TC = Lamivudin; ABC = Abacavir; NVP = Nevirapin			

tieren die HIV-1-Antikörper bei einem HIV-1-exponierten Kind, so muss eine HIV-1-Infektion angenommen werden.

**Stadieneinteilung**

Entsprechend weiteren klinischen und laborchemischen Untersuchungsergebnissen werden die HIV-1-infizierten Kinder sowohl einer klinischen als auch einer immunologischen Kategorie 1–3 nach der CDC-Klassifikation zugeordnet (7, 12). Die klinischen Kategorien reichen von keiner (= N) über eine leichte (= A) oder mittelschwere (= B) bis hin zu einer schweren klinischen Symptomatik (= C) und sind für jedes Krankheitsbild genau definiert. Letztere entspricht dem Stadium der AIDS-Erkrankung.

Die immunologischen Kategorien – eingeteilt in fehlende (= 1), mittelschwere (= 2) und schwere Immunsuppression (= 3) – sind anhand der absoluten CD4-Lymphozyten/µl und dem relativen Anteil an CD4-Lymphozyten definiert (Tab. 5). Ein Abfallen der T-Helferzellen von der Geburt bis zum sechsten Lebensjahr ist physiologisch. Erst danach werden die Normwerte für Erwachsene gültig. Insofern erfolgt die Einordnung in die immunologische Kategorie abhängig vom Alter.

**Behandlung**

Vor der Entwicklung der ersten HIV-1-Medikamente verstarb ein Drittel der HIV-1-infizierten Kinder im ersten, ein weiteres Drittel bis zum fünften Lebensjahr und die restlichen Kinder danach. Durch die heutigen Therapiemöglichkeiten werden voraussichtlich alle Kinder mindestens das 25.–30. Lebensjahr erleben.

Seit 1995 organisierten sich die Behandler HIV-1-positiver und HIV-1-exponierter Kinder in der Pädiatrischen Arbeitsgruppe AIDS (PAAD). Deren Arbeit – genauer gesagt der Arbeit einer Konsensusgruppe der PAAD – entstammen die hier aufgeführten aktuellen Leitlinien zur antiretroviralen Therapie bei HIV-1-infizierten Kindern aus dem Jahr 2005 (12).

**Supportive Therapie heute nur noch in Ausnahmefällen**

Therapiesäulen bei der Behandlung HIV-1-positiver Kinder sind

- die antiretrovirale Therapie
- Impfungen
- (die Therapie opportunistischer Infektionen)
- (Pneumocystis-carinii-Pneumonie-Prophylaxe)
- (monatliche Immunglobulintherapie).

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Vor der Ära der antiretroviralen Therapie waren die Behandlung opportunistischer Infektionen, die Pneumocystis-carinii-Prophylaxe und die monatliche Immunglobulintherapie die einzigen Möglichkeiten, die Prognose infizierter Kinder zu verbessern. Heute dagegen werden diese Maßnahmen nur noch in Ausnahmefällen, wie zum Beispiel bei sehr schlechtem Immunstatus zu Beginn oder bei Versagen der antiretroviralen Therapie eingesetzt. Regeneriert sich das Immunsystem unter der antiretroviralen Therapie, können diese supportiven Therapien rasch beendet werden.

Die Indikationsstellung zur antiretroviralen Therapie richtet sich bei den Kindern ebenso wie bei den Erwachsenen nach klinischem Stadium, Viruslast und T-Helferzell-Zahlen (Tab. 6 und 7). Ebenso wie bei den Erwachsenen ist bei Kindern eine Therapie mit drei antiretroviralen Medikamenten nach Resistenztestung und unter Drug-Monitoring selbstverständlich. Hauptprobleme bei der Therapie der kindlichen HIV-1-Infektion sind (wie bei Erwachsenen) mangelnde Adhärenz von Kind und/oder Eltern und Nebenwirkungen sowohl der einzelnen Medikamente als auch der gesamten antiretroviralen Therapie (Lipodystrophie etc.).

### **Kinder sind keine kleinen Erwachsenen!**

Obwohl sich viele Therapiestrategien oder die Voraussetzungen zur Therapie zwischen Kindern und Erwachsenen nicht grundlegend unterscheiden, sind Kinder unter antiretroviraler Therapie jedoch keineswegs als kleine Erwachsene zu bewerten. Gerade junge, immunologisch ungeprägte Kinder wie beispielsweise Früh- und Neugeborene, Säuglinge und Kleinkinder können wegen der Unreife ihres Immunsystems (trotz normwertiger Helferzell-Zahlen) viel schwerer erkranken als Erwachsene.

Andererseits scheint bei Kindern unter antiretroviraler Therapie durch die bessere Regeneration des Thymus eine weiter gehende immunologische Rekonstitution als bei Erwachsenen zu erfolgen. Kinder sollten daher auf jeden Fall in einem auf HIV-1

spezialisierten pädiatrischen Behandlungszentrum betreut werden.

### **Nadelstichverletzungen an Fixernadeln**

Dass sich Kinder an weggeworfenen Fixerbestecken verletzen, kommt immer wieder vor. Um das Übertragungsrisiko von HIV-1 in diesen Sonderfällen einschätzen zu können, sollten folgende Hintergrundinformationen bekannt sein:

- nur rund 10–15% der i.v.-Drogenkonsumenten in Deutschland sind HIV-1-infiziert
- außerhalb des menschlichen Körpers ist HIV-1 nach vier Stunden nicht mehr infektiös
- trotz infektiösen HIV-1 in der weggeworfenen Spritze und Kanüle infiziert sich nur eines von 60 Kindern über eine Stichverletzung.

Aufgrund dieser limitierenden Faktoren hat sich bisher niemand durch eine Verletzung an weggeworfenen Fixernadeln mit HIV-1 infiziert (2, 13). Daher wurde das Ansteckungsrisiko in den Deutsch-Österreichischen Leitlinien zur Postexpositionsprophylaxe als sehr gering eingestuft und für diesen Sonderfall keine HIV-Postexpositionsprophylaxe empfohlen (1). Natürlich müssen bei einem solchen Ereignis sowohl der Tetanus- als auch der Hepatitis-B-Impfstatus überprüft und gegebenenfalls nachgeimpft werden. Auch sollten zum Zeitpunkt der Verletzung, nach drei und zwölf Monaten der Serostatus von Hepatitis B und C, HIV-1 und Lues kontrolliert werden.

### **Die Ausnahme von der Regel**

Sticht sich jedoch ein Kind an einer Fixernadel eines bekannt HIV-1-positiven Drogenkonsumenten, erfolgt – wie bei einer Stichverletzung bei einer Blutentnahme bei einem HIV-1-Positiven im Krankenhaus – eine HIV-1-Postexpositionsprophylaxe des Kindes.

### **Paediatric Aspects of HIV-1 Infection – Taking Care of Children of HIV-1-positive Pregnant Women is the Current Challenge**

*Tasks of paediatricians in HIV-1 infection are prophylaxis of HIV-1*

*exposed children of HIV-1 positive pregnant women, therapy of HIV-1 positive children and care of children with questionable HIV-1 exposition by injury through discarded syringes of i.v. drug abusers. Since 1995, the number of women in whom HIV-1 infection is diagnosed during pregnancy, is 200–250 per year in Germany; the rate of vertical HIV-1 transmission was reduced from 40 to 1–2% by the combination of anti-retroviral therapy of pregnant women, caesarean section scheduled before onset of labour, anti-retroviral prophylaxis in the newborn and refraining from breast-feeding by the HIV-1 infected mother. In Germany, main causes for HIV-1 infection in children are a voluntary HIV-1 testing not offered in early pregnancy (in spite of recommendation for prenatal care) and missing knowledge about prophylactic interventions in HIV-1 positive pregnant women and their HIV-1 exposed newborns. Diagnosis/exclusion of HIV-1-infection in HIV-1-exposed and HIV-1-positive infants is more difficult because maternal HIV-1 antibodies pass the placenta and persist in the child up to two years after birth. In the era of anti-retroviral drugs, HIV-1-positive children are expected to survive 25–30 years with an anti-retroviral three-drug-regimen.*

### **Key Words**

*mother-to-child-transmission of HIV-1 – prevention – needlestick injuries – HIV-1 diagnosis – antiretroviral treatment*

### **Literatur**

1. Arasteh K, Bader A, Berg T et al. Post-exposure prophylaxis of HIV-1 infection: German-Austrian recommendations. *Eur J Med Res* 2002; 7 (12): 509–527
2. Blanche S. Accidental HIV-1 exposure of children through injury with discarded syringes. *Arch Pediatr* 2000; 7 (1): 83–86
3. Buchholz B. Betreuung von HIV-1-exponierten und HIV-1-positiven Kindern. In: HIV-1-Arbeitskreis Südwest (Hrsg). HIV-1 und AIDS – Ein Leitfaden für Ärzte, Apotheker, Helfer und Betroffene (5. Auflage). Berlin: Springer Verlag, 2003: 134–155  
regelmäßig aktualisierte Internet-Version: [www.hivinfo.de](http://www.hivinfo.de), dort „HIV/AIDS-Leitfaden“, dann „HIV-Infektion bei Kindern“
4. Buchholz B, Grubert T, Marcus U et al. German-Austrian recommendations for HIV-1-therapy in pregnancy – Update 2003.

- Eur J Med Res 2004; 9 (6): 287–303  
 aktuellste Internetversion: [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de), unter „A“, dort „AIDS“
5. Buchholz B, Dunsch D, Sollinger F et al. HIV-1-Infektion bei Kindern in Deutschland und Österreich: Häufigkeit und Ursachen der HIV-1-Transmission. Eur J Med Res 2003; 8 (suppl I): 12
  6. Centers of Disease Control. Recommendations for the use of anti-retroviral drugs in pregnant women Infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. MMWR 1998, 47/ RR2  
 regelmäßig aktualisierte Internet-Version unter: [www.AIDSinfo.nih.gov](http://www.AIDSinfo.nih.gov)
  7. Centers of Disease Control. Guidelines for the use of anti-retroviral agents in paediatric HIV-1 infection. MMWR 1998; 47: 1–43  
 regelmäßig aktualisierte Internet-Version: [www.AIDSinfo.nih.gov](http://www.AIDSinfo.nih.gov)
  8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. N Engl J Med 1994; 331 (18): 1173–1180
  9. Dabis F, Newell LM, Fowler MG et al. Prevention of HIV-1 transmission through breast feeding: strengthening the research agenda. J Acquir Immune Defic Syndrom 2004; 35 (2): 167–168
  10. Hollwitz B, Ahr A, Clad A et al. Schwangerschaftsverlauf und kindliches Outcome 201 HIV-1-exponierter Schwangerschaften an deutschen Schwerpunktzentren 1999–2000. Eur J Med Res 2001; 6 (suppl I): 22
  11. John-Stewart G, Mbori-Ngacha D, Ekpini R et al. Breastfeeding and transmission of HIV-1. J Acquir Immune Defic Syndrom 2004; 35 (2): 196–202
  12. Niehues T, Wintergerst U, Funk M et al. Empfehlungen zur antiretroviralen Therapie bei HIV-1-infizierten Kindern. Monatsschr Kinderheilkd 2001; 149: 1372–1382  
 aktuellste Internetversion: [www.awmf-online.de](http://www.awmf-online.de), unter „A“, dort „AIDS“
  13. Russell FM, Nash MC. A prospective study of children with community-acquired needlestick injuries in Melbourne. J Paediatr Child Health 2002; 38 (3): 322–323
  14. UNAIDS. 2004 Report on the global AIDS epidemic. UNAIDS, Geneva 2004
  15. Wade NA, Birkhead GS, Warren BL et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. N Engl J Med 1998; 339 (20): 1409–1414

### **Anschrift für die Verfasser**

Dr. Bernd Buchholz  
 Facharzt für Kinderheilkunde  
 HIV-Ambulanz der Universitätskinderklinik  
 am Klinikum Mannheim  
 Theodor-Kutzer-Ufer 1–3  
 68135 Mannheim