



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur **antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen**

AWMF-Register-Nr.: 048-011

Klassifikation: S2k

Federführung: Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG)
Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI)

unter Beteiligung der folgenden Fachgesellschaften:

Pädiatrische Arbeitsgemeinschaft AIDS (PAAD)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)

Gesellschaft für Tropenpädiatrie und Internationale Kindergesundheit (GTP)

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte (BVKJ)

Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (ÖGKJ)

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API)

Robert Koch-Institut (RKI)

und der Deutschen AIDS-Hilfe (DAH)



Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion bei Kindern und Jugendlichen

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	5
Kapitel 1 Einleitung.....	6
Kapitel 2 Methodik	6
Kapitel 3 Diagnostik.....	8
Diagnose der HIV-Infektion bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen	8
Weitere Untersuchungen bei Erstdiagnose einer HIV-Infektion.....	10
Kapitel 4 Antiretrovirale Therapie bei Therapie-naiven Kindern und Jugendlichen	14
Allgemeine Prinzipien der antiretroviralen Therapie	14
Therapiebeginn.....	16
Therapieindikation.....	16
Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie	19
Empfehlungen für die nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)-Kombination	20
Empfehlungen für Protease-Inhibitoren (PI)	21
Empfehlungen für Integrase-Inhibitoren (INI).....	22
Empfehlungen für nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)	23
Fix-Dosiskombinationen	23
Bevorzugte ART-Regime nach Altersgruppen	24
HIV-infizierte Neugeborene	24
Säuglinge >4 Wochen bis 12 Monaten	26
Kinder >1 Jahr bis <3 Jahre	26
Kinder >3 bis 6 Jahre	26
Kinder 6 bis 12 Jahre	26



Jugendliche >12 Jahre	26
Kapitel 5 Therapie bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen	35
Kapitel 6 Verlaufskontrollen bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen	36
Untersuchungsintervalle	38
Weitere Verlaufskontrollen:.....	39
Medikamentenspiegelbestimmungen („Therapeutic Drug Monitoring“)	39
Kapitel 7 Management von unerwünschten Arzneimittelwirkungen	40
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs).....	40
Aufklärung über Toxizitäten	41
Generelle Prinzipien zum Management von UAWs	41
Spezielle UAWs und ihr Management.....	42
Kapitel 8 Adhärenz	48
Kapitel 9 Vorgehen und Therapie bei Koinfektionen	50
Diagnostik der Hepatitis A, B und C bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen	50
HIV und Koinfektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV).....	50
HIV und Koinfektion mit Hepatitis-C-Virus (HCV).....	51
Tuberkulose bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen	53
Tuberkulose-Diagnostik bei HIV-koinfizierten Kindern und Jugendlichen	54
Therapie der Tuberkulose bei HIV-Koinfektion	56
ART-Regime bei Tuberkulose-Therapie	58
Tuberkulose-assoziiertes Immundefizienz-Inflammatorisches Syndrom.....	59
Kapitel 10 Aufklärung über die Erkrankung	60
Diagnosemitteilung an minderjährige Patienten	60
Entscheidungsfindung	61
Vorgehen bei Ausbleiben der Diagnosemitteilung durch die Eltern.....	63
Kapitel 11 Transition und besondere Aspekte der Therapie bei HIV-infizierten Jugendlichen ...	63



Kapitel 12 Prophylaxe bei Stich-/Schnittverletzungen oder nach sexueller Exposition mit möglicherweise HIV-haltigem Material	66
Grundlagen	66
Erstmaßnahmen bei HIV-Exposition.....	67
Verletzungen an weggeworfenen Injektionsnadeln	67
HIV-Post- und Präexpositionsprophylaxe bei sexuellen Expositionen bei Jugendlichen	68
Dokumentation und Feststellung des Ausgangsstatus	69
Vorgehen nach Vergewaltigung	70
Risikoabschätzung für die Empfehlung einer HIV-PEP nach Vergewaltigung	70
HIV-PEP Indikationsstellung	70
HIV-PEP Durchführung	71
Hepatitis: Postexpositionsprophylaxe und weitere Maßnahmen	72
Hepatitis B	72
Hepatitis C.....	72
Folgeuntersuchungen.....	72
Kapitel 13 Impfungen und Prophylaxe bei HIV-Infektion	73
Impfungen	73
Prophylaxe:.....	74
Kapitel 14 Versorgungsstrukturen für die Betreuung HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher ..	75
Abkürzungen	77
Literatur	81



Tabellenverzeichnis

Tabelle 3.1 Basisdiagnostik bei Erstdiagnose einer HIV-Infektion	10
Tabelle 3.2 Immunologische Stadien der HIV-Infektion nach altersabhängiger CD4-T-Lymphozytenzahl	12
Tabelle 3.3 Klinische Stadien der HIV-Infektion bei Kindern <13 Jahre nach CDC Klassifikation	13
Tabelle 4.1 Indikation zur antiretroviralen Therapie.....	19
Tabelle 4.2 Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie nach Altersklassen	24
Tabelle 4.3 Antiretrovirale Medikamente für die Therapie im Kindes- und Jugendalter	27
Tabelle 6.1 Intervalle für Untersuchungen bei stabilen Patienten mit einer HIV-Infektion ohne ART	38
Tabelle 6.2 Intervalle für Untersuchungen bei klinisch stabilen Patienten mit einer HIV-Infektion unter ART	38
Tabelle 7.1 Spezifische Toxizitäten und deren Management.....	43
Tabelle 9.1 Empfohlene ART Regime bei gleichzeitiger Tuberkulose-Therapie	59
Tabelle 10.1 Argumente für und gegen die Mitteilung der HIV-Diagnose bzw. deren Geheimhaltung aus Sicht der Eltern.....	61
Tabelle 10.2 Inhalte im Aufklärungsprozess.....	62
Tabelle 12.1 Empfehlungen: Primäre Medikamentenauswahl für HIV-PEP	71
Tabelle 12.2 Empfehlungen: Alternative der Medikamentenauswahl für HIV-PEP.....	71
Tabelle 12.3 Vorgehen in Abhängigkeit von der Hepatitis-Serologie gemäß RKI-Empfehlungen....	72



Kapitel 1 Einleitung

Durch die weit verbreitete frühzeitig einsetzende antiretrovirale Therapie (ART) von schwangeren HIV-infizierten Frauen und der Transmissionsprophylaxe HIV-exponierter Neugeborener ist die Rate an HIV-Neuinfektionen bei Kindern erheblich reduziert worden. Die Mutter-Kind-HIV-Transmissionsrate liegt bei <2%, in Deutschland sind nach den Zahlen des Robert Koch-Instituts 2017 weniger als 10 Kinder perinatal HIV-infiziert worden (www.rki.de). Darüber hinaus ist seit Einführung von effektiven Kombinationstherapien die Morbidität und Mortalität bei HIV-infizierten Kindern deutlich zurückgegangen.

Die HIV-Infektion im Kindesalter unterscheidet sich hinsichtlich des Infektionsweges, der Virusdynamik, Reife des Immunsystems und des natürlichen Verlaufs der Erkrankung von der HIV-Infektion des Erwachsenenalters [1, 2]. Diese Charakteristika erfordern eine auf das Kindesalter angepasste Diagnostik, Klassifikation (CDC-Klassifikation, www.cdc.org) und Therapie. Die ART ist durch Resistenzentwicklung der HI-Viren, pharmakokinetischen Besonderheiten im Kindesalter, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln und Risiken von unerwünschten Arzneimittelwirkungen sehr komplex geworden. HIV-infizierte Kinder und Jugendliche erreichen aufgrund der effektiven therapeutischen Möglichkeiten das Erwachsenenalter. Besondere Herausforderungen stellen die Adhärenz, Langzeittoxizitäten, HIV-Resistenzen, die reproduktive Gesundheit, eigene Familienplanung und Transition in die Erwachsenenmedizin dar [3, 4]. Diese neuen Aspekte und vor allem die Verfügbarkeit neuer Wirkstoffe sowie neue Studienergebnisse haben eine Überarbeitung einer früheren Version der Leitlinien [5] erforderlich gemacht.

Kapitel 2 Methodik

Ziel der Leitlinie ist es, den aktuellen Wissensstand zur Diagnose und Therapie der HIV-1-Infektion im Kindes- und Jugendalter darzustellen. Sie richtet sich an alle in der Diagnostik und Behandlung der HIV-Infektion beteiligten Ärztinnen und Ärzte und Personengruppen und dient als Informationsquelle und Leitfaden im stationären und ambulanten Bereich. Sie gilt ab Geburt, für



alle Säuglinge, Kinder und Jugendliche mit einer gesicherten HIV-1-Infektion in Deutschland und Österreich. Die Empfehlungen und der Begriff „HIV-Infektion“ beziehen sich im Folgenden ausschließlich auf die Infektion mit HIV-1. Die Erstellung der Leitlinie folgte der Systematik der Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften (AWMF, www.awmf.org) durch eine strukturierte Konsensfindung. Die Umsetzung wurde durch die Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG) und Deutsche Gesellschaft für pädiatrische Infektiologie (DGPI) als federführende Fachgesellschaften unter Beteiligung von Experten aller für die HIV-Infektion im Kindes- und Jugendalter relevanten Fachgesellschaften realisiert. Da es sich um eine S2k-Leitlinie handelt, fand keine systematische Literaturrecherche oder Evidenzbewertung statt. Berücksichtigt wurden die aktuelle Literatur, aktuelle Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Paediatric European Network for the Treatment of AIDS (PENTA), des Centers for Disease Control (CDC) und die Deutsch-Österreichische Leitlinie zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion der DAIG/ÖAG.

Die Empfehlungsstärken sind wie folgt festgelegt:

- „soll“, „sollen“ – hohe Empfehlungsstufe
- „sollte“, „sollten“ – mittlere Empfehlungsstufe
- „kann“, „können“ – niedrige Empfehlungsstufe

Sofern bei den Empfehlungen eine Zustimmung von mehr als 75% der Stimmberechtigten erreicht wurde (Starker Konsens [$>95\%$ der Teilnehmer] oder Konsens [$>75-95\%$]), ist dies nicht extra im Text ausgewiesen. Bei mehrheitlicher Zustimmung ($>50-75\%$ der Teilnehmer) bzw. keinem Konsens ($<50\%$) erfolgt eine Erläuterung im Text.

Es erfolgt durchgehend eine Nennung von Substanznamen.

Kapitel 3 Diagnostik

Diagnose der HIV-Infektion bei Säuglingen, Kindern und Jugendlichen

Die diagnostischen Methoden zur Sicherung der Diagnose einer HIV-Infektion **sollen** dem Alter des Kindes und dem Übertragungsmodus angepasst werden.

Bei Säuglingen und Kindern <24 Monate mit perinataler und postnataler HIV-Exposition **sollen** für die Diagnose einer HIV-Infektion der Nachweis von HIV-spezifischer DNA in Lymphozyten und/oder HIV-RNA im Plasma mittels PCR erfolgen.

Bei Kindern >24 Monate mit perinataler HIV-Exposition oder Verdacht auf eine horizontale Infektion **soll** primär ein kombinierter HIV-Antigen-/Antikörpersuchtest durchgeführt werden.

Ein positiver virologischer Test **soll** so schnell wie möglich durch eine zweite Blutprobe bestätigt werden.

Zum Ausschluss einer HIV-Infektion **sollen** bei ungestillten Kindern* mindestens zwei Tests (RNA oder DNA) mit negativem Resultat von zwei unabhängigen Proben vorliegen, eine davon im Alter von ≥ 1 Monaten und eine im Alter von ≥ 4 Monaten. Bei gestillten Kindern* **soll** wegen der weiterhin bestehenden HIV-Exposition während der Stillzeit zusätzlich ≥ 1 und ≥ 4 Monate nach Ende des Stillens auf die gleiche Weise eine HIV-Infektion ausgeschlossen werden.

*Bezüglich der Diagnostik nach peripartaler HIV-Exposition wird auch explizit auf die AWMF-Leitlinie 055-002 „HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen“ verwiesen [6].

Neugeborene HIV-infizierter Mütter besitzen diaplazentar übertragene HIV-spezifische Antikörper, die bis zu 24 Monate persistieren können [7]. Die Diagnose erfolgt deshalb gleichwertig [8] entweder durch den Nachweis HIV-spezifischer DNA aus kindlichen Lymphozyten („provirale DNA“) oder HIV-spezifischer RNA aus EDTA-Plasma mittels PCR [9]. Bei geeigneter Wahl der PCR-Primer werden inzwischen nahezu alle Subtypen zuverlässig erfasst. Im Zweifelsfall kann die PCR-Diagnostik bei der Mutter als Positivkontrolle durchgeführt werden, um falsch-negative Befunde durch einen nicht von dem verwandten PCR-Verfahren erfassten Subtyp beim Säugling



auszuschließen.

Die HIV-PCR erlaubt den Nachweis oder Ausschluss der kindlichen Infektion bei ungestillten, HIV-exponierten Kindern im Alter von 4-6 Wochen mit einer Sicherheit um 90% und im Alter von 3-4 Monaten mit 99-100% [8, 10, 11]. Zum Ausschluss einer HIV-Infektion bei ungestillten, peripartal HIV-exponierten Säuglingen wird empfohlen, mindestens 2 Tests durchzuführen, ein im Alter von ≥ 1 und ein Test im Alter ≥ 4 Monaten. Für Kinder HIV-infizierter Mütter, die entgegen der Empfehlungen gestillt werden, ist ein individualisiertes Vorgehen notwendig. Während der Stillperiode und damit Fortsetzung einer potentiellen HIV-Exposition werden regelmäßige Kontrollen der HIV-PCR durchgeführt. Nach dem Abstillen sind 2 Testungen ≥ 1 Monate nach dem Ende der Stillperiode zu empfehlen, davon ist eine Testung ≥ 4 Monate nach Beendigung des Stillens zu empfehlen.

Der kombinierte HIV-Antigen-Antikörpersuchtest (sog. HIV-Screening-Test der 4. Generation), der sowohl HIV-spezifische Antikörper als auch das HIV-spezifische p24-Antigen nachweist, hat eine Sensitivität von $>99\%$ [12] und ist bei Kindern ≥ 24 Monaten die Methode der Wahl. Bei akuter HIV-Infektion beträgt die Sensitivität dieses Tests 62-83%, die Sensitivität kann durch den zusätzlichen Nachweis von HIV-spezifischer RNA mittels PCR gesteigert werden [13].

Die Durchführung der HIV-Diagnostik setzt das Einverständnis der Sorgeberechtigten und/oder altersabhängig der Patienten voraus. Jeder positive Befund ist durch eine zweite Probe zu bestätigen. Der erstmalige Nachweis viraler RNA oder DNA und der Erstnachweis von anti-HIV-Antikörpern bei Kindern im Alter von über 18 Monaten ist in Deutschland nach Infektionsschutzgesetz (IfsG) §7 Absatz 3 nichtnamentlich meldepflichtig an das Robert Koch-Institut. Der betreuende Arzt/ die betreuende Ärztin ist im Rahmen der Infektionsmeldung verpflichtet, weitere Angaben u. a. zur Herkunft und Übertragungsrisiken zu machen.

Wird aufgrund einer HIV-Infektion frühzeitig nach der Geburt eine ART begonnen, kann dies aufgrund des Wegfalls der stimulierenden HIV-Antigene dazu führen, dass eine persistierende Antikörperantwort bei HIV-infizierten Kindern ausbleibt und diese nach dem Verlust der



mütterlichen Antikörper HIV-seronegativ werden [14-17]. Da HI-Viren aber dennoch in Reservoirs persistieren, kommt es bei diesen Kindern nach Unterbrechung der ART zu einer erneuten Virusreplikation und nachfolgend zu einer Serokonversion. Eine gut dokumentierte Diagnose der HIV-Infektion ist daher von großer Bedeutung, da eine HIV-Infektion nach frühzeitig begonnener suffizienter ART mit den üblichen diagnostischen Verfahren (Antikörpernachweis, RNA-Nachweis mittels PCR) z. T. nicht mehr nachweisbar ist.

Weitere Untersuchungen bei Erstdiagnose einer HIV-Infektion

Die in Tabelle 3.1 aufgelisteten Untersuchungen **sollen** im Regelfall im Rahmen der Basisdiagnostik nach Erstdiagnose einer HIV-Infektion durchgeführt werden.

Tabelle 3.1 Basisdiagnostik bei Erstdiagnose einer HIV-Infektion

Untersuchung	Begründung
Klinische Untersuchung und Anamnese	<ul style="list-style-type: none">- Evaluation des klinischen Status- Ausgangsbefund vor Therapie
Lymphozytensubpopulationen	<ul style="list-style-type: none">- Ermittlung des immunologischen Status (s. Tab. 3.2)- Evaluation Möglichkeit der Lebendimpfungen bei gutem Immunstatus- Indikation zur Pneumocystis jirovecii Pneumonie (PjP) Prophylaxe
HI-Viruslast/Quantitative HIV-PCR	<ul style="list-style-type: none">- ggf. Therapieindikation- Ausgangsbefund vor Beginn der ART
Genotypische Resistenztestung mit Sequenzierung der <ul style="list-style-type: none">- Reversen Transkriptase- Protease- Integrase	Erfassung von Resistenzmutationen gegen: <ul style="list-style-type: none">- Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)- Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)- Protease-Inhibitoren (PI)- Integrase-Inhibitoren (INI)
Testung auf HLA-B*5701	Bei HLA-B*5701-Trägern hohe Wahrscheinlichkeit einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir und damit Kontraindikation für dieses Medikament* (Cave: Einwilligung für genetische Untersuchung!)
Blutbild, Differentialblutbild	<ul style="list-style-type: none">- Erfassung hämatologischer Auffälligkeiten (Anämie, Neutropenie, Thrombozytopenie)- Ausgangsbefund vor Beginn der ART



Untersuchung	Begründung
CRP, Serumelektrolyte, Blutzucker, Serumeiweiss, Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, AP, γ-GT, Transaminasen, Amylase, Lipase, LDH, CHE, CK, fT4, TSH, Cholesterin, Triglyzeride, Immunglobuline	<ul style="list-style-type: none"> - Erfassung der Beeinträchtigung von Organsystemen - Ausgangsstatus vor Beginn der ART
Impfantikörper: Tetanus, Pneumokokken, Hepatitis A + B, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen	Überprüfung des Impfstatus und ggf. Indikation zu Booster-Impfungen (Cave: Lebendimpfungen nur bei gutem Immunstatus, s. Kapitel Impfungen)
Serologie: CMV, EBV (PCR-Diagnostik bei schwerem Immundefekt) HSV, VZV, Lues, Toxoplasmose Hepatitis A+B+C (s. Kapitel Hepatitis) Kryptokokken-Antigen bei schwerem Immundefekt	Erfassung von möglichen Koinfektionen zur: <ul style="list-style-type: none"> - Einteilung in klinische Kategorie (schlechtere Prognose und häufiger neurologische Symptome bei CMV-Koinfektion) - Auswahl und Monitoring der ART je nach Koinfektion - Erfassung evtl. intrauteriner oder perinataler Expositionen
Urinstatus	Ausschluss von Harnwegsinfektion, HIV-Nephropathie, Proteinurie, etc.
Tuberkulin-Hauttest (THT) und/oder Interferon-Gamma-Release Assay (IGRA)	Nachweis einer latenten tuberkulösen Infektion oder Tuberkulose (Cave: IGRA und THT sind T-Helferzell-abhängig, d.h. bei fortgeschrittenem Immundefekt begrenzt aussagefähig)
Röntgen-Thorax	Ausgangsbefund auch ohne pulmonale Symptomatik**
Echokardiographie/EKG	Evaluation HIV-Kardiomyopathie, Rhythmusstörungen
Abdomensonographie	Erfassung von Pathologien, z.B. Organomegalie(n), Lymphadenopathie
Augenärztliche Untersuchung inkl. Visustestung und Untersuchung des Augenhintergrundes	Evaluation HIV-Retinopathie, CMV-Retinopathie

*Bei positivem HLA-B*5701 Status ist eine Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir sehr wahrscheinlich, bei negativem HLA-B*5701 Status ist sie eine Rarität [18] **kann evtl. bei asymptomatischen peripartal infizierten Neugeborenen/ jungen Säuglingen nach Expositionsprophylaxe entfallen

Mithilfe der Anamnese und Basisdiagnostik **sollen** bei Erstvorstellung aber auch bei jeder weiteren Vorstellung Komorbiditäten und Komedikationen erfasst und mögliche Koinfektionen diagnostiziert werden.

Weitere Untersuchungen bei entsprechender Symptomatik und nach klinischem Ermessen sind zum Beispiel:

- Stuhldiagnostik auf Salmonellen, Yersinien, Rota- und Noroviren sowie auf Kryptosporidien und Wurmeier/Parasiten
- (Hirnstamm-)Audiometrie, Tympanogramm
- Liquorpunktion
- EEG
- MRT

Zur Beurteilung des Fortschritts der Erkrankung und des Ausmaßes des Immundefektes im Kindesalter werden die immunologischen (Tabelle 3.2) und klinischen Stadien (Tabelle 3.3) nach der aktuellen CDC-Klassifikation der HIV-Infektion bei Kindern unter 13 Jahren verwendet [19].

Tabelle 3.2 Immunologische Stadien der HIV-Infektion nach altersabhängiger CD4-T-Lymphozytenzahl

Immunologisches Stadium	Alter <1 Jahr		Alter 1 bis <6 Jahre		Alter ≥6 Jahre	
	CD4+/ μ l	CD4 %	CD4+/ μ l	CD4 %	CD4+/ μ l	CD4 %
1	≥1500	≥34	≥1000	≥30	≥500	≥26
2	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

CDC Revised surveillance case definition for HIV infection-United States, 2014. MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports. 2014;63(Rr-03):1-10



Tabelle 3.3 Klinische Stadien der HIV-Infektion bei Kindern <13 Jahre nach CDC Klassifikation

Milde Symptome – Stadium A	Mäßig schwere Symptome – Stadium B
<ul style="list-style-type: none"> - Lymphadenopathie (>0,5 cm an mehr als 2 Lymphknotenstationen oder bilateral an einer Station) - Hepatosplenomegalie - Dermatitis - Parotisschwellungen, Parotitis - rezidivierende oder persistierende Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis oder Otitis media 	<ul style="list-style-type: none"> - persistierendes Fieber, Dauer >1 Monat - Anämie <8 g/l, Neutropenie <1000/μl, Thrombozytopenie <100.000/μl für >30 Tage - Kardiomyopathie/Karditis - lymphoide interstitielle Pneumonie - Hepatitis - Nephropathie - Durchfälle (rezidivierend oder chronisch) - CMV-Infektion, Beginn <2. Lebensmonat - Herpes-simplex-Virus-Stomatitis (>2 Episoden/Jahr) - Herpes-simplex-Virus-Bronchitis, -Pneumonie, -Ösophagitis, Beginn <2. Lebensmonat - Zoster (>2 Episoden oder > 1 Dermatom) - disseminierte Varizellen (komplizierte Windpocken) - eine Episode einer bakteriellen Meningitis, Pneumonie oder Sepsis - Nokardiose - oropharyngeale Kandidose >2 Monate Dauer bei Kindern >6 Monate - Toxoplasmose, Beginn <2. Lebensmonat - Leiomyosarkom



Schwere Symptomatik mit AIDS-definierenden Erkrankungen - Stadium C

- mindestens 2 kulturell nachgewiesene Septikämien, Pneumonien, Meningitiden, Knochen- oder Gelenkinfektionen oder Abszesse in einer Körperhöhle oder an einem Organ mit gewöhnlichen Bakterien innerhalb von 2 Jahren
- Tuberkulose, extrapulmonal oder disseminiert, atypische Mykobakteriosen, extrapulmonal oder disseminiert
- Pneumocystis jiroveci Pneumonie
- Kandidose von Ösophagus, Trachea, Bronchien, Lunge
- Histoplasmose, extrapulmonal oder disseminiert
- Kryptokokkose, extrapulmonal
- Kokzidioidomykose, extrapulmonal
- Bronchitis, Pneumonie oder Ösophagitis bei Kindern >1 Monat oder ein mukokutanes Ulkus, das länger als einen Monat persistiert
- Lymphoide interstitielle Pneumonie (LIP)*
- Zytomegalie außerhalb von Leber, Milz und Lymphknoten, die nach dem ersten Lebensmonat beginnt, z.B. Retinitis, Ösophagitis, Kolitis
- Enzephalopathie
- Wasting Syndrom nach Ausschluss anderer Ätiologie
- Progressive multifokale Leukenzephalopathie
- ZNS Toxoplasmose bei Kindern nach dem 1. Lebensmonat
- Kryptosporidiose, Diarrhoe >1 Monat Dauer
- Isosporidiose, Diarrhoe >1 Monat Dauer
- Maligne Lymphome, inklusive primärer ZNS-Lymphome
- Kaposi-Sarkom

*Die lymphoide interstitielle Pneumonie wird aufgrund ihrer vergleichsweise guten Prognose zur klinischen Kategorie B gezählt, sie gilt aber weiterhin als AIDS-definierende Erkrankung.

Kapitel 4 Antiretrovirale Therapie bei Therapie-naiven Kindern und Jugendlichen

Allgemeine Prinzipien der antiretroviralen Therapie

Ziel der antiretroviralen Therapie (ART) ist die Hemmung der HIV-Replikation, der Erhalt bzw. die Rekonstitution der Immunität, die Senkung der Morbidität und Mortalität und eine möglichst normale körperliche und neurokognitive Entwicklung HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher. Bei sexuell aktiven Jugendlichen verringert die Suppression der HIV-RNA das Risiko einer horizontalen Transmission. Obwohl die Pathogenese der HIV-Infektion sowie die Wirkmechanismen der



antiretroviralen Medikamente bei Erwachsenen und Kindern prinzipiell gleich sind, können aufgrund der erheblichen Unterschiede der Pharmakokinetik und des Nebenwirkungsprofils Studien an Erwachsenen nicht ohne Weiteres auf das Säuglings- und Kindesalter übertragen werden.

Effektive Kombinationstherapien bestehend aus mindestens drei antiretroviral wirksamen Medikamenten aus mindestens zwei verschiedenen Klassen mit einer dauerhaften Suppression der Plasmavirämie unter die Nachweisgrenze hochempfindlicher Assays sind in der Lage, die Resistenzentwicklung und ein konsekutives Therapieversagen nachhaltig zu verhindern. Nach derzeitigem Kenntnisstand erfolgt eine Therapie der HIV-Infektion lebenslang.

Voraussetzung für den Therapieerfolg ist dabei die regelmäßige Einnahme der Medikation. Für die initiale Therapie stehen Nukleosid-/Nukleotidanaloga (NRTI bzw. NtRTI), mit Ritonavir oder Cobicistat geboosterte Protease-Inhibitoren (PI), nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und Integrase-Inhibitoren (INI) zur Verfügung. Empfohlene Kombinationen für die Initialtherapie bestehen aus zwei Nukleosid-bzw. Nukleotidanaloga (2 NRTIs oder 1 NRTI + 1 NtRTI) und entweder einem NNRTI oder geboosterten PI oder INI (Tabelle 4.2).

Die Auswahl der Medikamentenkombinationen ist abhängig von der individuellen Situation, vom Lebensalter und dem HIV-Resistenzbefund. Zu berücksichtigen sind mögliche Koinfektionen, sowie das Nebenwirkungsprofil der antiretroviralen Medikamente. Da auch bei der vertikalen HIV-Infektionsübertragung (Mutter-Kind-HIV-Transmission) die Möglichkeit der Transmission resistenter HI-Viren besteht, wird vor einem Therapiebeginn eine genotypische Resistenztestung empfohlen (siehe Kapitel Diagnostik).



Therapiebeginn

Der Beginn einer ART ist in der Regel kein Notfall. Die Betreuungspersonen/ Eltern und Patienten sind altersgerecht und detailliert über die Therapie aufzuklären und die Medikamentengaben so gut wie möglich in den Tagesablauf von Kindern/ Jugendlichen und deren Betreuungspersonen zu integrieren. Ziel ist die anhaltende Senkung der HI-Viruslast unter die Nachweisgrenze des Assays (i.d.R. <50 Kopien/ml). Dieses Ziel ist nur durch eine regelmäßige (i.d.R. >95 %) Einnahme der ART dauerhaft gewährleistet. Da eine unregelmäßige Einnahme der ART nicht nur den Behandlungserfolg gefährdet, sondern auch die Resistenzentwicklung fördert, sind wiederholt Gespräche mit den Patienten und betreuenden Personen über die regelmäßige Medikamenteneinnahme zu führen.

Eltern und Kind sind über das Risiko potentieller Wechselwirkungen mit anderen verschreibungspflichtigen und nichtverschreibungspflichtigen Medikamenten und der ART aufzuklären.

Therapieindikation

Voraussetzung für eine ART ist die gesicherte Diagnose einer HIV-Infektion (siehe Kapitel 3). Bei erwachsenen HIV-Infizierten empfehlen internationale Leitlinien (<http://www.eacsociety.org>) eine ART für alle Erwachsenen mit einer HIV-Infektion unabhängig von der CD4-Zellzahl. Grundlage dieser Empfehlung sind die Ergebnisse der bei Erwachsenen durchgeführten START-Studie [20], die gezeigt hat, dass auch bei einem Therapiebeginn oberhalb des für Erwachsene bisherigen Schwellenwerts der CD4-Zellzahl von 350/μl eine weitere signifikante Reduktion HIV-assoziiertes und nicht HIV-assoziiertes schwerer Komplikationen und der Letalität ohne Zunahme von Nebenwirkungen möglich ist. Unklar bleibt, inwieweit diese Daten auch auf Kinder und Jugendliche übertragen werden können.

In den aktuellen europäischen PENTA-Leitlinien wird diskutiert, ob nicht in Analogie zu HIV-infizierten Erwachsenen auch alle HIV-infizierten Kinder behandelt werden sollten [21]. Diese Einschätzung wurde in einem „Letter to the Editor“ [22] bekräftigt, jedoch ohne entsprechende



Studiendaten, die diese Empfehlung unterstützen könnten. Auch die US-amerikanischen Leitlinien (<http://aidsinfo.nih.gov/guidelines>) sprechen sich für eine Therapie aller HIV-infizierten Kinder aus.

Anders als bei Erwachsenen ist die Evidenz für eine solche Empfehlung, d.h. eine Dringlichkeit für einen sofortigen Beginn einer ART, bei asymptomatischen HIV-infizierten Kindern >12 Monaten mit CD4-Zellzahlen oberhalb den altersentsprechenden Normwerten bisher nicht nachgewiesen. Bedenken hinsichtlich der Adhärenz und der langfristigen Medikamenten-Toxizitäten sind bei Kindern relevant, berücksichtigt man, dass eine einmal begonnene Therapie nach derzeitigem Erkenntnisstand lebenslang fortgesetzt wird.

Die Empfehlung der Leitliniengruppe spricht sich daher nicht für eine generelle unverzüglich zu beginnende ART für alle HIV-infizierten Kinder aus. Die Indikation für eine ART bei asymptomatischen Kindern richtet sich nach Altersgruppen und weicht damit in einigen Punkten von internationalen Empfehlungen ab. Empfohlen wird folgendes Vorgehen:

Alle HIV-infizierten Säuglinge (Geburt bis zum Ende des ersten Lebensjahres) **sollen** unverzüglich eine ART erhalten.

Asymptomatische Kleinkinder ohne Immundefekt im Alter von 13 bis 36 Monaten **sollen** eine ART erhalten. Asymptomatische Kinder im Alter von 37 Monaten bis zum Ende des 12. Lebensjahres **sollten** eine ART erhalten und alle Jugendlichen >12 Jahre **sollen** wie Erwachsene behandelt werden.

Bei symptomatischen Kindern und Jugendlichen und/ oder bei Vorliegen eines Immundefekts **soll** unabhängig vom Alter eine ART begonnen werden (Tabelle 4.1).

Belegt wurde der Nutzen eines unverzüglichen Beginns einer ART bei HIV-infizierten Säuglingen nach Diagnosestellung u. a. in der randomisierten, kontrollierten CHER-Studie [23] für afrikanische - und in einer retrospektiven Studie der „European Infant Collaboration Group“ für europäische Säuglinge [24]. Ein unverzüglicher ART-Beginn wird auch für alle asymptomatischen Kleinkinder im zweiten und dritten Lebensjahr empfohlen, da Kinder in diesem Alter eine akute HIV-Infektion deutlich schlechter kontrollieren können als ältere Kinder [2] und anzunehmen ist, dass diese



Altersgruppe erheblich von einem unverzüglichen Beginn einer ART profitieren wird, auch wenn dies bisher nicht durch Studien belegt ist. Es zeigt sich aber bei therapierten Kindern z.B. ein Vorteil hinsichtlich der neuro-kognitiven Entwicklung [25]. Bei älteren asymptomatischen Kindern (37 Monate bis Ende des 12. Lebensjahres) spricht sich die Leitliniengruppe nicht für eine generelle Therapieempfehlung aus, da in dem Alter von einer geringeren Krankheitsprogression auszugehen ist. Die PREDICT-Studie [26], die Kinder im Alter von >1 Jahr (mittleres Alter 6,4 Jahre) untersucht hat, zeigte ein vergleichbar großes Risiko bezüglich klinischer Progression bei Kindern, die sofort oder verzögert (CD4-basiert) behandelt wurden und konnte somit keinen eindeutigen klinischen Nutzen nachweisen. Andere Beobachtungsstudien zeigten zum Teil eine niedrigere Mortalität, ein besseres Wachstum und eine zeitgerechtere Pubertätsentwicklung bei frühzeitig behandelten Kindern im Vergleich zu Kindern, die verzögert (CD4-basiert) behandelt wurden [27, 28]. Gründe gegen eine generelle ART für ältere asymptomatische Kinder (37 Monate bis Ende 12. Lebensjahr) sind neben dem ausstehenden Beleg für einen Nutzen, Bedenken hinsichtlich möglicher ART-bedingter Toxizitäten und bei ungenügender Adhärenz Risiken der viralen Resistenz-Entwicklung. Da ein Nutzen der ART hinsichtlich neurokognitiver Leistungen, Pubertätsentwicklung, ein positiver Einfluss auf das Wachstum möglich ist, wird empfohlen, bei asymptomatischen Kindern im Alter von 37 Monate bis zum Ende des 12. Lebensjahres die Therapieindikation großzügig zu stellen, wenn die Bereitschaft zur Therapie besteht und eine gute Adhärenz anzunehmen ist. Eine abwartende Haltung ist aber bei klinisch und immunologisch stabilen Kindern zu vertreten, bis diese bereit für eine ART sind.

Vor Beginn der ART werden eine Reihe von Untersuchungen empfohlen, die für die Auswahl der optimalen Kombinationstherapie essentiell sind:

- Generell **soll** vor Beginn einer ART eine genotypische Resistenztestung durchgeführt werden, um eine optimal wirksame Therapie für das Kind zu wählen.
- Es **soll** eine Testung auf HLA-B*5701 durchgeführt werden, wenn die geplante Kombinationstherapie Abacavir enthält, da Träger dieses Allels ein hohes Risiko einer Hypersensitivitätsreaktion auf Abacavir haben.



Tabelle 4.1 Indikation zur antiretroviralen Therapie

Alter	Kriterium	Empfehlung
Säuglinge	unabhängig von der Klinik und dem immunlogischen Status	sollen unverzüglich eine ART erhalten
>12 Monate - 36 Monate	unabhängig von der Klinik und dem immunlogischen Status	sollen eine ART erhalten
37 Monate - 12 Jahre	asymptomatische Kinder ohne Immundefekt	sollten eine ART erhalten
	symptomatische Kinder und/oder bei Vorliegen eines Immundefekts	sollen eine ART erhalten
alle Jugendlichen >12 Jahre	unabhängig von der Klinik und dem immunlogischen Status	sollen wie Erwachsene therapiert werden*

*Details siehe AWMF-Leitlinie „Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion“

Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie

Für die Initialtherapie **soll** eine Kombinationstherapie aus 2 NRTIs + 1 PI/r oder 2 NRTIs + 1 NNRTI oder 2 NRTIs plus 1 INI gewählt werden.

In randomisierten, kontrollierten Studien sind Kombinationstherapien aus drei Wirkstoffen gegenüber einer Kombinationstherapie mit nur 2 NRTIs überlegen [29].

Für die Initialtherapie HIV-infizierter Kinder liegen nur wenige randomisierte Studien vor, die NNRTI-basierte und PI-basierte Therapieregime vergleichen. Die in Afrika und Indien durchgeführte P1060 Studie zeigte bei Kindern, die im Alter von 2 bis 35 Monaten entweder mit einer NNRTI-basierten (Nevirapin [NVP] + 2 NRTI) oder einer PI-basierten (Lopinavir geboostert mit Ritonavir [LPV/r]) ART begonnen hatten, eine Überlegenheit bzgl. virologischem Versagen, Tod und Toxizitäten des LPV/r-basierten Regimes im Vergleich zur NVP-basierten Therapie unabhängig



von einer vorherigen peripartalen NVP-Exposition [30].

Die in Europa und Nord- und Südamerika durchgeführte „PENPACT1“ Studie, in der therapie-naive Kinder und Jugendliche <18 Jahre in zwei Arme (1 NNRTI oder 1 PI + jeweils 2 NRTI) randomisiert und bei Therapieversagen mit dem jeweils anderen Regime behandelt wurden, zeigte in Bezug auf den Therapieerfolg dagegen keinen Unterschied zwischen den Studienarmen [31]. Unter den Therapieversagern einer Therapie mit NNRTI + 2 NRTIs traten jedoch mehr NRTI-Mutationen auf als bei den Therapieversagern mit PI + 2 NRTIs.

Bei Erwachsenen sind aktuell drei INIs (Dolutegravir [DTG], Raltegravir [RAL], Elvitegravir [ELV]) für die ART bei Therapie-naiven HIV-Infizierten zugelassen. Aufgrund der hohen antiviralen Wirksamkeit, des geringen Risikos von Medikamenteninteraktionen und der guten Verträglichkeit wurde diese Substanzgruppe in den nationalen und internationalen Therapieempfehlungen für Erwachsene als Bestandteil des bevorzugten initialen Therapieregimes aufgenommen [32].

Für den Einsatz von INIs bei der Initialtherapie HIV-infizierter Kinder liegen keine vergleichenden Studien vor. Vorliegende Daten von INI-basierten Regimen sind beschränkt auf nicht-vergleichende Studien, in denen für einzelne INIs auch eine gute Verträglichkeit und Wirksamkeit, sowie ein gutes Sicherheitsprofil nachgewiesen wurde [33-36]. Im Kindesalter ist aus der Gruppe der INIs aktuell nur RAL für die Therapie von HIV-infizierten Kindern ab Geburt zugelassen, für DTG und ELV bestehen alters- und gewichtsabhängige Zulassungsbeschränkungen (siehe Tabelle 4.3).

Empfehlungen für die nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)-Kombination

Für die initiale ART bei Kindern wird eine Kombination von Abacavir (ABC) und Lamivudin (3TC) empfohlen, sofern keine primären Resistenzen vorliegen oder es sich bei den zu behandelnden Patienten um Träger von HLA-B-*5701 handelt.

Die PENTA-5-Studie [37] zeigte die Überlegenheit hinsichtlich antiretroviraler Wirksamkeit und Nebenwirkungen dieser Kombination gegenüber Zidovudin (ZDV) + 3TC.



Generell ist bei Kombinationen mit ABC (z.B. ABC + 3TC oder ABC + ZDV) trotz Ausschluss von HLA-B*5701, in einem sehr geringen Prozentsatz weiterhin eine Hypersensitivitätsreaktion möglich [18], - entsprechend sind die Eltern und ggf. die Kinder und Jugendlichen aufzuklären. Eine einmal tägliche Medikamenteneinnahme bietet einen Vorteil bezüglich der Adhärenz. Im Kindesalter zeigen die Ergebnisse der PENTA-Studien 13 und 15 die Möglichkeit der einmal täglichen Gabe - auch der Einzelwirkstoffe - ab dem Alter von 3 Monaten [38].

Tenofovir (TDF) ist als Einzelsubstanz und in Kombination mit Emtricitabin (FTC) erhältlich und ermöglicht ebenfalls eine einmal tägliche Gabe. Studien bei Erwachsenen zeigten, dass TDF und FTC in Kombination mit geboosterten PIs, NNRTIs und INIs gut wirksam und besser verträglich als ZDV/3TC ist [39, 40], auch war die Koformulierung TDF/FTC der Kombination von ABC + 3TC überlegen [41]. TDF kann zu einer proximal tubulären Dysfunktion mit Proteinurie, Glucosurie, Phosphatverlust und einer Niereninsuffizienz führen sowie zu einer Minderung der Knochendichte [42]. Für die weitere Tenofovir-Prodrug Tenofovir alafenamid hemifumarat (TAF) wird eine geringere Knochentoxizität als für TDF diskutiert, was mit unterschiedlichen Plasmakonzentrationen erklärt wird und möglicherweise bei Kindern und Jugendlichen mit einem altersbedingt starkem Knochenwachstum relevant ist [43]. Bei TAF wird hingegen über eine Zunahme der Dyslipidämie im Vergleich zu TDF berichtet [44]. Beide Wirkstoffe stehen auch als Koformulierung mit Elvitegravir/c, Bictegravir, Rilpivirin oder Darunavir/c zur Verfügung. Zu beachten sind die Zulassungsbeschränkungen bei Nierenfunktionsstörungen und im Kindesalter (siehe Tabelle 4.3).

3TC, FTC und TDF/TAF sind ebenso gegen Hepatitis-B-Virus wirksam.

Eine Therapie mit Stavudin (d4T) und Didanosin (ddI) wird aufgrund von Toxizitäten nicht mehr empfohlen.

Empfehlungen für Protease-Inhibitoren (PI)

Die Wirksamkeit geboosterter PI in Kombination mit 2 NRTIs ist in einer Reihe von Studien gezeigt worden. Dies gilt besonders für die Kombination von 2 NRTIs + Lopinavir geboostert mit Ritonavir



(LPV/r) [45]. Als „neuere“ PIs sind Atazanavir (ATV) [46, 47] für Säuglinge ab 3 Monaten und 5 kg Körpergewicht (KG) und Darunavir (DRV) [48] für Kinder ab 3 Jahren und mind. 15 kg KG jeweils geboostert mit Ritonavir (RTV) zugelassen. Eine Besonderheit stellen Kinder dar, die vertikal HIV-infiziert wurden, und bei denen die Mutter Nevirapin (NVP) in der Schwangerschaft erhalten hatte. In dem Fall ist bei einem Teil der Kinder mit Resistenzen zu rechnen und die Therapie mit einem PI (in diesem Fall LPV/r) dem NNRTI NVP überlegen [49-51].

Der schlechte Geschmack von RTV-Saft, auch in der Koformulierung mit LPV/r, stellt vor allem bei jungen Kindern ein Adhärenzproblem dar. Zu berücksichtigen sind auch mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) der PIs wie z.B. Hyperlipidämien, die möglicherweise mit erhöhten langfristigen Risiken für kardiovaskuläre Erkrankungen einhergehen können. Eine aktuelle Studie zeigte nach einem „Switch“ von LPV/r oder Nelfinavir auf ATV/r oder DRV/r ein verbessertes Lipidprofil [52].

Empfehlungen für Integrase-Inhibitoren (INI)

Raltegravir (RAL) ist bei Kindern gut untersucht worden [34, 53, 54] und bei reifen Neugeborenen ab Geburt zugelassen [55].

Dolutegravir (DTG) ist auf der Basis vorliegender Studiendaten [35, 36] für HIV-infizierte Kinder ab 6 Jahren und einem Gewicht von 15 kg zugelassen. Nachdem in der Tsepamo-Studie Neuralrohrdefekte bei Neugeborenen aufgetreten waren, deren Mütter bei Konzeption eine DTG-haltige ART eingenommen hatten [56], wird vor Anwendung in der Schwangerschaft gewarnt. Dies ist bei der Planung einer ART bei Mädchen im gebärfähigen Alter zu berücksichtigen, vor Therapiebeginn ist eine Schwangerschaft auszuschließen und unter Therapie ist auf eine konsequente Verhütung hinzuweisen.

Elvitegravir (ELV) ist nur als Fix-Dosiskombinationen erhältlich und als solche auch bei Kindern >6 Jahren und Jugendlichen geprüft worden [43, 57]. Zur Verfügung steht ELV in Kombination mit dem Booster Cobicistat und FTC und TAF oder in der Fix-Dosiskombination mit dem Booster Cobicistat und FTC + TDF. Zu beachten sind die Zulassungseinschränkungen im Kindesalter.



Empfehlungen für nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)

Nevirapin (NVP) in Kombination mit 2 NRTIs ist wegen der Verfügbarkeit der geschmacksneutralen NVP-Suspension und Dosisempfehlungen auch für Früh- und Neugeborene gut anwendbar und in Studien erfolgreich geprüft worden [58-60]. Für NVP steht auch eine Retard-Formulierung für Kinder ab 3 Jahren für die einmal tägliche Gabe zur Verfügung, was hinsichtlich der Adhärenz einen Vorteil bietet, Studiendaten zeigten eine gute Wirksamkeit und ein gutes Sicherheitsprofil [61, 62]. Mögliche Nachteile der Kombination im Vergleich zu einer PI-basierten ART wurden bereits diskutiert.

Ab dem Alter von 3 Monaten (Gewicht ab 3,5 kg) steht auch die Kombination aus 2 NRTIs und Efavirenz (EFV) zur Verfügung. Die Kombination von 2 NRTI + EFV [63-65] zeigt einen guten Therapieerfolg mit anhaltender Suppression der Viruslast.

Fix-Dosiskombinationen

Die generelle Empfehlung für eine ART mit „Single-Tablet-Regimen“ als bevorzugtes Regime bei Jugendlichen ist kontrovers in der Leitliniengruppe diskutiert worden. Fix-Dosiskombinationen mit einer einmal täglichen Medikamenteneinnahme bieten für HIV-Infizierte den Vorteil, durch eine Vereinfachung des Therapieregimes und Reduktion der „Pillenlast“ eine Verbesserung der Adhärenz zu ermöglichen. Bedenken bestehen wie bei anderen Therapien auch hinsichtlich der Gefahr multipler Resistenzentwicklungen, wenn in der kritischen Phase der Pubertät ein sehr potentes „Single-Tablet-Regimen“ unregelmäßig eingenommen wird. Daten dazu fehlen derzeit noch.

Prinzipiell kommen ab dem Alter von 12 Jahren folgende Fix-Dosis Kombinationen in Betracht:

- ELV/Cobicistat /FTC/TAF (ab 12 Jahren und mindestens 35 kg), für Kinder ab 6 Jahren und mindestens 25 kg, wenn andere Behandlungsregime aufgrund von Toxizitäten ungeeignet sind
- DTG/ABC/3TC (ab 12 Jahren und mindestens 40 kg)
- DRV/Cobicistat/FTC/TAF (ab 12 Jahren und mindestens 40 kg)
- FTC/TAF/Rilpivirin (RPV) (ab 12 Jahren und mindestens 35 kg, Viruslast <100.000 Kopien/ml)



Tabelle 4.2 Empfohlene Therapieregime für die Initialtherapie nach Altersklassen

	Alter	<4 Wochen	≥4 Wochen - <1 Jahr	≥1 - <3 Jahre	≥3 - <6 Jahre	≥6 - <12 Jahre	≥12 Jahre
Bevorzugtes Regime	NRTIs/ NtRTIs	ZDV + 3TC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC	ABC ^b + 3TC ABC ^b + FTC TAF ^d + FTC
	3. Substanz	NVP LPV/r ^a RAL	NVP LPV/r RAL	NVP LPV/r RAL	ATV/r DRV/r RAL	ATV/r DRV/r DTG	ATV/r DRV/r DTG ^e EVG/COBI
Alternatives Regime	NRTIs	-	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	ZDV + 3TC ZDV + FTC TDF + FTC	TDF + FTC
	3. Substanz		-		EFV LPV/r NVP	EFV LPV/r NVP RAL	EFV RAL RPV ^c

^a ab 42 SSW Gestationsalter bzw. ≥14 Lebenstage (reife Neugeborene); ^b wenn HLAB5701-Screening negativ; ^c RPV nicht bei einer initialen HIV-RNA >100.000 Kopien/ml; ^d TAF + FTC in Kombination zugelassen bei Kindern ≥12 Jahren und ≥35 kg; ^e bei Jugendlichen im gebärfähigen Ausschluss einer Schwangerschaft vor Therapiebeginn, unter Therapie Anwendung von zuverlässigen Verhütungsmethoden.
Abkürzungen: Abacavir: ABC; 3TC: Lamivudin; ATV/r: Atazanavir/Ritonavir; DRV/r: COBI: Cobicistat; Darunavir/Ritonavir; DTG: Dolutegravir; EFV: Efavirenz; EVG: Elvitegravir; FTC: Emtricitabin; LPV/r: Lopinavir/Ritonavir; NRTI: Nukleosidischer Reverse-Transkriptase-Inhibitor; NVP: Nevirapin; RAL: Raltegravir; RPV: Rilpivirin; TAF: Tenofovir alafenamid; TDF: Tenofovir disoproxil fumarat; ZDV: Zidovudin.

Bevorzugte ART-Regime nach Altersgruppen

HIV-infizierte Neugeborene

Einen Vorteil hinsichtlich der Reduktion der HIV-assoziierten Krankheitsprogression und Letalität HIV-infizierter Säuglinge bei frühzeitigem ART-Beginn im Median von 7,4 Wochen konnte in der CHER-Studie [23] gezeigt werden. In der Studie bestanden aber bei einigen HIV-infizierten Säuglingen zum Zeitpunkt des ART-Beginns mit 12 Wochen bereits HIV-assoziierte Symptome [66]. Zusätzlich bietet ein sehr früher ART-Beginn die Möglichkeit, das HIV-Reservoir zu reduzieren [16, 67], was einen relevanten Einfluss auf den langfristigen Verlauf der HIV-Infektion perinatal infizierter Kinder haben kann.



Für die ART von Früh- und Neugeborenen steht nur eine begrenzte Anzahl von Medikamenten in geeigneter Formulierung und mit etablierten Dosisempfehlungen zur Verfügung [68].

- Von Geburt an bei Früh- und Neugeborenen: ZDV, 3TC, NVP
- Von Geburt an bei reifen Neugeborenen: FTC, RAL
- Bei reifen Neugeborenen ab 14 Lebenstagen: LPV/r

RAL ist auf der Grundlage der Daten der „IMPAACT P1110“ Studie [55] für reife Neugeborene ab 1. Lebenstag mit einem Gewicht von mindestens 2 kg zugelassen. Es liegen keine Daten für Frühgeborene vor. Zu bedenken ist hier ein potentiell Risiko einer Hyperbilirubinämie, da RAL einerseits mit der Proteinbindung von Bilirubin und mit dem Metabolismus mittels Glukoronidierung konkurriert [69].

LPV/r wird erst bei reifen Neugeborenen ab dem Alter von 14 Tagen, bzw. ab einem korrigierten Alter von 42 SSW empfohlen. Die Einschränkung der Anwendung erfolgt aufgrund von Berichten lebensbedrohlicher Fälle von Kardiotoxizität (kompletter AV-Block, Bradykardie und Kardiomyopathie), Laktatazidose, akutem Nierenversagen, ZNS-Depression und letalen Atemstörungen [70]. Beobachtet wurden auch vorübergehende Nebennierenfunktionsstörungen bei HIV-exponierten Neugeborenen mit perinataler LPV/r Exposition [71].

Daten zu NVP liegen mehrheitlich für die Anwendung als HIV-Postexpositionsprophylaxe vor, dies auch bei HIV-exponierten Früh- und Neugeborenen [72]. In der „Early Infant Treatment Study“ (BHP 074) wurden auch bei HIV-infizierten Neugeborenen unter einer ART mit NVP mit einer Dosis von 6 mg/kg/ED 2 x täglich im Median therapeutische NVP-Talspiegel (>3 µg/ml) erreicht, die vergleichbar mit angestrebten Erwachsenenspiegeln waren [73].



Säuglinge >4 Wochen bis 12 Monaten

Im Vergleich zu anderen Wirkstoffkombinationen ist NVP häufiger mit einem Therapieversagen assoziiert, vor allem bei vorheriger peripartaler NVP-Exposition [30, 51]. NVP wird in den US-Guidelines in dem Alter nicht mehr empfohlen. Aufgrund des neutralen Geschmacks wird die NVP orale Lösung aber in der Regel gut von Kindern akzeptiert und wirkt sich damit günstig auf die Adhärenz aus. Das Risiko unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAWs) ist für NVP in dieser Altersgruppe gering.

Kinder >1 Jahr bis <3 Jahre

Es gelten die gleichen Empfehlungen wie bei Säuglingen >4 Wochen bis zu 12 Monaten.

Kinder >3 bis 6 Jahre

Hinzunahme von TDF + FTC als alternatives Regime. Eine Zulassung für TDF besteht ab dem Alter von 2 Jahren. Unter einer TDF-Therapie ist die Nierenfunktion regelmäßig zu überwachen.

Kinder 6 bis 12 Jahre

Der bevorzugte INI ist DTG (höhere Resistenzbarriere, einmal tägliche Gabe). Zusätzlich ist ab 6 Jahre und mindestens 25 kg die Fix-Dosiskombination von Elvitegravir, Cobicistat (COBI), FTC und TAF zugelassen.

Jugendliche >12 Jahre

Als bevorzugtes NRTI-Regime wird TAF + FTC empfohlen (Angleichung zur Behandlung HIV-infizierter Erwachsener). Zu erwägen ist bei Jugendlichen ein „Single-Tablet-Regimen“ als bevorzugtes Regime (s.o.).



Tabelle 4.3 Antiretroviralen Medikamente für die Therapie im Kindes- und Jugendalter

Medikament	Dosierung/Tag	Altersbegrenzung der Zulassung	Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Einnahme / Kommentar
Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI)				
Zidovudin (ZDV) Suspension: 10 mg/ml Kapseln: 100 + 250 mg Tabletten: 300 mg i.v. Ampullen: 10mg/ml	<u>Suspension:</u> 4 - <9 kg: 2 x 12 mg/kg 9 - <30 kg: 2 x 9 mg/kg <u>Kapseln:</u> 8 - <14 kg: 2 x 100 mg ≥14 - 21 kg: 100 mg – 0 - 200 mg >21 - 30 kg: 2 x 400 mg >30 kg: 2 x 500 - 600 mg (max.: 2 x 600 mg) Alternativ 2 x 360-480 mg/m ² KOF	Keine	Hämatotoxizität (Neutropenie und Anämie), Kopfschmerzen selten: Myopathie, Myositis, Hepatotoxizität, Laktatazidose	<ul style="list-style-type: none"> - unabhängig vom Essen - große Erfahrung in der Pädiatrie, auch bei Früh- und Neugeborenen - liquorgängig - i.v.-Präparation vorhanden - Dosisempfehlungen für Frühgeborene und zur Prophylaxe der Mutter-Kind-Transmission
Lamivudin (3TC) Suspension: 10 mg/ml Tabletten: 150 mg u. 300 mg Tablette mit Bruchrille: 150 mg	<u>Suspension:</u> Alter <4 Wochen: 2 x 2 mg/kg ≥4 Wochen - <3 Monate: 2 x 4 mg/kg ≥3 Monate: 2 x 5 mg/kg oder 1 x 10 mg/kg ≥25 kg: 2 x 150 mg oder 1 x 300 mg (max. Tagesdosis) <u>Tabletten</u> (in 1 oder 2 ED): 14 - <20 kg: 150 mg/Tag ≥20 - <25 kg: 225 mg/Tag ≥25 kg: 300 mg/Tag	3 Monate	Kopfschmerz, Diarrhoe, Bauchschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, Hautausschlag, selten: Neutropenie, periphere Neuropathie, Pankreatitis	<ul style="list-style-type: none"> - unabhängig von Essen - Suspension bei Raumtemperatur aufbewahren - nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz - Wirksamkeit gegen Hepatitis-B-Virus - nicht mit FTC kombinieren
Emtricitabin (FTC) Suspension: 10 mg/ml Kapseln: 200 mg	3 Monate – <18 Jahre: 1 x 6 mg/kg (Suspension) (max.: 240 mg) ≥33 kg: 1 x 200 mg (Kapseln)	4 Monate	Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Hautausschlag, Hyperpigmentationen, Hepatitis-B-Exazerbation nach Absetzen möglich!	<ul style="list-style-type: none"> - unabhängig vom Essen - wenig Erfahrung in der Pädiatrie - nur 1 Mutation bis zur kompletten Resistenz - Wirksamkeit gegen Hepatitis-B-Virus - nicht mit 3TC kombinieren
Abacavir (ABC) Suspension: 20 mg/ml Tabletten: 300 mg (mit Bruchrille)	≥3 Monate: 2 x 8 mg/kg >3 Monate: 1 x 16 mg/kg oder max. Tagesdosis: 600 mg (in 1 oder 2 ED)	3 Monate	Diarrhoe, Bauchschmerz, Fieber, Übelkeit, Erbrechen, Anorexie, Hautausschlag, Kopfschmerz, Überempfindlichkeitsreaktion gewöhnlich in den ersten 6 Wochen der Therapie	<ul style="list-style-type: none"> - unabhängig vom Essen - Bestimmung von HLA-B5701 vor Therapiebeginn, bei Vorliegen des Merkmals hohes Risiko der Hypersensitivitätsreaktion - schlechte Wirksamkeit von ABC+3TC+TDF



Medikament	Dosierung/Tag	Altersbegrenzung der Zulassung	Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Einnahme / Kommentar
Tenofovir disoproxil fumarat (TDF) Granulat: 33mg/g Granulat Tabletten: 123mg, 163mg, 204mg, 245mg)	1 x 6,5 mg/kg oder >35 kg: 1 x 245mg	2 Jahre	häufig gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Flatulenz), Hypophosphatämie, Nephrotoxizität, verminderte Knochendichte	<ul style="list-style-type: none"> - Einnahme zum Essen - Cave: bei Kombination von TDF und ddi können ddi-Serumspiegel ansteigen u. CD4-Zellen abfallen! - vermindert ATV-Spiegel, mit Booster kein Problem, - Wirksamkeit gegen Hepatitis B-Virus - Urinstatus bzgl. Proteinurie initial monatlich, dann halbjährlich
Tenofovir alafenamid fumarat (TAF) Tabletten: 10 mg, 25 mg	1 x 1 Tablette ohne Booster: 25 mg TAF mit Booster: 10 mg TAF	12 Jahre	Müdigkeit, Kopfschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Hyperlipidämie	<ul style="list-style-type: none"> - Einnahme zum Essen - Co-formuliert mit EVG/FTC/COBI, mit FTC, mit FTC/RLP und mit BIC/FTC - in Kombination nicht anzuwenden bei einer Kreatininclearance <30ml/min
NRTI-Kombinationspräparate				
Zidovudin + Lamivudin Tabletten mit Bruchrille: 300 mg ZDV + 150 mg 3TC	14–21 kg: 2 x ½ Tablette 21–30 kg: ½ – 1 Tablette > 30 kg: 2 x 1 Tablette	4 Jahre	siehe Einzelpräparate	
Abacavir + Lamivudin 300 mg 3TC + 600 mg ABC	≥25 kg: 1 x 1 Tablette	8 Jahre	siehe Einzelpräparate	
Emtricitabin + Tenofovir Tabletten: 200 mg FTC + 245 mg TDF	Erwachsenendosis: 1 x 1 Tablette	12 Jahre	siehe Einzelpräparate	
Emtricitabin + Tenofovir alafenamid Tabletten: 200 mg FTC + 10/25 mg TAF	1 x 1 Tablette ohne Booster: 25 mg TAF + 200 mg FTC mit Booster: 10 mg TAF + 200 mg FTC	12 Jahre + ≥35 kg	siehe Einzelpräparate	



Medikament	Dosierung/Tag	Altersbegrenzung der Zulassung	Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Einnahme / Kommentar
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI)				
Efavirenz (EFV) Kapseln: 50, 100 u. 200 mg Tabletten: 600 mg	<u>Kapseln/Tablette:</u> 3,5 - <5 kg: 1 x 100 mg 5 - <7,5 kg: 1 x 150 mg 7,5 - <15 kg: 1 x 200 mg 10 - <15 kg: 1 x 200 mg 15 - <20 kg: 1 x 250 mg 20 - <25 kg: 1 x 300 mg 25 - <32,5 kg: 1 x 350 mg 32,5 - <40 kg: 1 x 400 mg >40 kg: 1 x 600 mg (max.: 600 - 800 mg)	3 Monate	Somnolenz, Albträume, Verwirrung, Amnesie, Konzentrationsschwäche, Veränderungen der Persönlichkeit, Agitation, Halluzinationen, Euphorie, Hautausschlag, Transaminasenerhöhung teratogen bei Primaten, beim Menschen höchstwahrscheinlich nicht	<ul style="list-style-type: none"> - Einnahme am besten vor dem Einschlafen! - Kapselinhalt kann suspendiert werden - Nüchtereinnahme - 50 mg Kapseln können geöffnet und mit wenig Nahrung eingenommen werden - sehr lange HWZ - erniedrigt Spiegel von PI - geringe genetische Barriere
Nevirapin (NVP) Suspension: 10 mg/ml Tabletten: 200 mg Nevirapin Retard (NVP XR) Tabletten: 100 mg, 400 mg	Alter ≤14 Tage: 2 x 6 mg/kg 15 Tage – <8 Jahre: 2 Wochen 1 x 4 mg/kg dann 2 x 7 mg/kg Alter ≥8 Jahre: 2 Wochen 1 x 4 mg/kg NVP dann 2 x 4 mg/kg (max. 400 mg) oder NVP XR: 3 - <8 Jahre: 12,5 - 17,8 kg: 1 x 200 mg 17,9 - 24,9 kg: 1 x 300 mg ≥25 kg: 1 x 400 mg NVP XR: ≥8 Jahre: 17,9 - 31,2 kg: 1 x 200 mg 31,3 - 43,7 kg: 1 x 300 mg	Keine Altersbegrenzung	Hautausschlag (vor allem in den ersten 6 Wochen der Therapie), auch Steven-Johnson-Syndrom möglich, Fieber, Erbrechen, Kopfschmerz selten: Leberenzymhöhung, Hepatitis	<ul style="list-style-type: none"> - Einnahme unabhängig vom Essen - erniedrigt Spiegel von PI - geringe genetische Barriere - Kinder >14 Tage: Einschleichen über jeweils 14 Tage: 1 x 150 mg/m² KOF, dann 2 x 300 - 400 mg/m² KOF (max. 400 mg)
Etravirin (ETR) Tabletten: 100 mg	≥16 - <20 kg: 2 x 200 mg ≥20 - <25 kg: 2 x 250 mg ≥25 - <30 kg: 2 x 300 mg ≥30 kg: 2 x 400 mg ≥43,8 kg: 1 x 400 mg	6 Jahre	Übelkeit, Hautausschlag	<ul style="list-style-type: none"> - Tabletten auch in Wasser aufgelöst einnehmbar
Rilpivirin (RLP) Tabletten: 25 mg	Erwachsenendosis: 1 x 1 Tablette	>12 Jahre	Übelkeit, abnorme Träume, Schlafstörungen, Cholesterin- und Triglyzeriderhöhung, Hautausschlag	<ul style="list-style-type: none"> - Einnahme mit Essen - Ko-Formulierung: 200 mg FTC + 25 mg RLP + 25 mg TAF - Nicht bei initialer HIV-RNA >100.000 Kopien/ml



Medikament	Dosierung/Tag	Altersbegrenzung der Zulassung	Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Einnahme / Kommentar
NNRTI-NRTI-Kombinationspräparate				
Efavirenz + Emtricitabin + Tenofovir Tabletten: 600 mg EFV + 200 mg FTC + 245 mg TDF	Erwachsenendosis: 1 × 1 Tablette	18 Jahre	siehe Einzelpräparate	- Einnahme mit Essen
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofovir Tabletten zu 25 mg RLP + 200 mg FTC + 300 mg TDF	Erwachsenendosis: 1 × 1 Tablette	18 Jahre	siehe Einzelpräparate	- Einnahme mit Essen
Rilpivirin + Emtricitabin + Tenofovir Alafenamid Tabletten zu 25 mg RLP + 200 mg FTC + 25 mg TAF	Erwachsenendosis: 1 × 1 Tablette	12 Jahre und einem Körpergewicht von 35 kg	siehe Einzelpräparate	- Einnahme mit Essen
Protease-Inhibitoren (PI) und Booster-Medikamente				
Ritonavir (RTV) Pulver zur Herstellung einer Suspension: 100 mg/ Beutel Tabletten: 100 mg	Einsatz nur als Booster (erhöht Spiegel anderer PI) Dosis siehe Fachinformationen der einzelnen PI	2 Jahre	als Booster weniger Nebenwirkungen sonst: Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerz, Diarrhoe, periorale Parästhesie, Geschmacksstörungen selten: Blutungen bei Hämophilie, Pankreatitis, gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel	- Einnahme mit Essen - erhöht Absorption - vermindert GI-Nebenwirkungen - wegen des schlechten Geschmacks z.B. mit Erdnussbutter oder Schokoladenmilch einnehmen
Cobicistat (COBI)	Einsatz nur als Booster in diversen Kombinationen (erhöht Spiegel anderer PI und INI)	18 Jahre	Hyperbilirubinämie, Übelkeit, Hyperglykämie vermehrter Appetit, Schlaflosigkeit, lebhaft Träume, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Benommenheit, Geschmacksstörung, Erbrechen, Verdauungsstörungen, Bauchschmerzen, Völlegefühl, Blähungen, Mundtrockenheit	- In Kombination mit z.B. DRV, ATV, EVG, TAF



Medikament	Dosierung/Tag	Altersbegrenzung der Zulassung	Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Einnahme / Kommentar
Lopinavir/ Ritonavir (LPV/r) Suspension: 80 mg/ml LPV + 20 mg/ml RTV Tabletten: 200 mg LPV + 50 mg RTV und 100 mg LPV + 25 mg RTV	<u>2 Wochen - 6 Monate:</u> <u>Suspension:</u> basierend auf dem KG: 2 x 16/4 mg/kg (entsprechend 0,2 ml/kg) <i>oder</i> basierend auf der KOF: 2 x 300/75mg/m ² (entsprechend 2 x 3,75 ml/m ²) <u>>6 Monate - <18 Jahre:</u> basierend auf dem KG: 7 - <15 kg: 2 x 12/3 mg/kg ≥15 - 40 kg: 2 x 10/2,5 mg/kg ≥40 kg: 2 x 400/100 mg <i>oder</i> basierend auf der KOF: 2 x 230/57,5 mg/m ² KOF LPV/r (siehe auch Dosierungstabellen der Fachinformation) <u>Tabletten:</u> 15 – 25 kg <i>oder</i> ≥0,5 – <0,9 m ² KOF: 2 x 200/50 mg >25 – 35 kg <i>oder</i> ≥0,9 – <1,4 m ² KOF: 2 x 300/75 mg >35 kg <i>oder</i> ≥1,4 m ² KOF: 2 x 400/100 mg in Kombination mit EFV/NVP höhere Dosierung (ca. 30%) notwendig	2 Wochen	Hautausschlag, Durchfall, Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Hyperlipidämie selten: gestörter Lipid- und Kohlenhydratstoffwechsel, Leberenzymerrhöhung QT-Verlängerung Kardio- toxizität bei Frühgeborenen	<ul style="list-style-type: none"> - Suspension: Gabe mit dem Essen - Fett erhöht Absorption - 42% Alkohol - schlechter Geschmack - Tabletten: Gabe unabhängig vom Essen
Atazanavir (ATV) Kapseln: 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg Pulver: 50 mg/Beutel	5 - <15 kg: 200 mg (Pulver) + 1 x 80 mg RTV 15-25 kg: 1 x 250 mg (Pulver) + 80 mg RTV bzw. 20 - <39 kg: 1 x 200 mg (Kapseln) + 100 mg RTV ≥39 kg: Erwachsenenendosis: 1 x 300 mg + 100 mg RTV	3 Monate	Erhöhung indirektes Bilirubin, Ikterus, Kopfschmerz, Fieber, Arthralgien, Depression, Schlaflosigkeit, Schwindel, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Parästhesien, Nierensteine	<ul style="list-style-type: none"> - bessere Absorption mit Essen - nur mit Booster (RTV oder COBI) - Zulassung von COBI nur für Erwachsene
Fosamprenavir (FPV) Tabletten: 700 mg Suspension: 50 mg/ml	>39 kg: 2 x 700 mg	6 Jahre		<ul style="list-style-type: none"> - Zusammen mit RTV 2 x 100 mg



Medikament	Dosierung/Tag	Altersbegrenzung der Zulassung	Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Einnahme / Kommentar
Tipranavir (TPV) Saft: 100 mg/ml Kapseln: 250 mg	2 x 750 mg/m ² KOF + 300 mg/m ² KOF RTV oder 2 x 28 mg/kg TPV + 12 mg/kg RTV Erwachsenendosis: 2 x 1000 mg TPV + 400 mg RTV	2 Jahre	Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Erbrechen, Hautausschlag, erhöhte Transaminasen, Hyperlipidämien	<ul style="list-style-type: none"> - Einnahme unabhängig vom Essen - Für mehrfach vorbehandelte Patienten mit mehreren PI-Resistenzen - enthält 116U/ml Vitamin E - Einnahme zusammen mit RTV (erhöhte RTV-Dosis)
Darunavir (DRV) Tabletten: 75 mg, 150 mg, 300 mg, 400 mg u. 600 mg Suspension: 100 mg/ml	<p>ART-naive pädiatrische Patienten (3 - 17 Jahre und ≥15 kg):</p> <p>≥15 - <30 kg: 1 x 600 mg DRV/100 mg RTV</p> <p>≥30 - <40 kg: 1 x 675 mg DRV/100 mg RTV</p> <p>≥40 kg: 1 x 800 mg DRV/100 mg RTV</p> <p>ART-vorbehandelte pädiatrische Patienten (3 - 17 Jahre und ≥15 kg):</p> <p>2 x tägliche Einnahme</p> <p>≥15 - <30 kg: 2 x 375 mg DRV/50 mg RTV</p> <p>≥30 - <40 kg: 2 x 450 mg DRV/60 mg RTV</p> <p>≥40 kg: 2 x 600 mg DRV/100 mg RTV</p>	3 Jahre	Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen Bauchschmerzen, Müdigkeit	<ul style="list-style-type: none"> - Einnahme mit dem Essen - Achtung bei Sulfonamid-Allergie (DRV enthält Sulfonamid) - Nur mit Booster (RTV bzw. COBI) - Nicht bei Kindern <10 kg
PI-NRTI-Kombinationspräparate				
Darunavir + Cobicistat + Emtricitabin + Tenofovir Alafenamid Tablette: 800 mg DRV + 150 mg COBI + 200 mg FTC + 10 mg TAF	≥40 kg 1 x 1 Tablette	12 Jahre		



Medikament	Dosierung/Tag	Altersbegrenzung der Zulassung	Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Einnahme / Kommentar
Entry- und Fusions-Inhibitoren				
Enfuvirtid (T-20) 108 mg lyophilisiertes Pulver + 1,1ml steriles Wasser = 90 mg/ml	Kinder: 2 x 4 mg/kg s.c. (max.: 2 x 180 mg s.c.) Erwachsenendosis: 2 x 180 mg s.c.	6 Jahre	lokale Reaktionen an Injektionsstellen (98%) mit Schmerz, Induration, Erythem, Juckreiz sehr selten: Hypersensitivitätsreaktion	- unabhängig vom Essen - Schulung für korrekte Zubereitung und Anwendung nötig - gelöstes Lyophilisat 24h im Kühlschrank haltbar
Maraviroc (MVC) Tabletten: 25 mg, 75 mg, 150 mg, 300 mg Lösung 20 mg/ml	10 kg - <20 kg: 2 x 50 mg 20 kg - <30 kg: 2 x 75 mg 30 kg - <40 kg 2 x 100 mg mit CYP3A4-Inhibitor: 2 x 300 mg ohne CYP3A4-Inhibitor: 2 x 600 mg mit CYP3A4-Inducer: 2 x 1200 mg	2 Jahre	Husten, Fieber, Infektionen oberer Respirationstrakt, Hautausschlag, Bauchschmerzen, muskuloskeletale Symptome, Müdigkeit	- <20 kg nur mit PI kombinieren - Bei Kombination mit NRTI, NVP oder RAL ab 30 kg: 2 x 300 mg/Tag - nur bei CCR5- Tropismus - nicht bei CXCR4-Tropismus
Integrase-Inhibitoren (INI)				
Raltegravir (RAL) Tabletten: 400 mg, 600 mg Kautabletten: 25 mg, 100 mg Granulat zur Herstellung einer Suspension: Beutel mit 100 mg	<u>Suspension:</u> ≤ 4 Wochen siehe Fachinformation) > 4 Wochen: 3 - <4 kg: 2 x 20 mg 4 - <6 kg: 2 x 30 mg 6 - <8 kg: 2 x 40 mg 8 - <11 kg: 2 x 60 mg 11 - <14 kg: 2 x 80 mg 14 - <20 kg: 2 x 100 mg <u>Kautabletten:</u> 11 - <14 kg: 2 x 75 mg 14 - <20 kg: 2 x 100 mg 20 - <28 kg: 2 x 150 mg 28 - <40 kg: 2 x 200 mg ≥40 kg: 2 x 300 mg <u>Tablette:</u> ≥25 kg: 2 x 400 mg ≥40 kg: 1 x 1200 mg*	Keine Altersbegrenzung	Übelkeit, Kopfschmerz, Müdigkeit, Diarrhoe, Juckreiz	- Einnahme unabhängig vom Essen - Bei Einnahme der Mutter von RAL 2 - 24 Stunden vor Entbindung, sollte das Neugeborene die erste Dosis 24 - 48 Stunden nach der Geburt erhalten *1 x 1200 mg (zwei 600-mg-Tabletten) für therapienaive Patienten oder Patienten, deren Viruslast durch ein Regime mit RAL 2 x 400 mg bereits supprimiert ist
Dolutegravir (DTG) Tabletten: 10 mg, 25 mg, 50 mg	15 - <20 kg: 1 x 20 mg >20 - <30 kg: 1 x 25 mg >30 - <40 kg: 1 x 35 mg ≥40 kg: 1 x 50 mg	6 Jahre	Kopfschmerzen, Übelkeit, Diarrhoe, Schlafstörung, anomale Träume, Depression	- Als Kombinationspräparat mit ABC + 3TC (≥40 kg, >12 Jahre), sonst 50 mg/Tag + 2 andere Partner, v.a. Neuralrohrdefekte bei Therapie in der Frühschwangerschaft



Medikament	Dosierung/Tag	Altersbegrenzung der Zulassung	Relevante unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Einnahme / Kommentar
INI-NRTI-Kombinationspräparate				
Dolutegravir + Abacavir + Lamivudin Tablette: 50 mg DTG + 600 mg ABC + 300 mg 3TC	1 x 1 Tablette	12 Jahre und ≥ 40 kg		- siehe Einzelsubstanzen
Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabin + Tenofovir (TDF) Tablette: 150 mg EVG + 150 mg COBI + 200 mg FTC + 145 mg TDF	>35 kg 1 x 1 Tablette	12 Jahre und ≥ 35 kg	Übelkeit, Diarrhoe, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Hautausschlag, abnorme Träume	- Keine Koadministration mit Antacidum, Multivitamin oder Eisen
Elvitegravir + Cobicistat + Emtricitabin + Tenofovir (TAF) Tablette: 150 mg EVG + 150 mg COBI + 200 mg FTC + 10 mg TAF	>25 kg 1 x 1 Tablette	6 Jahre und ≥ 35 kg		
Bictegravir + Emtricitabin + Tenofovir (TAF) Tablette: 50 mg BIC + 200 mg FTC + 25 mg TAF	Erwachsene 1 x 1 Tablette	18 Jahre		- Keine Komedikation mit Antazidum, Multivitamin oder Eisen

ED: Einzeldosis; KG: Körpergewicht; KOF: Körperoberfläche



Kapitel 5 Therapie bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen

Hauptgründe für eine Therapieumstellung der ART bei vorbehandelten Kindern und Jugendlichen sind einerseits ein Therapieversagen der ursprünglichen ART („First-“ zu „Second-line“), eine Therapievereinfachung oder eine Unverträglichkeit gegenüber eingesetzten Medikamenten. Nach aktuellen Studiendaten [74] erfolgte bei einem von fünf HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen in Europa und Thailand eine Therapieumstellung auf eine „Second-line“ Therapie innerhalb von 5 Jahren, bei zwei Drittel dieser Patienten war der Grund ein Therapieversagen, wobei es eine Assoziation mit höherem Alter, fortgeschrittenem Immundefekt und hoher Viruslast zum Zeitpunkt des ART-Beginns sowie NVP-enthaltenden Kombinationen gab. In der Studie wurden Umstellungen aufgrund dokumentierter Gründe, Therapievereinfachung, der Notwendigkeit einer Tuberkulose-Therapie und Änderungen im Falle einer Schwangerschaft nicht eingeschlossen. Aufgrund der im Kindesalter nur begrenzt vorliegenden verfügbaren Medikamente und einer in der Regel im frühen Lebensalter einsetzenden, langfristige Therapie ist eine sorgfältige Dokumentation von Medikamentenänderungen essentiell. Ein Medikamentenwechsel **soll** immer eindeutig und dokumentiert begründet sein.

Ein virologisches Therapieversagen ist folgendermaßen definiert: ein wiederholt gemessener Wiederanstieg der Plasma HIV-RNA oder Nichterreichen der Nachweisgrenze von <50 Kopien/ml nach 6 Monaten. Bei Säuglingen und Kleinkindern **kann** das Erreichen der kompletten viralen Suppression <50 Kopien/ml auch länger dauern.

Bei einem Therapieversagen **soll** die ART nach Überprüfung der Adhärenz und suffizienter Plasmaspiegel der Medikamente umgestellt werden.

Vor Umstellung einer laufenden Therapie **soll** eine genotypische Resistenztestung aller für die Therapieentscheidung relevanten viralen Genomabschnitte erfolgen.

Die Resistenztestung **soll** unter einer laufenden Therapie erfolgen, da es sonst zu einer Verdrängung der resistenten Viren durch den Wildtyp kommen kann.

Bei einer Umstellung der Therapie **sollen** Patienten, die zuvor 2 NRTIs und einen NNRTI erhalten



haben auf 2 neue (nicht resistente) NRTIs und eine neue Substanzklasse (geboosterten PI oder INI) umgestellt werden. Erhielt der Patient 2 NRTIs und einen PI **soll** unter Berücksichtigung des Ergebnisses der Resistenztestung auf 2 neue NRTIs plus einen INI, NNRTI oder einen anderen nicht-resistenten geboosterten PI umgestellt werden.

Bei Vorliegen einer M184V-Mutation (3TC-/FTC-Resistenz) und Fehlen von Alternativen ist es vertretbar, im Rahmen der Therapieoptimierung eine ART unter Einschluss von 3TC/FTC beizubehalten.

Gelingt es trotz mehrerer Therapieumstellungen nicht, die Viruslast unter die Nachweisgrenze von 50 Kopien/ml zu senken, ist es nach Expertenmeinung vertretbar, bei stabiler CD4-Zellzahl diese Kombination beizubehalten, sofern keine erfolgversprechenden Optionen zu dem Zeitpunkt zur Verfügung stehen.

Kapitel 6 Verlaufskontrollen bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen

Die Verlaufskontrollen haben zum Ziel:

- HIV-spezifische Erkrankungen und Störungen der Entwicklung frühzeitig zu erkennen (s. Kapitel 3)
- bei bisher unbehandelten Patienten die Indikation zum Beginn einer ART rechtzeitig zu stellen (s. Kapitel 4)
- bei behandelten Kindern und Jugendlichen den Therapieerfolg sowie UAWs zu erfassen und zu behandeln (Kapitel 6 und 7)
- Dosierungen der antiretroviralen Medikamente bei behandelten Kindern an das aktuelle Körpergewicht anzupassen
- die Therapieadhärenz zu überprüfen und zu sichern
- besondere Vorsorgemaßnahmen und Impfungen zu empfehlen und deren Durchführung zu sichern und zu dokumentieren



- den Patienten ein altersgemäßes Verständnis ihrer Erkrankung und der Notwendigkeit der Behandlung zu vermitteln
- den Patienten und deren Familie im Umgang mit der HIV-Infektion, inklusive der schrittweisen Aufklärung der Patienten sowie bei der Aufklärung über die möglichen Übertragungswege und Präventionsstrategien, zu unterstützen
- die Patienten auf ein selbstständiges und eigenverantwortliches Leben vorzubereiten

Die HIV-Infektion im Kindesalter stellt eine seltene und komplexe Erkrankung dar. Diagnostik und Therapie unterscheiden sich wesentlich von anderen seltenen Erkrankungen des Kindes- und Jugendalters. Daher wird empfohlen, eine Betreuung HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher in Zusammenarbeit mit einem in der HIV-Therapie von Kindern erfahrenen Zentrum durchzuführen.

Empfohlene Untersuchungsintervalle:

HIV-infizierte Kinder und Jugendliche **sollen** mindestens vierteljährlich klinisch, virologisch und immunologisch in einem spezialisierten pädiatrischen Zentrum oder ggf. in Abstimmung mit diesem untersucht, beraten und behandelt werden.

Bei Kindern ab 5 Jahren mit einer Viruslast unter der Nachweisgrenze seit ≥ 2 Jahren und guter Adhärenz **kann** eine Untersuchung halbjährlich erfolgen.

Vor allem in Phasen des stärkeren Wachstums benötigen HIV-infizierte Kinder regelmäßige gewichtsadaptierte Dosisanpassungen der antiretroviralen Medikamente zur Vermeidung von Unterdosierungen und einem möglichen konsekutiven Therapieversagen infolge subtherapeutischer Wirkstoffspiegel. Die Dosierungen der antiretroviralen Medikamente **sollen** bei jeder Vorstellung auf das aktuelle Körpergewicht bzw. die Körperoberfläche angepasst werden.

Untersuchungsintervalle

Die folgenden Empfehlungen gelten, neben der ausführlichen klinischen Untersuchung für beschwerdefreie HIV-infizierte Kinder in stabilem Allgemeinzustand ohne Hinweis auf andere akute oder chronische Infektionen (CDC Stadium A-C) oder andere Komplikationen.

Tabelle 6.1 Intervalle für Untersuchungen bei stabilen Patienten mit einer HIV-Infektion ohne ART (Angabe in Monaten)

	Viruslast	CD4 ⁺	Diff.-BB	Klinische Chemie*	IgG, IgA, IgM	Länge, Gewicht, RR
Keine ART	3	3	3	3	6 - 12	3

*Klinische Chemie: AST, ALT, Gamma-GT, Alkalische Phosphatase, Kreatinin, LDH, Lipase, CRP

Tabelle 6.2 Intervalle für Untersuchungen bei klinisch stabilen Patienten mit einer HIV-Infektion unter ART (Angabe in Monaten)

Unter ART	Viruslast	CD4 ⁺	Diff.-BB	Klinische Chemie 1	Klinische Chemie 2, IgG, IgA, IgM	Länge, Gewicht, RR
VL <NWG für <24 Monate	3	3	3	3	12	3
VL <NWG für >24 Monate Alter <5 Jahre	3	3-6	3	3	12	3
VL <NWG für >24 Monate, Alter >5 Jahre	3 - 6	6 - 12	3 - 6	3 - 6	12	3 - 6
VL >NWG, neu aufgetreten	1					
Therapieänderung	1		1	1		
VL bisher nicht <NWG	3	3	3	3	6 - 12	3

VL: Viruslast; NWG: Nachweisgrenze; BB: Blutbild; RR: Blutdruckmessung
 Klinische Chemie 1: AST, ALT, Gamma-GT, Bilirubin, AP, Kreatinin, LDH, CK, Glucose
 Klinische Chemie 2: Nüchtern Triglyzeride und Cholesterin, Urin-Protein



Weitere Verlaufskontrollen:

Impfantikörper alle 2 Jahre: Masern-, Mumps-Röteln- und Varizellen-IgG

Ergänzungen der klinisch-chemischen Parameter (Klinische Chemie 1) bei einzelnen Medikamenten

- Lopinavir/r Lipase
- Tenofovir Calcium, Phosphat sowie Urin-Stix +/- Status
- NNRTI Wirkstoffspiegel (bis stabile Spiegel erreicht, oder bei Komedikation mit Cytochrom P450 beeinflussenden Substanzen wie z.B. einzelne Tuberkulosemedikamente, Antimykotika, hormonelle Antikonzeptiva)
- Tuberkulose (IGRA), jährlich (Angehörige von Risikogruppen) oder nach Reise in Hochprävalenzgebiet. Voraussetzung: IGRA bisher negativ.

Nicht empfohlen werden (ohne individuelle Indikation):

- weitere Lymphozyten-Subpopulationen

Medikamentenspiegelbestimmungen („Therapeutic Drug Monitoring“)

Die Indikationsstellung für ein Therapeutic Drug Monitoring (TDM) ergibt sich aus den klinisch-pharmakologischen Eigenschaften der Substanzklassen: NRTIs wirken erst nach intrazellulärer Phosphorylierung und es besteht keine klare Beziehung zwischen Wirkung und Konzentration der Plasmaspiegel, sodass ein TDM dieser Substanzen in Plasma oder Serum nicht sinnvoll ist. Sinnvoll sind dagegen Spiegelbestimmungen von NNRTIs und PIs. Der Nutzen eines TDM von INIs kann gegenwärtig nicht abschließend beurteilt werden. Für die Beurteilung der Wirksamkeit ist der Talspiegel der beste Parameter, zur Einschätzung von Toxizitäten ist der Gesamtverlauf der Medikamentenspiegel zu betrachten. Bei Auftreten von UAWs und erhöhten Wirkspiegeln ist eine Dosisreduktion zu überlegen, allerdings sind bei Entscheidungen über eine Dosismodifikation immer die Klinik, Anamnese und Resistenzsituation des Patienten zu berücksichtigen. TDM ermöglicht auch eine bessere Einschätzung der Therapieadhärenz.



Kapitel 7 Management von unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs)

UAWs im Zusammenhang mit antiretroviralen Medikamenten können:

- **akut:** bald nach Medikamenteneinnahme
z.B.: Exanthem, Übelkeit, Erbrechen etc.
- **subakut:** nach 1 bis 2 Tagen nach Einnahme
z.B.: Bauchschmerzen, Schwindel etc.
- **spät:** nach Monaten:
z.B.: psych. Auffälligkeiten, Fatigue, Neuropathie etc.
- **sehr spät** nach jahrelanger Einnahme:
z.B.: Nephrotoxizität, Osteoporose, Lipodystrophie, Diabetes etc. auftreten.

UAWs können variieren von

- **milden** - (z.B. Flush, Juckreiz, Übelkeit etc.)
- **moderaten** - (z.B. leichte Bilirubinerhöhung, hämatologische Veränderungen wie Anämie, Neutropenie)
- **einschränkenden** - (z.B. Schlafstörungen, Ikterus, Hyperemesis, Fatigue)
- bis **lebensbedrohlichen Symptomen** (z.B. Hypersensitivitätssyndrom, Immunrekonstitutions-Inflammatorisches Syndrom [IRIS], Laktatazidose).

Die Kenntnis von Komorbiditäten gestattet es, bei der Auswahl der eingesetzten antiretroviralen Medikamente diese zu berücksichtigen, z.B. Medikamente zu vermeiden, die von ihrem Nebenwirkungsprofil vorliegende Komorbiditäten verstärken bzw. ungünstig beeinflussen können. Im Einzelfall ist immer der Nutzen gegenüber möglichen Risiken abzuwägen. Anamnestisch ist auch die Erfassung früherer UAWs relevant, vor allem wenn diese im Rahmen einer ART aufgetreten sind und evtl. daraus resultierend Medikamentenumstellungen erfolgten.



Bei Komedikationen ist es erforderlich, vor Beginn einer ART oder Therapieumstellung, mögliche Medikamenteninteraktionen zu überprüfen (Fachinformationen und/oder über die Website: <https://www.hiv-druginteractions.org/checker>). Komedikationen können einerseits bei gleichem Nebenwirkungsspektrum wie die ART Toxizitäten z.B. hämatologische Nebenwirkungen bei Therapie mit ZDV und Hydroxycarbamid bei Sichelzellanämie potenzieren. Andererseits kann der gemeinsame Metabolismus z.B. über das Cytochrom P450-System zu Interaktionen führen und ggf. Toxizitäten induzieren.

Aufklärung über Toxizitäten

Vor Beginn oder Änderung einer ART sind Patienten und deren Sorgeberechtigten über die Möglichkeit des Auftretens von UAWs aufzuklären. Milde und moderate UAWs zeigen oft nach 2-6 Wochen eine spontane Besserung, entsprechend sind engmaschigere Kontrollintervalle, z.B. 2-6 Wochen nach Therapiebeginn bzw. -umstellung zur Evaluation von Unverträglichkeiten zu planen. Im weiteren Verlauf ist bei jeder klinischen Vorstellung eine Evaluation von möglichen UAWs zu empfehlen (siehe Kapitel Verlaufskontrollen).

Generelle Prinzipien zum Management von UAWs

Bei milden bis moderaten UAWs ist in der Regel eine abwartende Haltung oder eine symptomatische Therapie möglich. Treten für eine antiretrovirale Substanz typische UAWs auf, die persistieren und als Einschränkung für die Lebensqualität wahrgenommen werden, so ist ein Wechsel der Medikation zu erwägen, sofern weitere Optionen vorhanden sind [75, 76]. Bei einem Wechsel ist immer die spezielle Resistenzlage (Summation aller verfügbaren Resistenztestungen, bei vertikal übertragenen Resistenzen auch die der Mutter) und die individuelle Adhärenz bei verschiedenen Resistenzbarrieren der einzelnen Wirkstoffgruppen zu berücksichtigen. Dabei besteht die Möglichkeit, sowohl zu einem Medikament der gleichen Gruppe mit anderem Nebenwirkungsprofil z.B. innerhalb der NNRTI, als auch zu einem Medikament einer anderen Wirkgruppe (von NNRTI zu PI oder INI) zu wechseln [77-81].



Bei Abbruch oder Umstellung wegen moderater UAWs ist immer die Halbwertszeit (HWZ) des zu ersetzenden Medikaments (lange HWZ v.a. bei NNRTIs) zu bedenken. Bei lebensbedrohlichen UAWs ist das verursachende Medikament unverzüglich abzusetzen.

Wegen der Möglichkeit der Resistenzentwicklung ist bei UAWs nur in Ausnahmefällen (meiste Daten für EFV) und nur unter TDM eine Dosisreduktion möglich [82, 83] (siehe auch Kapitel 6).

Der Grund der Therapieumstellung ist nachvollziehbar zu dokumentieren, um eine Wiederholung von Toxizität oder Medikamentenintoleranz zu vermeiden.

Zur Förderung der Adhärenz ist es generell sinnvoll, eine ART möglichst optimal in den Tagesablauf von Kindern und Jugendlichen zu integrieren. Eine abendliche Einnahme vor dem Schlafengehen ist oft sinnvoll, um Spitzenspiegel und damit den Höhepunkt von UAWs in die Schlafphase zu legen. Andererseits ist es bei Medikamenten mit UAWs wie Schlafstörungen, Alpträumen etc. (z.B. EFV [84] oder DTG [85, 86] günstig, eine morgendliche Einnahme zu empfehlen.

Spezielle UAWs und ihr Management

Generell wird empfohlen, bei Medikamenten-spezifischen UAWs ein erfahrenes pädiatrisches HIV-Zentrum zu Rate zu ziehen. Tabelle 7.1 stellt eine Übersicht der häufigsten Substanz-spezifischen Toxizitäten und deren Management dar.



**Tabelle 7.1 Spezifische Toxizitäten und deren Management
(modifiziert nach Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection,2017)**

Toxizität	Medikamente	Kommentar	Management
Hautmanifestationen + Hypersensitivitätsreaktionen (HSR)			
Hautausschlag	Bei jedem Medikament möglich		<p>a) Milder bis moderater makulopapulöser Hautausschlag ohne systemische oder Mukosa-Beteiligung</p> <ul style="list-style-type: none"> - meist Besserung ohne med. Intervention unter Fortsetzung der Medikation - Bei Bedarf Antihistaminika <p>b) Schwere Hautausschlag: (z.B. (Brand-)Blasen, Ulzerationen, Hautnekrosen) und/oder Hautausschlag begleitet von systemischen Symptomen (z.B. Fieber, Arthralgien, Ödemen) und/oder Hautausschlag begleitet von Mukosa-Beteiligung (z.B. Konjunktivitis): Management von SJS = Stevens-Johnson-Syndrom, TEN = toxische epidermale Nekrolyse, EM = Erythema multiforme (s.u.)</p> <p>c) Hautausschlag in Patienten mit NVP:</p> <ul style="list-style-type: none"> - An HSR denken (Best. Transaminasen!). - Wenn Transaminasen erhöht, NVP sofort unterbrechen und kein Restart!! (siehe HSR-NVP)
	ENF		<ul style="list-style-type: none"> - Wenn tolerabel, Fortsetzung der Injektionen mit ENF - wechselnde Injektionsorte.
SJS/TEN/EM Major (SJS = Stevens-Johnson Syndrom, TEN = toxische epidermale Nekrolyse, EM = Erythema multiforme)	Viele antiretrovirale Medikamente speziell NNRTIs <u>Selten:</u> NVP (0.3%), EFV (0.1%), ETR (<0.1%) <u>Case Reports:</u> FPV, ABC, DRV, ZDV, ddi, IDV, LPV/r, ATV, RAL		<ul style="list-style-type: none"> - Sofortige Unterbrechung der ART und aller möglicher verursachenden Medikamente (z.B. TMP-SMX, etc.) - Stationäre Aufnahme mit max. Überwachung, i.v. Hydratation, Wundpflege, Fiebersenkung, Schmerzmanagement, parenterale Ernährung, ggf. antibiologische Therapie z.B. bei Superinfektion - Einsatz von Steroiden und/oder intravenösen Immunglobulinen umstritten - Kein Restart verdächtiger Medikamente - Bei SJS/TEN/EM major durch einen NNRTI: Vorsicht bei Einsatz anderer NNRTIs
DRESS = Hautausschlag (drug rash) mit Eosinophilie + syst. Symptomen	EFV, ETR, NVP, RAL, RPV, DRV	<u>Symptome:</u> - Fieber - Lymphadenopathie - Gesichtsschwellung - Hautausschlag - Periphere Eosinophilie - Atypische Lymphozyten - Organbeteiligung (vor allem Leber und/oder Niere)	<ul style="list-style-type: none"> - Sofortige Unterbrechung der ART und aller anderer möglicher verursachenden Medikamente z.B. TMP-SMX etc. - Med. Behandlung der Endorgan Erkrankungen - Kein „Restart“ verdächtiger Medikamente



Toxizität	Medikamente	Kommentar	Management
Hypersensitivitäts-Reaktionen/HSR			
Mit oder ohne Hautbeteiligung und Ausschluss SJS/TEN (SJS = Stevens-Johnson Syndrom, TEN = toxische epidermale Nekrolyse)			
	ABC Häufigkeit: 2,3 - 9%	<ul style="list-style-type: none"> - Screening auf HLA-B*5701: ABC soll bei HLA-B*5701-Positiven nicht angewandt werden - Der Befund HLA-B*5701 positiv ist deutlich sichtbar in der Patientenakte zu vermerken - Beim Therapiebeginn mit ABC bei HLA-B*5701 negativen soll der Patient und Sorgeberechtigte über Zeichen und Symptome einer HSR aufgeklärt werden, um adäquat darauf reagieren zu können. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sofortige Unterbrechung der ART und Exploration anderer Ursachen der Symptome (z.B. gleichzeitiger Virusinfekt etc.) - ggf. symptomatische Therapie - Die meisten Symptome verschwinden innerhalb 48 h nach Absetzen von ABC - Keine erneute Gabe von ABC, auch wenn der Patient HLA-B*5701-negativ ist!
	NVP Häufigkeit: 4% (2,5 - 11%)	<p><u>Bei Neustart NVP oder erneuter Beginn nach Unterbrechung >14 Tage:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 Wochen einschleichende Therapie mit 1 x tgl. Gabe, dann Eskalation mit 2 x tgl. Gabe soll Risiko einer HSR reduzieren - Patienten und deren Angehörigen sollen über Zeichen und Symptome einer HSR aufgeklärt werden, um bei Auftreten adäquat darauf reagieren zu können - Bestimmung von ASAT + ALAT bei Patienten mit Exanthem - Bestimme ASAT + ALAT zur Baseline, vor Dosisescalation, 2 Wo nach Dosisescalation und danach in 3-monatlichen Intervallen - Vermeide NVP bei Frauen mit CD4 >250/μl und bei Männern mit CD4 >400/μl, außer wenn Benefits gegenüber Risiken überwiegen 	<ul style="list-style-type: none"> - Unterbrechung ART - Exploration anderer Ursachen für Hepatitis und Pausieren aller hepatotoxischen Medikamente - ggf. supportive Therapie - Keine erneute Gabe von NVP - Die Sicherheit anderer NNRTIs nach einer symptomatischen Hepatitis unter NVP ist unbekannt! Viele Experten würden daher NNRTIs bei erneutem Therapiestart vermeiden
	ENF, ETR Häufigkeit: sehr selten	Evaluieren auf HSR bei symptomatischen Patienten	<ul style="list-style-type: none"> - Unterbrechung ART. - Erneute Gabe von ENF, ETR nicht empfohlen
	MVC Häufigkeit: sehr selten	Bestimme ASAT + ALAT bei Patienten mit Exanthem oder anderen Symptomen der HSR.	<ul style="list-style-type: none"> - Unterbrechung ART - Erneute Gabe von MVC nicht empfohlen
	DTG Häufigkeit: sehr selten	Bestimme ASAT + ALAT bei Patienten mit Exanthem oder anderen Symptomen der HSR	<ul style="list-style-type: none"> - Unterbrechung ART - Erneute Gabe von DTG ist kontraindiziert



Toxizität	Medikamente	Kommentar	Management
ZNS-Manifestationen			
Psychische Störungen	EFV	Keine Anwendung bei psych. Komorbiditäten	- TDM => ggf. Dosisreduktion - Ersatztherapie
	RPV	Keine Anwendung bei psych. Komorbiditäten	- TDM => ggf. Dosisreduktion - Ersatztherapie
	RAL	- Keine Anwendung bei psych. Komorbiditäten - auch bei Ko-Behandlung mit TDF oder PPI oder Inhibitoren von UGT1A1	- Ersatztherapie
	DTG	Keine Anwendung bei psych. Komorbiditäten	- Ersatztherapie - bei Schlafstörungen morgendliche Gabe
Medikamenten-induzierte Neuropathie	d4T, ddi, ZDV PIs		- Ersatztherapie
Intrakranielle Blutungen	TPV	Keine Anwendung bei - pos. Blutungsanamnese - Risikofaktoren f. Blutungen	- Ersatztherapie
Gastrointestinale UAWs			
Übelkeit, Erbrechen	ZDV und PIs, bei allen antiretroviralen Substanzen möglich		- Häufig in 6-8 Wochen selbstlimitierend - Antiemetische Therapie selten nötig
Diarrhoe	PIs (bes. LPV/r, FPV/r) INIs (mild) ddi		- Häufig in 6-8 Wo selbstlimitierend - Infektiöse Ursachen ausschließen
Pankreatitis	ddi, d4T PIs RAL	Keine Anwendung bei früherer Pankreatitis	- Ersatztherapie
Hepatitis	- am meisten: NVP, EFV, TPV - NVP, EFV, ABC, RAL, MVC auch im Rahmen von HSR - NRTIs (ZDV, ddi, d4T) im Rahmen von Laktatazidose und Fettleber		- Infektiöse Ursachen ausschließen - Ersatztherapie bei Transaminasen > 5fache der Norm
Indirekte Hyperbilirubinämie	ATV (bis 45%) (mit RTV oder COBI)		- Häufig in 6-8 Wo selbstlimitierend - Ersatztherapie bei schwerem Ikterus
Nicht-zirrhotische portale Hypertension	ddi, d4T		- Sofortige Ersatztherapie



Toxizität	Medikamente	Kommentar	Management
Hämatologische Nebenwirkungen			
Anämie	ZDV		<ul style="list-style-type: none"> - Beendigung anderer Knochenmark-toxischer Substanzen - Behandlung Anämie - Ersatztherapie bei schwerer Anämie
Makrozytose	ZDV, d4T		<ul style="list-style-type: none"> - Maßnahmen nur bei begleitender Anämie wie dort
Neutropenie	ZDV		<ul style="list-style-type: none"> - Beendigung anderer Knochenmark-toxischer Substanzen - Ersatztherapie bei schwerer Neutropenie
Nephrotoxizitäten			
Urolithiasis / Nephrolithiasis	ATV, IDV (Kristallurie bei DRV, keine Nephrolithiasis)		<ul style="list-style-type: none"> - adäquate Hydration - Schmerzmittel - Ersatztherapie für ATV, IDV
Renale Dysfunktion	TDF (evtl. verstärkt durch gleichzeitige PIs)	Monitoring alle 3 bis 6 Monate: <ul style="list-style-type: none"> - Urinanalyse mit Urinprotein + Uringlukose - Serumkreatinin - Serumphosphate 	<ul style="list-style-type: none"> - Ersatztherapie - TAF weniger nephrotoxisch
Erhöhtes Serumkreatinin	DTG, COBI, RPV		<ul style="list-style-type: none"> - Kein Grund für Therapiewechsel
Stoffwechselstörungen			
Dyslipidämie	<u>PIs</u> : alle PIs, besonders RTV-geboosterte PIs; weniger häufig mit DRV/r und ATV mit oder ohne RTV. <u>NRTIs</u> : d4T <u>NNRTIs</u> : EFV > NVP, RPV und ETR		<ul style="list-style-type: none"> - Erhebung kardiovaskulärer Risikofaktoren - Änderung Life-style: Diät, Sport, Rauchverbot etc. - Beendigung d4T - Ersatztherapie ohne PI oder mit PI mit weniger Lipidämie - Lipidsenker nur bei Scheitern aller Maßnahmen



Toxizität	Medikamente	Kommentar	Management
Lipodystrophie			
Lipohypertrophie / Lipoakkumulation	<p>Meist in Verbindung mit PIs und EFV (Cave: Auftreten auch ohne ART möglich).</p> <p>Häufigkeit: <u>Kinder:</u> bis zu 27% <u>Erwachsene:</u> bis zu 93%</p>	<p><u>Prävention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kalorienadäquate Niedrigfett-diät - Sport <p><u>Monitoring:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - BMI-Messungen - Körperumfang - Ratio Taille: Hüfte 	<ul style="list-style-type: none"> - Kalorienadäquate Diät mit niedrigen Anteilen an gesättigten Fettsäuren und Kohlehydraten - Sport, speziell Krafttraining - Switch von PIs und EFV zu INIs <p>Keine Empfehlung wegen unzureichender Daten zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Rekombinantem human. Wachstumshormon - Wachstumshormon-Releasing Hormon - Metformin - Thiazolidinedionen - Rekombinantem hum. Leptin
Faziale/Periphere Lipoatrophie	<p>Meist in Verbindung mit Thymidinanalogen NRTIs (d4T >ZDV)</p> <p><u>Kinder:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - generell bis zu 47% - bis zu 15%, wenn nicht mit D4T oder ZDV behandelt! 	<p><u>Prävention:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Vermeidung von d4T und ZDV <p><u>Monitoring:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patienten Selbstreport - Klinische Untersuchung 	<ul style="list-style-type: none"> - Ersatz d4T oder ZDV durch andere NRTIs <p>Keine Empfehlung wegen unzureichender Daten zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Injektionen v. Poly-L-Lactat acid - Rekombinantem humanen Leptin
Insulinresistenz, asymptotische Hyperglykämie, DM	ZDV, d4T, ddl LPV/r, IDV (selten andere PIs)		<ul style="list-style-type: none"> - Änderung Lifestyle: Diät, Sport, Rauchverzicht etc. - Wechsel NRTI (z.B. von ZDV, d4T, ddl auf TAF, TDF, ABC). - Bei V.a. DM entsprechend Diagnostik u. Therapie
Laktatazidose	NRTIs besonders d4T und ddl		<p><u>A) Laktat 2,1-5,0 mmol/l (bestätigt durch 2. Test):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Verzicht auf ddl und d4T <p><u>B) Laktat >5.0 mmol/l (bestätigt durch 2. Test) oder >10.0 mmol/l (jeder Test):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ende aller ART - Supportive Therapie (i.v. Flüssigkeitssubstitution; evtl. Sedierung, O2-Zufuhr, Atmungsunterstützung)
Osteopenie / Osteoporose	<ul style="list-style-type: none"> - Jede ART - besonders bei: TDF,d4T - PIs hier LPV/r 	<p><u>Monitoring:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ernährungsanamnese (Calcium, Vitamin D) - Serum 25-OH-Vitamin D - DEXA-Scan? 	<ul style="list-style-type: none"> - Wechsel der ART (z.B. von TDF zu TAF)



Kapitel 8 Adhärenz

Trotz einer dramatischen Verbesserung der Überlebensrate von HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen durch die ART hängt der anhaltende Therapieerfolg von einer möglichst hohen Adhärenz ab [87, 88]. Adhärenz bezeichnet das Einhalten der zwischen Arzt und Patient vereinbarten Therapieziele auf beiden Seiten, in dem Fall konkret das Einverständnis des Patienten zur regelmäßigen Einnahme der verschriebenen antiretroviralen Medikamente. Die Adhärenz kann durch subjektive Befragungen (selbstberichtete Adhärenz), pharmakologische Messungen (Tablettenzählungen, Anzahl der Nachfüllungen durch die Apotheke, therapeutisches Drug monitoring (TDM) oder durch laborchemische Messungen (insbesondere durch eine erfolgreiche Virussuppression) erfasst werden [89-91]. Die meisten Daten zu diesem Thema stammen aus Hochprävalenzländern mit niedrigem Einkommen.

Eine besondere Herausforderung weltweit ist die Adhärenz von Adoleszenten. Nicht nur in diesem kritischen Lebensalter ist die selbstberichtete Adhärenz, obwohl es sich um ein subjektives Maß handelt, eine kostengünstige, nichtinvasive Methode, die einfach anzuwenden ist und nachweislich mit anderen objektivierbaren Messgrößen, wie z.B. der Anzahl der eingenommenen Tabletten und Viruslast korreliert [92-94]. Ein ehrlicher Selbstbericht eines jugendlichen Patienten erfordert ein ebenso ehrliches Auftreten des behandelnden Teams. Hohe Adhärenz der Patienten spiegelt sich somit ein erfolgreiches Arzt-Patient Verhältnis wider. Zu den Grundprinzipien gehören eine ständige Erreichbarkeit, eine verlässliche Vertretungsregelung, und folglich eine ausreichende Anzahl von in pädiatrischer HIV-Medizin erfahrenen Ärzten, Pflegepersonal und in der psychosozialen Betreuung versierten Mitarbeitern. Das ärztliche Personal, sowie psychotherapeutisches und sozialpädagogisches Personal, bei Bedarf durch Einzel-, Familien- oder Gruppentherapien tragen dazu bei, eine Verbesserung der Adhärenz zu erreichen. Die nach Geschlechtern getrennte Gruppenarbeit zu Themen wie Stigmatisierung, Offenlegung oder Geheimhaltung der Diagnose, gesunde Partnerschaft, Drogen und Zukunfts- und Familienplanung können einen positiven Effekt auf die Adhärenz haben [95]. Bei



Erwachsenen gibt es Evidenz dafür, dass neben der Gruppenarbeit, auch Community-basierte Hilfe, Aufgabenverschiebung und „mHealth“, die Adhärenz stützen oder verbessern. Ob diese Strategien modifiziert auch auf HIV-infizierte Adoleszente zu übertragen sind, ist auf Grund mangelnder Studien mit ausreichender Qualität derzeit noch unklar. In einer aktuellen Studie wurde gezeigt, dass der Einsatz von mobiler Kommunikation in Form von Textnachrichten die Adhärenz steigerte, was sich durch eine messbare Senkung der Viruslast dokumentieren ließ [96]. Insgesamt gibt es einen sehr hohen Bedarf, geeignete Strategien zur Steigerung der Adhärenz dieser besonders wichtigen Population zu entwickeln [97].

Grundsätzlich ist es sinnvoll, bereits vor Beginn einer ART, die Grundzüge der Pharmakotherapie mit Patienten (altersgerecht) und deren Familien zu besprechen und einen individualisierten Plan aufzustellen, der die jeweiligen Bedürfnisse und den Alltag des Patienten sowie das Umfeld berücksichtigt. Hinzuweisen ist auf mögliche UAWs der Substanzen, Interaktionen mit anderen Medikamenten, sowie auf spezielle Einnahmemodalitäten und Handlungsanweisungen für Krisensituationen (Erkrankung von Eltern oder Bezugspersonen, Reisen und Ähnliches). Maßnahmen zur Vereinfachung der Therapie wie Umstellung von einer oralen Lösung bzw. Sirup auf Tabletten oder Kapseln, idealerweise als Retard-Formulierungen für die einmal tägliche Gabe, Reduktion der Tablettenzahl und –größe sowie der Dosisintervalle bieten eine Chance, die Adhärenz zu verbessern. Studien bei Erwachsenen weisen darauf hin, dass auch der Einsatz von Fix-Dosis-Kombinationspräparaten zur Adhärenzförderung einen positiven Beitrag leisten kann [98, 99]. Es ist sinnvoll, wenn Patienten und deren Familien jederzeit die Möglichkeit haben, Kontakt zum behandelnden Team aufzubauen, es ist umgekehrt erforderlich, dass aktuelle Kontaktdaten der Patienten verfügbar sind. Zwei Wochen, spätestens 4 Wochen nach dem Beginn oder Umstellung einer ART ist eine Wiedervorstellung zu empfehlen, um neben der klinischen Untersuchung und Laborkontrollen auch die Adhärenz zu überprüfen. Besonders kritisch in Bezug auf die Adhärenz ist die Zeit nach der Transition mit einem erhöhten Risiko für Therapieabbrüche.

Kapitel 9 Vorgehen und Therapie bei Koinfektionen

Bezüglich der Diagnostik und Therapie von Koinfektionen beschränkt sich die Leitlinie auf die Hepatitis A, B und C, sowie auf die Infektion und Erkrankung durch *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb.*).

Diagnostik der Hepatitis A, B und C bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen

Bei Erstdiagnose einer HIV-Infektion **sollen** bei allen Kindern und Jugendlichen eine virologische-serologische Hepatitis A-, Hepatitis B- und Hepatitis C-Diagnostik durchgeführt werden (Koinfektionen, Hepatitis-A-/B-Impfung).

Folgende Parameter **sollen** bestimmt werden:

Hepatitis A-Screening: Anti-HAV IgG-Antikörper.

Hepatitis B-Screening: HBs-Ag, Anti-HBs, Anti-HBc.

Ist HBs-Ag positiv, **sollen** weitere folgende Parameter bestimmt werden:

HBe-Ag, Anti-HBe, HBV-DNA, HDV-RNA, Anti-HDV IgG-Antikörper.

Hepatitis C-Screening: Anti-HCV-Antikörper (AK) mit einem Immunoassay, bei positiven Befunden **soll** zur Sicherung der Diagnose einer Hepatitis C-Infektion durch einen HCV-RNA Nachweis verifiziert werden. Bei bestehendem Immundefekt **soll** primär parallel eine HCV-RNA Bestimmung erfolgen, da bei diesen Anti-HCV-AK fehlen können.

HIV und Koinfektion mit Hepatitis-B-Virus (HBV)

Eine HIV-Infektion hat einen ungünstigen Einfluss auf den Verlauf einer chronischen HBV-Infektion. Bei Erwachsenen ist die Krankheitsprogression, das Risiko für eine Leberzirrhose und eines hepatozellulären Karzinoms erhöht [100]. Langzeitdaten von koinfizierten Kindern und Jugendlichen liegen nur begrenzt vor.

Das Ziel der Therapie ist der Verlust von HBs-Ag und die Bildung von Anti-HBs-Antikörpern, was allerdings nur sehr selten erreicht wird. Anzustreben sind eine Serokonversion von HBe-Ag zu



Anti-HBe, die dauerhafte Suppression der HBV-DNA und die damit verbundene Abnahme der HBV-assoziierten Mortalität.

Zur Therapie **sollen** generell Nukleos(t)id-Analoga mit hoher genetischer Resistenzbarriere gegen das Hepatitis B-Virus angewandt werden.

Eine Therapie mit 3TC oder FTC ohne TDF oder TAF führt schnell zur Selektion resistenter Stämme und ist zu vermeiden. Als „NRTI-Backbone“ ist daher, wenn möglich, TDF oder TAF zu empfehlen (TAF/ TDF+3TC oder TAF/ TDF+FTC). Zu berücksichtigen sind die altersentsprechenden Zulassungsbeschränkungen (Tabelle 4.3). Bei fehlender Indikation zur Hepatitis-Therapie (s. Algorithmus ESPGHAN, „clinical practice guidelines“, [101]) kann alternativ bei Kindern unter 2 Jahren die Therapie der Hepatitis auf einen späteren Zeitpunkt verschoben werden und eine ART mit ABC/ZDV als „Backbone“ oder alternativ eine „off-label“ Therapie mit TDF erfolgen.

Eine Therapie mit Entecavir ist bei Vorliegen von Kontraindikation gegen TDF/TAF als zweite Wahl in Betracht zu ziehen. Aufgrund der partiellen Aktivität von Entecavir gegen HIV, besteht das Risiko der Selektion von Resistenzmutationen, daher kommt eine Therapie mit Entecavir nur in Betracht, wenn eine effektive ART mit supprimierter Viruslast vorliegt (Entecavir als „add on drug“ zur ART). Andere Medikamente zur Behandlung der HBV-Infektion (Telbivudin, Adefovir, PEG-Interferon alfa-2a) werden aufgrund von Toxizitäten und geringer Resistenzbarriere nicht empfohlen.

Ein Absetzen der Hepatitis B-Therapie **sollte** vermieden werden, da das Risiko einer akuten Hepatitis mit fatalen Leberversagen auftreten kann. Auch bei Kindern mit einer abgelaufenen Hepatitis B-Infektion (HBs-Ag negativ und Anti-HBc positiv) besteht im Rahmen einer Immunsuppression die Gefahr einer Reaktivierung.

HIV und Koinfektion mit Hepatitis-C-Virus (HCV)

Koinfektionen mit HCV sind bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen sehr selten. Da keine systematischen Untersuchungen dazu vorliegen, ist eine Orientierung an Erwachsenen-Leitlinien zu empfehlen.



Das Ziel der HCV-Therapie ist eine Heilung der HCV-Infektion. Eine Heilung ist anzunehmen bei einem anhaltenden virologischen Ansprechen („sustained virologic response“; SVR), d.h. einer dauerhaft negativen HCV-RNA 12 Wochen (SVR12) oder 24 Wochen (SVR 24) nach Therapie-Ende. Bei Erwachsenen besteht bei jeder chronischen HCV-Infektion eine Indikation zur HCV-Therapie [102]. Eine unbehandelte HIV-Infektion ist mit einer Krankheitsprogression der chronischen Hepatitis-C-Infektion assoziiert. Im Kindesalter liegen nur wenig Daten zu Langzeitbeobachtungen HCV-infizierter Kinder vor. HCV-monoinfizierte Kinder zeigen in der Regel einen milderen Verlauf als Erwachsene, im frühen Kindesalter sind HCV-Spontaneliminationen möglich, die in den ersten 3 bis 5 Jahren zwischen 6 und 20% liegen [103-105]. Allerdings besteht bei einer unbehandelten HCV-Infektion auch bereits im Kindesalter ein geringes Risiko einer Leberzirrhose [103].

Anders als bei der HBV-Infektion ist die ART nicht wirksam gegen HCV. Mit der Entwicklung der „Direct Acting Antivirals“ (DAAs) gegen HCV hat die Behandlung der HCV-Infektion in den letzten Jahren eine Revolution erfahren.

Eine HCV-Therapie mit PEG-Interferon und Ribavirin wird aufgrund der schlechteren Verträglichkeit und geringeren Effektivität nicht mehr empfohlen. Die Therapie der HCV-Infektion im Erwachsenenalter ist interferonfrei und erfolgt mit DAAs [102]. Zu den DAAs zählen NS3/4A-Protease-Inhibitoren, Nukleotid- und nicht Nukleotid-Inhibitoren der NS5B-Polymerase und NS5A-Inhibitoren. Zur Therapie der HCV-Infektion im Kindesalter liegen Empfehlung von der „Infectious Diseases Society of America“ (IDSA) (hcvguidelines.org) und eine Stellungnahme der „The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition“ (ESPGHAN) [106] vor.

Verschiedene Therapieregime wurden bislang von der „European Medicines Agency“ (EMA) und „Food and Drug Administration“ (FDA) für die HCV-Therapie im Erwachsenenalter zugelassen. Eine Phase 3-Studie bei HIV/HCV-koinfizierten Erwachsenen mit stabiler ART zeigte unter Therapie mit Glecaprevir/Pibrentasvir ebenfalls ein sehr gutes Ansprechen (SVR 12 Rate von 98%) bei guter Verträglichkeit [107].



Bei mono-HCV-infizierten Kindern >12 Jahren zeigen erste Studiendaten ein sehr gutes Therapieansprechen (98%-100% dauerhaftes Therapieansprechen) [108, 109]. Eine Zulassung für DAAs zur HCV-Therapie liegen für Kinder und Jugendliche nur eingeschränkt vor, 2017 wurden von der FDA und der EMA die Kombination von Sofosbuvir/Ledipasvir (bei Genotyp 1, 4) und Sofosbuvir in Kombination mit Ribavirin (bei Genotyp 2,3) für die Therapie bei Jugendlichen (12 bis <18 Jahren) mit einer chronischen HCV-Infektion zugelassen. Kontrollierte Studien zur pangenotypischen Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir, in der auch der Einschluss von Kindern und Jugendlichen mit einer HIV/HCV-Koinfektion möglich ist, werden derzeit durchgeführt. Erste Daten ergaben hier auch einen sehr guten Therapieerfolg [110], es liegt eine Zulassung der EMA für Jugendliche von 12 bis <18 Jahren mit einer HCV-Infektion aller Genotypen (Genotyp 1 - 6) vor.

Aufgrund der Therapiekomplexität und möglicher Medikamenteninteraktionen wird bei Koinfizierten eine Anbindung an ein erfahrenes Zentrum empfohlen.

Tuberkulose bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen

Generell **sollen** alle Kinder und Jugendlichen mit einer neu diagnostizierten HIV-Infektion ein Tuberkulose-Screening erhalten und alle Kinder und Jugendlichen mit einer Tuberkulose **sollen** eine HIV-Testung erhalten.

Die klinische Symptomatik einer Tuberkulose unterscheidet sich bei HIV-Infizierten im Prinzip nicht von HIV-negativen Patienten, atypische und komplizierte Verläufe mit schwerer Symptomatik treten vor allem bei einem fortgeschrittenen Immundefekt mit niedrigen CD4-Zellzahlen auf [111]. Generell ist bei einer HIV/Tuberkulose-Koinfektion das Risiko einer **extrapulmonalen** Tuberkulose mit/ohne pulmonale Manifestation erhöht [112].



Bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf eine Tuberkulose **sollen** folgende spezifische Untersuchungen durchgeführt werden:

- Immunologische Testung: Interferon-Gamma-Release-Assay [IGRA] und/oder Tuberkulin-Hauttest [THT]
- Bildgebende Diagnostik: Röntgen-Thorax, Sonographie (Abdomen, Lymphknoten)
- Erregerdiagnostik

Tuberkulose-Diagnostik bei HIV-koinfizierten Kindern und Jugendlichen

Die Tuberkulose-Diagnostik erfolgt bei HIV-Infizierten nach dem gleichen Prinzip wie bei HIV-negativen Kindern und Jugendlichen. Die Sensitivität immunologischer Testverfahren (THT, IGRA) zur Diagnose einer Infektion mit *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tb.*)-Komplex kann abhängig vom Grad des Immundefektes eingeschränkt sein und zu falsch negativen Ergebnissen des IGRA und/oder THT führen [113, 114]. Empfohlen wird bei Kindern unter 5 Jahren bevorzugt der THT, bei Risikopopulationen wie z.B. HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen zur Erhöhung der Sensitivität eine simultane Testung mit THT und IGRA [115].

Bei klinischem Verdacht auf eine Tuberkulose oder positivem Testergebnis von THT und/oder IGRA ist ein Röntgen-Thorax die bildgebende Methode der ersten Wahl. Aufgrund des erhöhten Risikos von extrapulmonalen Tuberkulose-Manifestationen sind auch immer andere Organbeteiligungen (disseminierte Tuberkulose, tuberkulöse Meningitis, Lymphknoten- und abdominelle Tuberkulose) im Rahmen der Diagnostik zu berücksichtigen.

Bei einem Tuberkulose-Verdacht ist unbedingt eine Erregergewinnung (induziertes Sputum, Nüchternmagensaft bei Säuglingen und Kleinkindern) anzustreben, ggf. unter Einschluss invasiver Methoden (z.B. bronchoalveoläre Lavage).



Chemoprophylaxe

Eine Chemoprophylaxe **soll** nach infektionsrelevantem Tuberkulose-Kontakt und Ausschluss einer Tuberkulose bei allen HIV-infizierten Kindern unter 5 Jahren durchgeführt werden, bei älteren Kindern und Jugendlichen kann diese erwogen werden.

Die Prophylaxe wird mit Isoniazid (10 mg/kg KG [7 – 15 mg/kg KG], Maximaldosis 300 mg 1 × täglich per os [ggf. mit Pyridoxin 1 – 2 mg/kg KG per os 1 x täglich bis zum Ausschluss einer Infektion 8 Wochen nach Exposition durchgeführt, sofern keine Isoniazid-Resistenz bei dem Index bekannt ist [115].

Chemoprävention

Eine latente tuberkulöse Infektion (LTBI) ist definiert als Nachweis einer Infektion mit *M. tb.*-Komplex mittels positiven Ergebnisses eines immunologischen Testverfahrens (IGRA und/oder THT) bei gleichzeitigem Ausschluss einer Tuberkulose. HIV-infizierte Kinder und Jugendliche mit einer LTBI **sollen** eine Chemoprävention erhalten.

Kinder und Jugendliche mit einer ART, die Medikamente beinhaltet, die über CYP450 metabolisiert werden, **sollten** bevorzugt eine 9-monatige Chemoprävention mit Isoniazid erhalten.

Eine Chemoprävention erfolgt entweder mit Isoniazid (+ Pyridoxin) 1 x täglich für 9 Monate oder kombiniert mit Isoniazid (+ Pyridoxin) und Rifampicin (15 mg/kg KG [7 – 15 mg/kg KG], Maximaldosis 600 mg) 1 x täglich über 3 Monate.

Bei einer kombinierten Chemoprävention (Isoniazid und Rifampicin) und gleichzeitiger ART ist die ART (NNRTIs, PIs oder INIs) bzgl. möglicher Medikamenteninteraktionen zu überprüfen (<https://www.hiv-druginteractions.org>) und ggf. Dosisanpassungen (s.u.) sowie Spiegelkontrollen



durchzuführen. Wenn relevante Medikamenteninteraktionen zu erwarten sind, ist ein Ersatz von Rifampicin durch Rifabutin zu erwägen, wobei assoziierte UAWs (Uveitis) auftreten können und bisher keine etablierten Rifabutin-Dosierungen für die Behandlung koinfizierter Kinder vorliegen [116].

Therapie der Tuberkulose bei HIV-Koinfektion

Nach Diagnose einer Tuberkulose (pansensibel) **soll** bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen unverzüglich eine initiale Vierfachtherapie (Isoniazid, RMP, Pyrazinamid, Ethambutol) unabhängig vom Ausmaß der Tuberkulose begonnen werden.

Bei allen HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen, die noch nicht antiretroviral behandelt werden, **soll** zeitnah, d.h. innerhalb von 2 – 8 Wochen nach Beginn der antituberkulotischen Therapie eine ART begonnen werden.

In Abhängigkeit von der klinischen Situation **kann** ein sofortiger und gleichzeitiger Beginn von ART und antituberkulotischer Therapie erfolgen.

HIV-infizierte Kinder und Jugendliche **sollen** 6 - 9 Monate behandelt werden, bzw. bei anzunehmender oder gesicherter ZNS-Beteiligung für 12 Monate.

Bei antituberkulotisch behandelten Kindern unter ART **sollen** regelmäßige Kontrollen der messbaren Medikamentenspiegel erfolgen.

Die Therapie der Tuberkulose bei HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen mit einer ART basiert nur auf wenigen Studiendaten [116], daher ist eine Behandlung koinfizierter Patienten in enger Kooperation mit einem erfahrenen Zentrum zu empfehlen (<http://www.kinder-aids.de>).



Besondere Aspekte, die zu berücksichtigen sind:

- Bei gleichzeitiger ART bestehen Risiken von Medikamenteninteraktionen, insbesondere von Rifampicin und antiretroviralen Medikamenten.
- Es besteht das Risiko einer paradoxen Reaktion nach ART-Beginn mit klinischer Verschlechterung. Die Differenzierung zwischen Versagen der antituberkulotischen Therapie, Krankheitsprogression der HIV-Infektion, Medikamententoxizität und einem IRIS (s. u.) ist oft schwierig.
- Die Einhaltung der Adhärenz kann aufgrund der großen „Pillenlast“ eine große Herausforderung darstellen.

Bei einer resistenten Tuberkulose erfolgt eine individuelle Medikamentenwahl nach dem Erreger-Resistenzmuster. Eine ART bei therapie-naiven Kindern und Jugendlichen ist zeitnah, d.h. innerhalb von 2-8 Wochen zu beginnen, wobei es abhängig vom Immunstatus und der klinischen Symptomatik sinnvoll sein kann, auch zeitgleich eine ART und antituberkulotische Therapie zu beginnen. Ausnahme ist jedoch die Manifestation einer tuberkulösen Meningitis, wo zur Vermeidung eines IRIS in jedem Fall die Initiierung einer ART erst 4 Wochen nach Beginn der antituberkulotischen Therapie zu planen ist.

Bei bereits antiretroviral behandelten HIV-infizierten Patienten ist bei Beginn der Tuberkulose-Behandlung ggf. eine Anpassung des ART-Regimes aufgrund möglicher Medikamenteninteraktionen durch Rifampicin und der ART zu erwägen (s.u.).

Die Behandlungsdauer der Tuberkulose erfolgt in Übereinstimmung mit internationalen Empfehlungen [117] bei HIV-infizierten Kindern/Jugendlichen primär genauso lang wie bei HIV-negativen, d.h. in der Regel für 6-9 Monate. Eine 12-monatige Therapie ist zu erwägen, wenn am geplanten Therapieende ein unzureichendes Therapieansprechen vorliegt.



ART-Regime bei Tuberkulose-Therapie

Bei der Wahl des ART-Regimes sind neben dem Alter des Kindes die möglichen Interaktionen von antiretroviralen und antituberkulotischen Medikamenten zu beachten. Zu berücksichtigen ist die Enzyminduktion von CYP450/CYP3A4/UGT1A1/Pgp durch Rifampicin. Eine Komedikation mit Rifampicin kann die Plasmakonzentrationen von NNRTIs, INIs und PIs in unterschiedlichem Ausmaß senken mit dem Risiko einer herabgesetzten Verfügbarkeit und/oder Wirksamkeit der ART.

Daten pharmakokinetischer Studien im Kindesalter liegen für EFV [118] vor, das bei gleichzeitiger Rifampicin-Therapie keine Dosismodifikation erfordert und für NVP [119], das aufgrund einer Rifampicin-bedingten NVP-Spiegelsenkung von etwa 30-40% eine entsprechende Dosisanpassung benötigt.

Von den PIs liegen Daten pharmakokinetischer Studien für LPV/r vor [120, 121]. Durch einen „Superboost“, d.h. Erhöhung der RTV-Dosis (LPV/r-Ratio von 4:1 auf 1:1) lässt sich bei Kindern die Rifampicin-bedingte Plasmaspiegelsenkung von LPV ausgleichen.

Rifampicin führt auch zu einer Spiegelsenkung von RAL [122]. In einer Phase-II-Studie wurde EFV plus RAL in Standard- und doppelter Dosis verglichen, das Outcome war vergleichbar [123], in der randomisierten REALITY-Studie (Kindern ab 5 Jahren und Erwachsene) wurde in einem Arm eine NNRTI-basierten-Standardtherapie mit RAL (Standarddosis) intensiviert, das Outcome war signifikant besser in der Gruppe mit zusätzlichem RAL [124]. Erste Ergebnisse pharmakokinetischer Studien bei koinfizierten Kleinkindern (≥ 2 Jahre bis < 6 Jahre) zeigten bei einer Dosisverdopplung von RAL (12 mg/kg/Dosis 2x täglich) und gleichzeitiger Therapie mit Rifampicin suffiziente Spiegel ohne eine erhöhte Rate an Nebenwirkungen [125].

Eine Verdopplung der DTG-Dosis zeigte bei Erwachsenen in Kombination mit Rifampicin suffiziente DTG-Spiegel [126], bei koinfizierten Kindern liegen noch keine Daten zu DTG, ATV und DRV vor. Die Auswahl der ART bei koinfizierten Kindern und Jugendlichen erfolgt für

therapienaive sowie vorbehandelten Patienten nach der HIV-Resistenzsituation.

Es **soll** bevorzugt ein ART-Regime verwendet werden, das in pädiatrischen Studien geprüft wurde, alternativ **kann** auch Regime gewählt werden, zu dem Daten nur für Erwachsene vorliegen.

Tabelle 9.1 Empfohlene ART Regime bei gleichzeitiger Tuberkulose-Therapie

Alter		<3 Jahre	>3 Jahre
ART-naive und ART-erfahrene Patienten nach HIV-Resistogramm	bevorzugt	NVP + 2 NRTI RAL + 2 NRTI LPV/R** + 2 NRTI	EFV* + 2 NRTI RAL + 2 NRTI LPV/R** + 2 NRTI
	alternativ	-	DTG + 2 NRTI DRV/r + 2 NRTI ATV/r + 2 NRTI

*Bei EFV den CYP2B Genotyp berücksichtigen, EFV Spiegelbestimmungen [127]

** ggf. Erhöhung der RTV-Dosis (Lopinavir/r-Ratio von 4:1 auf 1:1)

Ein Ersatz von Rifampicin durch Rifabutin (Dosis: 5 - 10 mg/kg; Maximaldosis 300 mg), das einen geringeren Effekt auf den CYP3A-Metabolismus hat, ist in Betracht zu ziehen. Es liegen jedoch für Rifabutin bislang keine empfohlenen Dosierungen für HIV-infizierte Kinder unter ART vor, mögliche UAWs (z.B. einer Uveitis) sind zu bedenken. TAF wird aufgrund von Medikamenteninteraktionen nicht für die Behandlung der HIV-Infektion bei gleichzeitiger Therapie einer Tuberkulose empfohlen.

Tuberkulose-assoziiertes Immunrekonstitutions-Inflammatorisches Syndrom

Unter einer antituberkulotischen Therapie besteht aufgrund einer überschießenden Immunreaktion gegen *M. tb.*-Komplex das Risiko eines Tuberkulose-assoziierten IRIS oder TB-IRIS, das abhängig von der zeitlichen Abfolge zwischen paradoxem und demaskierendem Tuberkulose-assoziiertem IRIS oder TB-IRIS differenziert [128]. Risikofaktoren für ein TB-IRIS sind für Erwachsene gut beschrieben: niedrige CD4-Zellzahl bei ART-Beginn und nachfolgend raschem CD4-Zellzahlanstieg sowie ein kurzes zeitliches Intervall zwischen Beginn der antituberkulotischen



Therapie und ART-Initiierung [129]. Auch bei HIV-Tuberkulose-koinfizierten Kindern ist ein IRIS mit einem höheren CD4-Zellzahlenanstieg nach ART-Initiierung assoziiert [130]. Bei mittelschwerer und schwerer Symptomatik werden Steroide eingesetzt, z.B. Prednison mit 1,5 mg/kg KG über 14 Tage gefolgt von 0,75 mg/kg KG für 2 Wochen bei paradoxem IRIS [131]. In einer randomisierten, kontrollierten Studie bei HIV-Tuberkulose-koinfizierten Erwachsenen mit hohem Risiko für ein TB-IRIS zeigte sich, dass bei Prednison-Gabe während der ersten 4 Wochen nach Beginn der ART die Inzidenz eines TB-assoziierten IRIS signifikant geringer war im Vergleich zu einem Placebo [132]. Auch wenn dazu keine entsprechenden Studien im Kindesalter vorliegen, ist ein positiver Effekt durch eine prophylaktische Therapie von Steroiden in vergleichbaren Situationen denkbar.

Daher **kann** bei HIV/TB-koinfizierten Kindern und Jugendlichen mit einem hohen Risiko für ein TB-IRIS zeitgleich mit Beginn einer ART eine prophylaktische Prednison-Therapie für 4 Wochen durchgeführt werden.

Bezüglich der Grundprinzipien der Therapie von pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulose im Kindes- und Jugendalter wird auf die AWMF-Leitlinien zu dem Thema verwiesen [115].

Kapitel 10 Aufklärung über die Erkrankung

Diagnosemitteilung an minderjährige Patienten

Die Guidelines der WHO von 2011 [133] empfehlen die altersgerechte Aufklärung HIV-infizierter Kinder im Alter zwischen 6 und 12 Jahren. Jüngere Kinder **sollen** schrittweise, ihren kognitiven Fähigkeiten und ihrer emotionalen Reife entsprechend, auf die Bekanntgabe ihrer Diagnose vorbereitet werden. Die Benennung der HIV-Diagnose setzt dabei einen Aufklärungs- und Informationsprozess über die medizinisch-therapeutischen, sozialen und rechtlichen Aspekte in Gang, an dessen Ende ein selbstständiger sowie eigen- und fremdverantwortlicher Umgang mit der HIV-Infektion steht.

Entscheidungsfindung

Unabhängig vom aktuellen Gesundheitszustand ist die Diagnosemitteilung an ihr betroffenes Kind für fast alle Sorgeberechtigten eine der größten emotionalen Herausforderungen – der Meilenstein - der kindlichen HIV-Infektion. Die Aufklärung birgt aus der Sicht der Eltern das Risiko einer nicht mehr zu kontrollierenden Offenlegung im sozialen Umfeld und eine unkontrollierte Information an das Umfeld birgt das Risiko von unabsehbaren negativen Konsequenzen wie soziale Ausgrenzung und Isolation. Im Wesentlichen wägen die Eltern bei der Entscheidung zwischen kindlichem Wohlbefinden und emotionaler Belastung ab. Mögliche Argumente für und gegen die Diagnosemitteilung bzw. die Fortsetzung der Geheimhaltung sind in Tabelle 10.1 aufgeführt.

Tabelle 10.1 Argumente für und gegen die Mitteilung der HIV-Diagnose bzw. deren Geheimhaltung aus Sicht der Eltern

Pro Mitteilung	Pro Geheimhaltung
<ul style="list-style-type: none"> - Verbesserung der Adhärenz - Verringerung eines Transmissionsrisikos - Offener Umgang mit Diagnose in der Familie - Schrittweise, begleitete Übernahme von Eigenverantwortung 	<ul style="list-style-type: none"> - Geringes Risiko der Diagnoseoffenbarung gegenüber dem sozialen Umfeld - Keine Offenbarung der eigenen Diagnose - Keine Angst vor Schuldzuweisung oder Ablehnung durch das betroffene Kind
Kontra Mitteilung	Kontra Geheimhaltung
<ul style="list-style-type: none"> - Mögliche emotionale Belastung für das Kind - Mögliche Auswirkung auf die Entwicklung und das Verhalten des Kindes - Mögliche Belastung für die innerfamiliäre Beziehung 	<ul style="list-style-type: none"> - Mögliches Glaubwürdigkeitsproblem bei der Erklärung der täglichen Medikamente und Motivation zur regelmäßigen Einnahme - Zunahme der Wahrscheinlichkeit von ungeschützten sexuellen Kontakten - Vorhaltungen und Vertrauensverlust gegenüber den Eltern, je später die Diagnose offenbart wird

Anzustreben ist in jedem Fall ein mit den Sorgeberechtigten abgestimmtes Vorgehen und ein von den Sorgeberechtigten getragener Zeitplan der Diagnosemitteilung. Vorgespräche erlauben es den Sorgeberechtigten, die Möglichkeiten und Angebote kennen zu lernen und nach ihren Wünschen und Vorstellungen die Rahmenbedingungen zu wählen. Auch wenn die Aufklärung oft

als das „Produkt Diagnosemitteilung“ angesehen wird, ist sie doch die Zwischenstation in einem Prozess, der bereits beim Kleinkind beginnt und im günstigsten Fall im Erwachsenenalter endet.

Generell **sollen** HIV-infizierte Kinder in Abhängigkeit von ihrer kognitiven und emotionalen Entwicklung in Abstimmung mit den Sorgeberechtigten über ihre Diagnose und deren sozialen wie medizinischen Implikationen aufgeklärt werden. In der Regel **sollte** die Diagnose der HIV-Infektion dem minderjährigen Patienten spätestens bis zu Pubertät bekannt sein.

In dieser Phase, einer Zeit des Zweifelns und der Unsicherheit, beginnt die Auseinandersetzung mit der eigenen Sexualität. Ein erster persönlicher Bearbeitungsprozess zur HIV-Diagnose zu diesem Zeitpunkt ist die Voraussetzung für Jugendliche, verantwortungsbewusst zu handeln.

Tabelle 10.2 Inhalte im Aufklärungsprozess

<p>Vor Diagnosemitteilung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Begründung für die Blutkontrollen - Begründung für die tägliche Medikamenteneinnahme - Altersgerechte Erklärung des Immunsystems (z.B. mit der Metapher „Körperpolizei“)¹ - Wundversorgung durch Eltern – Erwachsene - Wundversorgung mit Einmalhandschuhen - <i>Vorgespräche zur Diagnosemitteilung (wer sagt was, Backup-Programm)</i>
<p>Zur Diagnosemitteilung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Diagnose benennen (nach Absprache mit den Eltern: nur HIV oder HIV und AIDS) - Geheimnis: die Diagnose wurde bisher gegenüber dem Kind und anderen geheim gehalten - Begründung des Geheimnisses (Unwissenheit; Ängste; Diskriminierung) - Wer weiß von der Diagnose (mit wem kann gesprochen werden) - Wer darf/muss von meiner Infektion wissen. Wer nicht! - Übertragungswege
<p>Nach Diagnosemitteilung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vermittlung bio-medizinischen Wissens über HI-Virus und das Immunsystem - Medikamentöse Therapie, Ansatzpunkte und Wirkung - Sozialrechtliche Aspekte der HIV-Infektion - Leben mit der HIV-Infektion (Partnerschaft / Sexualität; Arbeit und Beruf; Familie und Kinderwunsch)

regulär = mit/für Kind; *kursiv* = *für Eltern*)

¹ Z.B. Elke Fahrenheim „Peter weiß mehr“, Bezug über Haunersches Kinderspital, Immundefekt-Ambulanz, Lindwurmstr. 4, 80337 München, 089/440053931



Vorgehen bei Ausbleiben der Diagnosemitteilung durch die Eltern

Ist der minderjährige Patient nach Einschätzung und Beurteilung des behandelnden Arztes/Teams einsichtsfähig, ist eine Diagnosemitteilung auch ohne ausdrückliche Zustimmung der Sorgeberechtigten zu erwägen. Die Beurteilung orientiert sich dabei an der natürlichen Einsichts- und Urteilsfähigkeit, von der ab dem 14. Lebensjahr in der Regel ausgegangen werden kann.

Mit den Sorgeberechtigten ist im Vorfeld aber darüber zu sprechen, dass es für die Arzt-Patienten-Beziehung nicht zuträglich oder vertrauensfördernd und zudem rechtlich bedenklich ist, wenn der behandelte Patient nicht von seiner Diagnose weiß [134]. Auf konkrete Nachfrage des Patienten kann der Arzt die Diagnose nicht verschweigen.

Grundlage für eine effektive medizinische Behandlung eines minderjährigen Patienten ist seine Mitwirkung und Mitverantwortung. Dies ist nur über eine offene Beteiligung an den die Behandlung betreffenden Entscheidungen umsetzbar. Es **sollte** eine Aufklärung von Jugendlichen erfolgen, deren Sorgeberechtigten eine Aufklärung verweigern.

Kapitel 11 Transition und besondere Aspekte der Therapie bei HIV-infizierten Jugendlichen

Das Durchschnittsalter von perinatal HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen steigt aufgrund der Fortschritte im Bereich der ART und der geringen Zahl neuer Mutter-Kind-Übertragungen kontinuierlich an und die meisten Kinder und Jugendliche erreichen das Erwachsenenalter [135, 136]. Damit ist die Transition in die „Erwachsenenmedizin“ eine Chance und Notwendigkeit und beeinflusst die Morbidität und Mortalität [135, 137]. Bei der Planung der Transition sind eine Reihe von Faktoren einzubeziehen wie die individuelle soziale und kognitive Entwicklung, die psychische Situation, Adhärenz, Sexualität, die sozioökonomische Situation und die Kommunikationsfähigkeiten der Patienten [138]. Die Adoleszenz ist eine besonders kritische Phase im Hinblick auf die Adhärenz, deren optimale Einhaltung vor allem auch im Hinblick auf die



Vermeidung von Resistenzen von Bedeutung ist [139, 140].

Eine erfolgreiche Transition ermöglicht den Jugendlichen und jungen Erwachsenen die bestmöglichen Zukunftsperspektiven, wenn eine weitere Behandlung nach dem Verlassen der pädiatrischen Betreuungseinrichtungen gewährleistet ist und die Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen weiterhin in regelmäßiger Behandlung bleiben.

Die Transition aus der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin ist ein kritischer Prozess in einer kritischen Entwicklungsphase der Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Der Prozess beginnt mit der vollständigen Aufklärung der/des Jugendlichen über die HIV-Infektion [141]. Es erfolgt ein Übergang aus einem „Familien-basierten“ Konzept in ein eigenverantwortliches Konzept mit einem Wechsel von Ansprechpartnern und Örtlichkeiten. Die Transition ist ein multidisziplinärer Prozess, der vor allem auf die individuelle Situation und den Bedürfnissen der Jugendlichen beruht. Es gibt kein über- oder unterlegenes Transitionsmodell, aber dennoch die Feststellung, dass eine geplante Transition erfolgreicher ist, als eine ungeplante [135]. Verschiedene Modelle sind beschrieben, die eine integrierte Versorgung in einer Ambulanz oder einen geplanten Übergang in eine Erwachsenenambulanz/-praxis beschreiben. Beide Modelle scheinen wie oben beschrieben ähnlich erfolgreich zu sein [142] und erfordern grundsätzlich eine Anpassung auf die individuelle Situation der/des Jugendlichen und auch die Weitergabe umfassender Informationen über den bisherigen Krankheits- und Therapieverlauf. Generell gilt:

Der Transitionsprozess **soll** entsprechend der Reife und Fähigkeiten des Jugendlichen graduell und multidisziplinär erfolgen. Die Transition **soll** im Vorfeld geplant und in enger Abstimmung mit den Behandlungsteams und der/ dem Jugendlichen durchgeführt werden.

Ein Übergang in ein Behandlungszentrum mit Interesse an und Bereitschaft für eine geordnete Transition scheint sinnvoll, aber letztlich entscheiden die Jugendlichen, zu welchen Behandlern sie für die künftige Betreuung wechseln wollen. Bei vorliegendem Einverständnis des erwachsen werdenden Jugendlichen ist es sinnvoll, vor der Transition mit den weiterbehandelnden Kollegen Kontakt aufzunehmen.



Relevante Informationen, die schriftlich für weiterbetreuende Kollegen zusammengefasst werden **sollen**, beinhalten:

- Infektionsmodus
- Aktuelle klinische, immunologische und virologische Befunde
- Koinfektionen
- Begleiterkrankungen
- Psychosoziale Situation
- Aktuelle ART
- Vortherapien und Gründe für Therapiewechsel
- Relevante UAWs
- HIV-Resistenzbefunde
- HLA-B5701 Befund
- Impfstatus

Eine erfolgreiche Transition setzt einen Austausch der Behandlungseinrichtungen voraus. Zusätzlich spielen Familienverhältnisse, die Kommunikation und Austausch mit ebenfalls infizierten Gleichaltrigen („peer support“) eine zentrale Rolle. Eine Unterstützung der Jugendlichen ist essentiell, um Problemen beim Übergang in die Erwachsenenmedizin vorzubeugen.

Eine Transition beinhaltet eine umfassende Information des Patienten zur eigenen Infektion, die möglichst alle psychosozialen, gesellschaftlichen und medizinischen Aspekte beinhaltet. Mögliche körperliche wie kognitive Einschränkungen durch die lebenslange Infektion sind zu berücksichtigen.

Die Versorgung in einer gemeinsamen Ambulanz scheint sinnvoll, benötigt aber auch die Kommunikation zwischen Pädiatern und Erwachsenenmedizinern. Ansonsten ist abhängig von der lokalen Versorgungssituation eine zukünftige Behandlung in einer Schwerpunktpraxis zu planen.

Kapitel 12 Prophylaxe bei Stich-/Schnittverletzungen oder nach sexueller Exposition mit möglicherweise HIV-haltigem Material

Grundlagen

Eine HIV-Exposition kann bei Stich-/Schnittverletzungen mit kontaminierten Kanülen, Skalpellen, Messern etc. oder Kontakt von HIV-haltigem Blut, Samenflüssigkeit oder Vaginalsekret mit Schleimhäuten erfolgen. Das mittlere Risiko nach frischen Stich-/Schnittverletzungen beträgt ca. 0,3%, das Risiko nach Schleimhautkontakt ca. 0,09%. Das Risiko steigt mit der Höhe der Viruslast des Indexpatienten. Des Weiteren steigt das Risiko mit der Größe des inokulierten Volumens der infektiösen Körperflüssigkeit. Bei Kontakt von HIV-haltigem Blut oder anderen virushaltigen Körperflüssigkeiten mit nicht-intakter Haut und Schleimhäuten beeinflusst neben der Viruskonzentration noch die Dauer des Kontaktes das Übertragungsrisiko.

Bei Kontamination von intakter Haut und bei geringfügigen Verletzungen ohne Blutaustritt ist das Risiko so gering, dass normalerweise keine medikamentöse Prophylaxe empfohlen wird.

Neben Blut sind auch Sperma und Vaginalflüssigkeit und Fruchtwasser infektiös. Das Risiko einer HIV-Infektion nach Sexualkontakt mit einem infizierten (unbehandelten Partner) liegt bei vaginalem Verkehr etwa bei 1:1000, bei analem Verkehr bei 1:100.

Stuhl, Nasensekret, Sputum, Schweiß, Tränen, Urin und Erbrochenes sind – sofern sie nicht blutig tingiert sind – nicht infektiös.



Erstmaßnahmen bei HIV-Exposition

Sofortmaßnahmen bei Stich-/Schnittverletzungen:

- Eventuelle Fremdkörper entfernen, spontane Blutung nicht sofort unterbinden, nicht Quetschen.
- Wunde spreizen und mit Wasser und Seife bzw. Antiseptikum spülen.

Kontamination von Auge oder Mundhöhle mit HIV-haltigem Blut oder Sperma:

- Schleimhautbereiche mit reichlich Wasser mehrfach spülen

Kontamination von Schleimhäuten bei aufnehmendem Vaginal- oder Analverkehr:

- Eine Scheiden- oder Darmspülung nach einer Exposition kann angesichts einer unklaren Datenlage nicht empfohlen werden

Sodann muss eine Abschätzung vorgenommen werden, ob bei der Indexperson, mit deren Blut oder Körperflüssigkeit die Kontamination stattfand, eine HIV-Infektion gesichert oder sehr wahrscheinlich ist. Ist der HIV-Status der Indexperson unbekannt und die Person selbst ist aber verfügbar, kann diese um ihre Zustimmung zur Bestimmung des HIV-Status gebeten werden. Wenn die Zustimmung erteilt wird, ist es sinnvoll, bei Vorliegen einer HIV-Infektion auch die Viruslast und die HIV-Resistenz beim Indexpatienten zu überprüfen, um die Prophylaxe optimal zu gestalten. Im Zweifelsfall ist aber eine medikamentöse Postexpositionsprophylaxe so schnell wie möglich zu beginnen und nicht auf Untersuchungsergebnisse zu warten. Stattdessen ist eher eine bereits begonnene Prophylaxe im Licht der Untersuchungsergebnisse zu modifizieren oder eventuell wieder abzubrechen.

Verletzungen an weggeworfenen Injektionsnadeln

Da Blutreste an Injektionsnadeln rasch austrocknen und dann bei Stichunfällen kaum noch übertragbar sind, selbst bei frischem infiziertem Material nur 1 von 60 Nadelstichen infektiös ist

und bislang weltweit trotz mehrerer hundert dokumentierter Verletzungen [143-147] keine HIV-Transmission durch aufgefundene Kanülen beschrieben ist, und in Deutschland weniger als 10% der Drogenabhängigen HIV1-infiziert sind, wird wegen des verschwindend geringen Risikos für HIV-Übertragungen bei Verletzungen an im Freien aufgefundenen Kanülen in der Regel keine antiretrovirale Postexpositionsprophylaxe empfohlen! Wie bei beruflichen Stichverletzungen ist aber der Impfstatus für Hepatitis-B und Tetanus zu überprüfen und gegebenenfalls dagegen zu impfen. Es ist zusätzlich empfohlen, den Hepatitis C-Infektionsstatus zu überprüfen und nach 6 sowie 12 Wochen zu kontrollieren.

HIV-Post- und Präexpositionsprophylaxe bei sexuellen Expositionen bei Jugendlichen

Jugendliche mit der Diagnose einer HIV-Infektion **sollen** über Transmissionsrisiken sexuell übertragbarer Infektionen und Präventionsmaßnahmen informiert werden.

Zitat aus der Erwachsenen-Behandlungsleitlinie: Die antiretrovirale Therapie reduziert das Risiko einer HIV-Transmission. Bei stabiler Senkung der Plasmavirämie unter 50 Kopien/ml ist keine HIV-Übertragung zu erwarten. Kohortendaten ergaben keine HIV-Übertragung innerhalb HIV-diskordanter Paare bei einer anhaltend unter 200 RNA Kopien/ml supprimierten Plasmavirämie [148]. Die Bedeutung der Plasmavirämie hinsichtlich des Transmissionsrisikos ist mit allen Patienten zu thematisieren.

Die Empfehlung zur Berücksichtigung klassischer Präventionsmaßnahmen wie Kondomen und Safer Sex bleibt davon unbenommen. Sie gilt insbesondere, wenn die aktuelle Plasmavirämie nachweisbar oder unbekannt ist oder die Therapie zuvor unterbrochen wurde, und wenn es zusätzlich um den Schutz vor anderen Geschlechtserkrankungen geht.

Jugendliche mit HIV-Diagnose **sollen** über die Möglichkeit einer Post- und einer Präexpositionsprophylaxe für Sexualpartner informiert werden.

Bei Opfern einer Vergewaltigung ist angesichts der epidemiologischen Situation in Deutschland ein routinemäßiges Anbieten oder Empfehlen einer HIV-Postexpositionsprophylaxe (HIV-PEP) im Allgemeinen nicht gerechtfertigt. Jedoch ist die Abklärung, ob ein relevantes HIV-Expositionsrisiko



bestehen könnte, routinemäßiger Bestandteil der Betreuung von Vergewaltigungsopfern. Bei erhöhtem Risiko und/oder begründetem Verdacht auf eine HIV-Exposition (Täter kommt aus einer Gruppe oder Region mit hoher HIV-Prävalenz) im Rahmen einer Straftat, ist auf eine fachkompetente Beratung und den eventuell notwendigen zeitgerechten Beginn einer HIV-PEP und weiterer prophylaktischer Maßnahmen besonders zu achten.

Bei heterosexuellen Kontakten ohne Kondom zwischen Jugendlichen ist das Risiko einer HIV-Übertragung in Deutschland in der Regel vernachlässigbar gering, so dass in solchen Fällen eine HIV-Postexpositionsprophylaxe extrem selten in Betracht gezogen werden muss.

Anders ist dies bei gleichgeschlechtlichen Sexualkontakten bei männlichen Jugendlichen. Handelt es sich um kondomlose gleichgeschlechtliche Sexualkontakte zwischen gleichaltrigen Jugendlichen, ist die Wahrscheinlichkeit einer HIV-Exposition gering. Kann aufgrund des Risikoprofils (s.o.) der Kontaktperson jedoch ein relevantes HIV-Expositionsrisiko vorliegen, ist die Notwendigkeit einer HIV-PEP sorgfältig zu prüfen.

Zur Einschätzung des Risikos und der Frage, ob eine HIV-PEP indiziert ist, wird auf die Leitlinie der Deutschen AIDS-Gesellschaft (www.daignet.de) verwiesen [149].

Dokumentation und Feststellung des Ausgangsstatus

Nach einer fraglichen HIV-Exposition ist der Vorfall zu dokumentieren. Für eine Basisdiagnostik ist Blut für HIV- und Hepatitis-B/C-Tests abzunehmen. Neben der HIV-Postexpositionsprophylaxe muss geprüft werden, ob eine aktiv und/oder passive Hepatitis-B- und eine Tetanus-Impfung erforderlich sind.

Sexuell aktive Jugendliche sind auf „Safer sex“ für mindestens 6 Wochen nach Exposition (bzw. sechs Wochen nach PEP-Ende) hinzuweisen!



Vorgehen nach Vergewaltigung

Empfohlen wird folgendes Vorgehen im Falle einer angezeigten Vergewaltigung mit Verdacht auf oder gesicherter vaginaler und/oder rektaler Penetration, wenn diese **<72 Stunden** zurückliegt:

Basisdiagnostik

1. Blutentnahme folgender Parameter: HIV1/2- Antikörper, HBsAg, Anti-HBs, Anti-HCV, BB, BZ, ALT, Kreatinin
2. Materialasservierung zur Spurensicherung (incl. Vaginal- und Zervixabstrich und/oder rektaler Abstrich) für die zuständigen Ermittlungsbehörden

Risikoabschätzung für die Empfehlung einer HIV-PEP nach Vergewaltigung

PEP wird eher angeboten, wenn ein relevantes Expositionsrisiko anzunehmen ist (Geschlechtsverkehr mit vaginaler und/oder analer Penetration) **und** wenn die „Kontaktperson nachweislich HIV-infiziert ist oder eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine HIV-Infektion anzunehmen ist (s. o.)

Im Zweifelsfall medikamentöse HIV-PEP anbieten!

HIV-PEP Indikationsstellung

Eine HIV-PEP **soll** bei ungeschütztem vaginalem oder analem Geschlechtsverkehr mit einer HIV-infizierten Person mit unbekannter oder nachweisbarer Viruslast empfohlen werden.

Eine PEP **sollte** bei ungeschütztem vaginalem oder analem Geschlechtsverkehr mit einer Person, von der ein erhöhtes HIV-Infektionsrisiko anzunehmen ist (aktiver i.v. Drogenkonsum, bi- oder homosexueller Kontakt, Person aus HIV-Hochprävalenzregionen, z.B. Subsahara-Afrika), angeboten werden.

Bei einem oralen Geschlechtsverkehr mit Aufnahme von Sperma besteht keine Indikation für eine HIV-PEP, da selbst bei nachgewiesener HIV-Infektion ein sehr geringes Risiko für eine Übertragung besteht. Bezüglich der Indikation einer HIV-PEP besteht keine generelle Empfehlung, die Entscheidung erfolgt individuell nach Abschätzung des im Einzelfall anzunehmenden Risikos.



HIV-PEP Durchführung

Zeitintervalle: Höchste Effektivität ist anzunehmen bei Beginn der HIV-PEP innerhalb von 24 h nach Exposition. Keine PEP, wenn das Ereignis >72 h zurückliegt.

Dauer der Prophylaxe: 28 - 30 Tage

Tabelle 12.1 Empfehlungen: Primäre Medikamentenauswahl für HIV-PEP

Prophylaxe für Kinder und Jugendliche ab 10 Jahre und >35 kg, die Tabletten schlucken		
Generischer Name	Darreichungsform	Dosierung pro Tag
Tenofovir-DF/Emtricitabin	TDF/FTC 245mg/200mg Tablette*	1 x 1 Tablette
+ Raltegravir	RAL 400 mg Tablette RAL 600 mg Tablette	2 x 1 Tablette 1 x 2 Tablette

*nicht bei Niereninsuffizienz

Tabelle 12.2 Empfehlungen: Alternative der Medikamentenauswahl für HIV-PEP

Alternative Prophylaxe mit pädiatrischen Dosierungen		
Generischer Name	Handelsname	Dosierungen pro Tag
Zidovudin (ZDV)	ZDV Lösung zum Einnehmen*	2 x 9 mg/kg/ED** p.o. (max. 2 x tgl. 250 mg/ED p.o.)
Tenofovir-DF (TDF)	TDF 123 mg, 163 mg or 204 mg Tablette (Pädiatrische Tabletten- Formulierung)***	17-22 kg: 1 x 1 Tablette 123 mg 23-38 kg: 1 x 1 Tablette 163 mg 28-34 kg: 1 x 1 Tablette 204 mg
+ Lamivudin (3TC)	3TC Lösung zum Einnehmen	2 x tgl. 5 mg/kg/ED p.o. (max. 150 mg/ED)
Raltegravir (RAL)	RAL **** Tabletten 400 mg >25 kg oder Kautabletten 25 mg, 100 mg >11 kg	Tabletten: >25 kg: 2 x tgl. 1 Tablette 400 mg p.o. Kautabletten: 11- <14 kg: 2 x 75 mg p.o. 14- <20 kg: 2 x 100 mg p.o. 20- <28 kg: 2 x 150 mg p.o. 28- <40 kg: 2 x 200 mg p.o. ≥40 kg: 2 x 300 mg p.o.

Adaptiert nach Bamford et al. 2016 [150]

*ab 9 kg Körpergewicht; **ED: Einzeldosis; ***nicht bei Niereninsuffizienz; ****cave: RAL Tabletten u. Kautabletten sind nicht bioequivalent!

Hepatitis: Postexpositionsprophylaxe und weitere Maßnahmen

Hepatitis B

Tabelle 12.3 Vorgehen in Abhängigkeit von der Hepatitis-Serologie gemäß RKI-Empfehlungen [151]

Serologischer Befund	Vorgehen
HBsAg positiv	Keine Immunisierung
Anti-HBs > 100 IE/l3	Aktive Immunisierung nur, wenn die letzte Impfung >5 Jahre zurückliegt
Anti-HBs 10 - 100 IE/l	Aktive Immunisierung beim Kinderarzt oder Hausarzt
Anti-HBs <10 IE/l	Umgehende aktive und passive Immunisierung

Aktive Immunisierung: 1. Impfung kann gleichzeitig mit Hepatitis B-Immunglobulin verabreicht werden, spätestens **innerhalb von 7 Tagen** nach Exposition

Passive Immunisierung: Gabe **innerhalb von 24 h** nach Exposition

Hepatitis C

Es wird keine Postexpositionsprophylaxe empfohlen, aber die Sicherung einer möglichen Infektion für eine spätere antivirale Therapie.

Folgeuntersuchungen

Unter HIV-PEP: Laborkontrollen (BB, BZ, ALT, Kreatinin) nach 2 Wochen.

Serologische Untersuchungen auf HIV (HBV, HCV) **sollen** 6 Wochen und 12 Wochen nach Expositionsereignis bzw. - im Falle einer PEP-Gabe – 6 und 12 Wochen nach Ende der PEP-Einnahme erfolgen.

Bei sicherer oder fraglicher HCV-Exposition **soll** ein abschließendes HCV-Screening nach 6 Monaten erfolgen.

Das Ergebnis der serologischen Kontrolle ist bezüglich HIV 6 Wochen nach Exposition bzw. nach Ende der PEP-Einnahme aussagekräftig (bei Verwendung von HIV-Labortesten der 4. Generation).

Kapitel 13 Impfungen und Prophylaxe bei HIV-Infektion

Totimpfstoffe können bei HIV-infizierten Personen generell in allen Stadien der HIV-Infektion sicher eingesetzt werden, auch bei einer schweren Immundefizienz. Der Impfstatus **sollte** daher entsprechend den Empfehlungen der STIKO vervollständigt werden.

Lebendimpfstoffe sind bei HIV-infizierten Personen mit einer schweren Immunsuppression* bzw. bei Vorliegen einer AIDS-definierenden Erkrankung aufgrund des Risikos von Impfstoff-assoziierten Erkrankungen kontraindiziert. Die Impfung mit einem Lebendimpfstoff **sollte** verschoben werden, bis sich die CD4+ T-Lymphozyten-Zellzahl durch eine ART verbessert hat.

Alle Säuglinge unabhängig vom Immunstatus und alle Kinder ≥ 1 Jahr mit schwerer Immunsuppression* **sollen** eine *Pneumocystis jirovecii* Pneumonie (PjP)-Prophylaxe mit Cotrimoxazol erhalten.

*altersabhängig definiert als absolute CD4⁺-T-Zellzahl von $\leq 750/\mu\text{l}$ (<12 Monate), $\leq 500/\mu\text{l}$ (1 bis < 6 Jahre) und $< 200/\mu\text{l}$ (≥ 6 Jahre)

Impfungen

Das Risiko an Infektionen mit schwerem Verlauf zu erkranken ist bei HIV-infizierten Kindern besonders hoch. Studien belegen jedoch, dass die Impfquoten bei HIV-infizierten Patienten gering sind [152-154]. Die unzureichenden Impfquoten sind v.a. auf Bedenken der betreuenden Ärzte bezüglich der Impfung zurückzuführen. Neben der Sorge, dass Impfungen ineffektiv seien, werden auch Infektionen nach Lebendimpfungen befürchtet. Auf Initiative der Ständigen Impfkommission (STIKO) hat eine Arbeitsgruppe aus Experten der zuständigen Fachgesellschaften, Mitarbeitern des Robert Koch-Instituts und STIKO-Mitgliedern die Anwendungshinweise für das Impfen bei 1. primären Immundefekt-Erkrankungen und 2. HIV-Infektion erarbeitet. Die detaillierte Information wurden 2018 als Grundlagenpapier veröffentlicht [155].



Allgemein gilt, dass die Grundimmunisierung bei HIV-infizierten Kindern nach den Empfehlungen der STIKO erfolgen soll und Verzögerungen im Impfschema möglichst vermieden werden sollen. Totimpfstoffe können in allen Stadien der HIV-Infektion sicher eingesetzt werden. Bei Vorliegen einer schweren Immunsuppression sind weitere Lebendimpfstoffe (MMR, VZV, LAIV, Gelbfieber, Rotavirus, oraler Poliomyelitis-Impfstoff und BCG (letztere beide in Deutschland nicht mehr empfohlen) kontraindiziert und sollen nicht verabreicht werden. Eine schwere Immunsuppression unter Berücksichtigung der absoluten CD4-Zellzahl liegt bei einer absoluten CD4+ T-Zellzahl von $\leq 750/\mu\text{l}$ im Alter < 12 Monaten, $\leq 500/\mu\text{l}$ im Alter von 1 bis < 6 Jahre und $< 200/\mu\text{l}$ im Alter ≥ 6 Jahren vor (siehe Tabelle 3.2).

Bei älteren Kindern wird bei Diagnosestellung eine Bestimmung der Impfantikörpertiter empfohlen und bei Fehlen von protektiven Antikörpern die Impfungen nachgeholt.

Indikationsimpfungen gegen Influenza, Hepatitis A und B, Meningokokken (ACWY und B) und Pneumokokken werden empfohlen.

Prophylaxe

Eine Prophylaxe gegen *Pneumocystis jirovecii* **soll** erfolgen bei:

- Bei allen Kindern ab der 4 Lebenswoche bis zum Ende des ersten Lebensjahrs unabhängig von der CD4 Zahl.
- Im Alter von 1 bis < 6 Jahre bei einer absoluten CD4 Zahl $\leq 500/\mu\text{l}$
- Im Alter ≥ 6 Jahren bei einer absoluten CD4 Zahl $\leq 200/\mu\text{l}$

Dosierung: TMP/SMX*: 5mg TMP/kg KG an 3 Tagen in der Woche (max. TMP Anteil 160 mg pro Tag). Die Gabe an 3 Tagen/Woche ist zur PjP-Prophylaxe ausreichend, zur Therapievereinfachung ist auch die tägliche Gabe in identischer Dosis möglich.

*TMP/SMX: Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Kapitel 14 Versorgungsstrukturen für die Betreuung HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher

Die UN-Kinderrechtskonvention fordert in Artikel 24 eine medizinische Behandlung auf dem höchsten erreichbaren Niveau. Entsprechend hat die Behandlung HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher auf dem gleichen fachlichen Niveau zu erfolgen, wie die Behandlung HIV-infizierter Erwachsener. Maßstäbe für die Qualifikation, kontinuierliche Fortbildung und Dokumentation für Behandler von HIV-infizierten Erwachsenen sind in der Qualitätssicherungsvereinbarung HIV/AIDS (Vereinbarung von Qualitätssicherungsmaßnahmen nach §135 Abs. 2 SGB V zur spezialisierten Versorgung von Patienten mit HIV-Infektion/Aids-Erkrankung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung) dokumentiert, die auch eine Orientierung für die Voraussetzungen zur Behandlung pädiatrischer HIV-Patienten bieten.

Die fachliche Befähigung zur Behandlung HIV-positiver Kinder und Jugendlicher wird durch die Berechtigung zum Führen der Facharztbezeichnung Kinder- und Jugendmedizin, die selbstständige Betreuung von HIV-positiven Kindern und Jugendlichen unter Anleitung über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten, und den Nachweis von 40 Fortbildungspunkten im Bereich HIV/AIDS innerhalb von 3 Jahren erlangt. Wegen der im Vergleich zu internistischen HIV-Medizin geringeren Anzahl pädiatrischer HIV-Patienten sind die in der Qualitätssicherungsvereinbarung benannten Mindestzahlen an Patienten nicht anzuwenden. Zur Einführung in die Pädiatrische HIV-Medizin sind die Kurse der PENTA-Foundation (Tr@inforPedHIV) empfohlen.

Die Behandlung sollte in Anlehnung an die Qualitätssicherungsvereinbarung dokumentiert werden. Zusätzliche Aspekte der pädiatrischen HIV-Medizin sind die Beratung der Sorgeberechtigten, deren Unterstützung bei der Geheimhaltung der HIV-Infektion gegenüber dem Patienten, die altersgemäße Aufklärung der Patienten über die HIV-Diagnose und die Transition. Die Behandlung von HIV-infizierten Kindern und Jugendlichen erfordert eine möglichst große Kontinuität im Behandlungsteam. Dies ist in den Rotationsplänen von Kliniken, welche



pädiatrische HIV-Ambulanzen vorhalten, zu berücksichtigen.

Pädiatrische HIV-Behandler sind auf einen Zugang zu psychologischen und sozialen Diensten mit pädiatrischer Erfahrung angewiesen. Das Behandlungsteam ist darüber aufzuklären, dass gegenüber nicht aufgeklärten Patienten zunächst eine Verschwiegenheit, einzuhalten ist.

Die Notwendigkeit und der Umfang der fachbezogenen kontinuierlichen Fortbildung orientieren sich am medizinischen Fortschritt, nicht an der Anzahl behandelter Patienten. Damit ist der Weiterbildungsaufwand, bezogen auf die Anzahl der behandelten Patienten, in der pädiatrischen HIV-Medizin unverhältnismäßig hoch und gleichzeitig unverzichtbar. In der Behandlung HIV-infizierter Kinder tätige Ärzte benötigen ausreichend Gelegenheit, an HIV-bezogenen Fortbildungsveranstaltungen teilzunehmen. Der Umfang orientiert sich an der Qualitätssicherungsvereinbarung mit mindestens 30 Fortbildungspunkten pro Jahr betragen.

Die Behandlung HIV-infizierter Kinder und Jugendlicher **soll** durch Fachärztinnen und -ärzten für Kinder- und Jugendmedizin mit angemessener Weiterbildung in der HIV-Medizin und Zugang zu pädiatrisch erfahrenen sozialen und psychologischen Diensten mit möglichst hoher personeller Kontinuität koordiniert werden.

Abkürzungen

AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ART	Antiretrovirale Therapie
BB	Blutbild
CDC	Centers for Disease Control
CMV	Cytomegalievirus
DRESS	Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms
EBV	Epstein-Barr-Virus
ED	Einzeldosis
EEG	Elektroenzephalographie
EM	Erythema multiforme
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefektvirus
HSR	Hypersensitivitäts-Reaktionen
HWZ	Halbwertszeit
IfsG	Infektionsschutzgesetz
IGRA	Interferon-Gamma-Release Assay
i.v.	intravenös
IRIS	Immunrekonstitutions-Inflammatorisches Syndrom
KG	Körpergewicht
KOF	Körperoberfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
M. tb.	Mycobacterium tuberculosis
NWG	Nachweisgrenze
NRTI	Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren



ABC	Abacavir
d4T	Stavudin
ddl	Didanosin
FTC	Emtricitabin
3TC	Lamivudin
ZDV	Zidovudin
NrRTI	Nukleotidanaloge Reverse-Transkriptase-Inhibitor
TAF	Tenofovir alafenamid
TDF	Tenofovir-Disoproxil fumarat
INI	Integrase-Inhibitoren
DTG	Dolutegravir
RAL	Raltegravir
EVG	Elvitegravir
NNRTI	Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren
EFV	Efavirenz
ETR	Etravirin
NVP	Nevirapin
RPV	Rilpivirin
PI	Protease-Inhibitoren
ATV	Atazanavir
COBI	Cobicistat
DRV	Darunavir
FPV	Fosamprenavir
LPV	Lopinavir
RTV	Ritonavir
/r	geboostert mit niedrig dosiertem RTV



/c	geboostert mit Cobicistat
PENTA	Paediatric European Network for the Treatment of AIDS
PEP	Postexpositionsprophylaxe
PJP	Pneumocystis-jirovecii-Pneumonie
p.o.	per os
s.c.	subcutan
SJS	Stevens-Johnson- Syndrom
SSW	Schwangerschaftswoche
TB	Tuberkulose
Tbl.	Tablette(n)
TDM	Therapeutisches „drug monitoring“
TEN	Toxische epidermale Nekrolyse
tgl.	täglich
THT	Tuberkulin-Hauttest
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
VL	Viruslast
ZNS	Zentralnervensystem



Mitglieder der Arbeitsgruppe (alphabetische Reihenfolge):

Prof. Dr. Ulrich Baumann, Hannover^{1,2}
Dr. Bernd Buchholz, Mannheim¹
Dr. Cornelia Feiterna-Sperling, Berlin^{1,2}
Prof. Dr. Elisabeth Förster-Waldl, Wien¹
Johannes Hartmann, Frankfurt^{1,2}
Priv.-Doz. Dr. Robin Kobbe, Hamburg¹
Dr. Dr. Christoph Königs, Frankfurt^{1,2}
Dr. Ulrich Marcus, Berlin^{1,2}
Dr. Elke Maritz, Freiburg^{1,2}
Priv.-Doz. Dr. Jennifer Neubert, Düsseldorf^{1,2}

Prof. Dr. Tim Niehues, Krefeld²
Dr. Gundula Notheis, Augsburg^{1,2}
Dr. Armin Schafberger, Berlin¹
Franz Sollinger, München^{1,2}
Dr. Stefan Trapp, Bremen
Dr. Ulrich von Both, München
Prof. Dr. Uwe Wintergerst, Braunau am Inn^{1,2}
Dr. Jakob Zierk, Erlangen^{1,2}

¹ Teilnehmer der Konsensuskonferenz am 16.05.2018

² Teilnehmer der Konsensuskonferenz am 19.09.2018

**Annahme der aktuellen Version durch Mitgliederbeschluss
der Deutschen AIDS Gesellschaft e.V. (DAIG) am 29.03.2019**

Leitlinienkoordination:

Dr. Cornelia Feiterna-Sperling
Charité Universitätsmedizin Berlin
Klinik für Pädiatrie m. S. Pneumologie und Immunologie
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin

Dr. Dr. Christoph Königs
Universitätsklinikum Frankfurt
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Gerinnungszentrum
Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt am Main



Literatur

1. Luzuriaga, K., et al., *Dynamics of human immunodeficiency virus type 1 replication in vertically infected infants*. J Virol, 1999. **73**(1): p. 362-7.
2. Shearer, W.T., et al., *Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group*. N Engl J Med, 1997. **336**(19): p. 1337-42.
3. Cervia, J.S., *Addressing the Needs of Youth With HIV Infection in the Era of Combination Antiretroviral Therapy*. Clin Infect Dis, 2016. **62**(7): p. 947.
4. de Martino, M., L. Galli, and E. Chiappini, *Perinatal human immunodeficiency virus type-1 in the 21st century: new challenges in treatment and health care organization*. Pediatr Infect Dis J, 2015. **34**(5 Suppl 1): p. S1-2.
5. Neubert, J., et al., *[Guideline for antiretroviral therapy of HIV-infected children and adolescents]*. Klin Padiatr, 2012. **224**(2): p. 98-110.
6. AWMF-Leitlinie 055-002 S2-Leitlinie: *HIV-Therapie in der Schwangerschaft und bei HIV-exponierten Neugeborenen*. 2017.
7. Gutierrez, M., et al., *Has highly active antiretroviral therapy increased the time to seroreversion in HIV exposed but uninfected children?* Clin Infect Dis, 2012. **55**(9): p. 1255-61.
8. Burgard, M., et al., *Performance of HIV-1 DNA or HIV-1 RNA tests for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection during anti-retroviral prophylaxis*. J Padiatr, 2012. **160**(1): p. 60-6 e1.
9. Donovan, M. and P. Palumbo, *Diagnosis of HIV: challenges and strategies for HIV prevention and detection among pregnant women and their infants*. Clin Perinatol, 2010. **37**(4): p. 751-63, viii.
10. Havens, P.L., L.M. Mofenson, and A. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric, *Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States*. Pediatrics, 2009. **123**(1): p. 175-87.
11. Lilian, R.R., et al., *A mathematical model evaluating the timing of early diagnostic testing in HIV-exposed infants in South Africa*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2014. **67**(3): p. 341-8.
12. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories,

- Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV infection: Updated Recommendations.* Available at <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>. Published June 27, 2014. Accessed May 22, 2018.
13. Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories, *2018 Quick reference guide: Recommended laboratory HIV testing algorithm for serum or plasma specimens.* Available at <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/50872>. Updated January 2018. Accessed October 22, 2018.
 14. de Souza, M.S., et al., *Initiation of Antiretroviral Therapy During Acute HIV-1 Infection Leads to a High Rate of Nonreactive HIV Serology.* Clin Infect Dis, 2016. **63**(4): p. 555-61.
 15. Hare, C.B., et al., *Seroreversion in subjects receiving antiretroviral therapy during acute/early HIV infection.* Clin Infect Dis, 2006. **42**(5): p. 700-8.
 16. Kuhn, L., et al., *Young age at start of antiretroviral therapy and negative HIV antibody results in HIV-infected children when suppressed.* AIDS, 2015. **29**(9): p. 1053-60.
 17. Payne, H., et al., *Reactivity of routine HIV antibody tests in children who initiated antiretroviral therapy in early infancy as part of the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) trial: a retrospective analysis.* Lancet Infect Dis, 2015. **15**(7): p. 803-9.
 18. Mallal, S., et al., *HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir.* N Engl J Med, 2008. **358**(6): p. 568-79.
 19. Centers for Disease Control and Prevention, *CDC Revised surveillance case definition for HIV infection-United States, 2014.* MMWR Recommendations and reports 2014;63(Rr-03):1-10.
 20. Lundgren J.D., et al., *Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection.* N Engl J Med, 2015. **373**(9): p. 795-807.
 21. Bamford A., et al., *Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life.* HIV Med, 2015.
 22. Foster, C., et al., *Paediatric European Network for Treatment of AIDS Treatment Guideline 2016 update: antiretroviral therapy recommended for all children living with HIV.* HIV Med, 2017. **18**(2): p. 133-134.
 23. Violari, A., et al., *Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants.* N Engl J Med, 2008. **359**(21): p. 2233-44.



24. Goetghebuer, T., et al., *Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants*. AIDS, 2009. **23**(5): p. 597-604.
25. Weber, V., et al., *Neurocognitive development in HIV-positive children is correlated with plasma viral loads in early childhood*. Medicine (Baltimore), 2017. **96**(23): p. e6867.
26. Puthanakit, T., et al., *Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial*. Lancet Infect Dis, 2012. **12**(12): p. 933-41.
27. Schomaker, M., et al., *Optimal timing of antiretroviral treatment initiation in HIV-positive children and adolescents: a multiregional analysis from Southern Africa, West Africa and Europe*. Int J Epidemiol, 2017. **46**(2): p. 453-465.
28. Szubert, A.J., et al., *Pubertal development in HIV-infected African children on first-line antiretroviral therapy*. AIDS, 2015. **29**(5): p. 609-18.
29. Nachman, S.A., et al., *Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children: a randomized controlled trial*. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 338 Study Team. JAMA, 2000. **283**(4): p. 492-8.
30. Violari, A., et al., *Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children*. N Engl J Med, 2012. **366**(25): p. 2380-9.
31. Babiker, A., et al., *First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial*. Lancet Infect Dis, 2011. **11**(4): p. 273-83.
32. Deutsche AIDS-Gesellschaft, *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion Version 7 vom 29.11.2017*, Deutsche AIDS-Gesellschaft: www.daignet.de.
33. Nachman, S., et al., *Safety and efficacy at 240 weeks of different raltegravir formulations in children with HIV-1: a phase 1/2 open label, non-randomised, multicentre trial*. Lancet HIV, 2018. **5**(12): p. e715-e722.
34. Nachman, S., et al., *Pharmacokinetics, safety, and 48-week efficacy of oral raltegravir in HIV-1-infected children aged 2 through 18 years*. Clin Infect Dis, 2014. **58**(3): p. 413-22.
35. Viani, R.M., et al., *Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Dolutegravir in Treatment-experienced HIV-1 Infected Adolescents: Forty-eight-week Results from IMPAACT P1093*. Pediatr Infect Dis J, 2015. **34**(11): p. 1207-13.



36. Wiznia, A., et al., *IMPAACT 1093: Dolutegravir in 6- to 12-Year-Old HIV-Infected Children: 48-Week Results.* , in *CROI*. 2016: Boston, Massachusetts.
37. Green, H., et al., *Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children.* *AIDS*, 2007. **21**(8): p. 947-55.
38. Bergshoeff, A., et al., *Plasma pharmacokinetics of once- versus twice-daily lamivudine and abacavir: simplification of combination treatment in HIV-1-infected children (PENTA-13).* *Antivir Ther*, 2005. **10**(2): p. 239-46.
39. Arribas, J.R., et al., *Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naive patients: 144-week analysis.* *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. **47**(1): p. 74-8.
40. Gallant, J.E., et al., *Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV.* *N Engl J Med*, 2006. **354**(3): p. 251-60.
41. Sax, P.E., et al., *Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy.* *N Engl J Med*, 2009. **361**(23): p. 2230-40.
42. McComsey, G.A., et al., *Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naive persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACTG A5202.* *J Infect Dis*, 2011. **203**(12): p. 1791-801.
43. Natukunda, E., et al., *Safety, efficacy, and pharmacokinetics of single-tablet elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in virologically suppressed, HIV-infected children: a single-arm, open-label trial.* *Lancet Child Adolesc Health*, 2017. **1**(1): p. 27-34.
44. Cid-Silva, P., et al., *Treatment with tenofovir alafenamide fumarate worsens the lipid profile of HIV-infected patients versus treatment with tenofovir disoproxil fumarate, each coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine.* *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018.
45. Saez-Llorens, X., et al., *Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children.* *Pediatr Infect Dis J*, 2003. **22**(3): p. 216-24.
46. Kiser, J.J., et al., *Atazanavir and atazanavir/ritonavir pharmacokinetics in HIV-infected infants, children, and adolescents.* *AIDS*, 2011. **25**(12): p. 1489-96.



47. Rutstein, R.M., et al., *Long-term safety and efficacy of atazanavir-based therapy in HIV-infected infants, children and adolescents: the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 1020A*. *Pediatr Infect Dis J*, 2015. **34**(2): p. 162-7.
48. Blanche, S., et al., *Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents*. *AIDS*, 2009. **23**(15): p. 2005-13.
49. Hunt, G.M., et al., *HIV-1 drug resistance at antiretroviral treatment initiation in children previously exposed to single-dose nevirapine*. *AIDS*, 2011. **25**(12): p. 1461-9.
50. Lockman, S., et al., *Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine*. *N Engl J Med*, 2007. **356**(2): p. 135-47.
51. Palumbo, P., et al., *Antiretroviral treatment for children with peripartum nevirapine exposure*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(16): p. 1510-20.
52. Jao, J., et al., *Improvement in lipids after switch to boosted atazanavir or darunavir in children/adolescents with perinatally acquired HIV on older protease inhibitors: results from the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study*. *HIV Med*, 2018. **19**(3): p. 175-183.
53. Briz, V., et al., *Potent and sustained antiviral response of raltegravir-based highly active antiretroviral therapy in HIV type 1-infected children and adolescents*. *Pediatr Infect Dis J*, 2012. **31**(3): p. 273-7.
54. Nachman, S., et al., *Pharmacokinetics and 48-Week Safety and Efficacy of Raltegravir for Oral Suspension in Human Immunodeficiency Virus Type-1-Infected Children 4 Weeks to 2 Years of Age*. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2015. **4**(4): p. e76-83.
55. Clarke, D.F., et al., *IMPAACT P1110: Raltegravir pharmacokinetics and safety in HIV-1 exposed neonates: dose finding study*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 13-17, 2017, Seattle, Washington, #757.
56. Zash, R., J. Makhema, and R.L. Shapiro, *Neural-Tube Defects with Dolutegravir Treatment from the Time of Conception*. *N Engl J Med*, 2018. **379**(10): p. 979-981.
57. Gaur, A.H., et al., *Safety, efficacy, and pharmacokinetics of a single-tablet regimen containing elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir alafenamide in treatment-naive, HIV-infected adolescents: a single-arm, open-label trial*. *Lancet HIV*, 2016. **3**(12): p. e561-e568.
58. Luzuriaga, K., et al., *Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(19): p. 1343-9.



59. Luzuriaga, K., et al., *Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children*. J Infect Dis, 1996. **174**(4): p. 713-21.
60. Verweel, G., et al., *Nevirapine use in HIV-1-infected children*. AIDS, 2003. **17**(11): p. 1639-47.
61. Anabwani, G., et al., *Nevirapine extended-release formulation tablets in HIV-1-infected children--long-term follow-up*. Clin Infect Dis, 2015. **61**(3): p. 476-9.
62. Giaquinto, C., et al., *Steady-state pharmacokinetics of nevirapine extended-release tablets in HIV-1-infected children and adolescents: an open-label, multiple-dose, cross-over study*. Pediatr Infect Dis J, 2014. **33**(7): p. e173-9.
63. Sorsa, A., *Clinical, Immunological and Virological Responses of Zidovudine-Lamivudine-Nevirapine versus Zidovudine-Lamivudine-Efavirenz Antiretroviral Treatment (ART) Among HIV-1 Infected Children: Asella Teaching and Referral Hospital, South-East Ethiopia*. Open Med Inform J, 2018. **12**: p. 11-18.
64. Teglas, J.P., et al., *Tolerance of efavirenz in children*. AIDS, 2001. **15**(2): p. 241-3.
65. Turkova, A., et al., *Weekends-off efavirenz-based antiretroviral therapy in HIV-infected children, adolescents and young adults (BREATHER): Extended follow-up results of a randomised, open-label, non-inferiority trial*. PLoS One, 2018. **13**(4): p. e0196239.
66. Innes, S., et al., *Early severe HIV disease precedes early antiretroviral therapy in infants: Are we too late?* J Int AIDS Soc, 2014. **17**: p. 18914.
67. van Zyl, G.U., et al., *Early Antiretroviral Therapy in South African Children Reduces HIV-1-Infected Cells and Cell-Associated HIV-1 RNA in Blood Mononuclear Cells*. J Infect Dis, 2015. **212**(1): p. 39-43.
68. Cotton, M.F., et al., *The last and first frontier--emerging challenges for HIV treatment and prevention in the first week of life with emphasis on premature and low birth weight infants*. J Int AIDS Soc, 2015. **18**(Suppl 6): p. 20271.
69. Clarke, D.F., et al., *Raltegravir in vitro effect on bilirubin binding*. Pediatr Infect Dis J, 2013. **32**(9): p. 978-80.
70. McArthur, M.A., et al., *Twin preterm neonates with cardiac toxicity related to lopinavir/ritonavir therapy*. Pediatr Infect Dis J, 2009. **28**(12): p. 1127-9.
71. Simon, A., et al., *Association of prenatal and postnatal exposure to lopinavir-ritonavir and adrenal dysfunction among uninfected infants of HIV-infected mothers*. JAMA, 2011.



- 306(1):** p. 70-8.
72. de Waal, R., et al., *Nevirapine concentrations in preterm and low birth weight HIV-exposed infants: implications for dosing recommendations*. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33(12)**: p. 1231-3.
73. Capparelli, E., et al., *Nevirapine (NVP) concentrations in HIV-infected newborns receiving therapeutic dosing*. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, February 22-25, 2016, Boston, Massachusetts, #815.
74. The European Pregnancy and Paediatric HIV Collaboration Cohort (EPPICC) study group, *Time to Switch to Second-line Antiretroviral Therapy in Children With Human Immunodeficiency Virus in Europe and Thailand*. *Clin Infect Dis*, 2018. **66(4)**: p. 594-603.
75. Davidson, I., et al., *The frequency and reasons for antiretroviral switching with specific antiretroviral associations: the SWITCH study*. *Antiviral Res*, 2010. **86(2)**: p. 227-9.
76. 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)**: p. 57-65.
77. Mallolas, J., et al., *Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2009. **51(1)**: p. 29-36.
78. Martinez, E., et al., *Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study*. *AIDS*, 2010. **24(11)**: p. 1697-707.
79. McComsey, G., et al., *Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study*. *Pediatrics*, 2003. **111(3)**: p. e275-81.
80. Valantin, M.A., et al., *Switching the nucleoside reverse transcriptase inhibitor backbone to tenofovir disoproxil fumarate + emtricitabine promptly improves triglycerides and low-density lipoprotein cholesterol in dyslipidaemic patients*. *J Antimicrob Chemother*, 2010. **65(3)**: p. 556-61.
81. Viergever, R.F., et al., *Changes in hematological parameters after switching treatment of HIV-infected patients from zidovudine to abacavir or tenofovir DF*. *HIV Clin Trials*, 2009. **10(2)**: p. 125-8.
82. Pretorius, E., H. Klinker, and B. Rosenkranz, *The role of therapeutic drug monitoring in the management of patients with human immunodeficiency virus infection*. *Ther Drug Monit*,



2011. **33**(3): p. 265-74.
83. van Luin, M., et al., *Efavirenz dose reduction is safe in patients with high plasma concentrations and may prevent efavirenz discontinuations*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **52**(2): p. 240-5.
84. Skeie, L. and A. Maeland, *Can efavirenz be taken in the morning?* Scand J Infect Dis, 2006. **38**(11-12): p. 1089-91.
85. Capetti, A.F., et al., *Morning dosing for dolutegravir-related insomnia and sleep disorders*. HIV Med, 2018. **19**(5): p. e62-e63.
86. Hoffmann, C., et al., *Reply to Letter 'Morning dosing for dolutegravir-related insomnia and sleep disorders' by Capetti et al.* HIV Med, 2018. **19**(5): p. e60-e61.
87. Bangsberg, D.R., *Less than 95% adherence to nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy can lead to viral suppression*. Clin Infect Dis, 2006. **43**(7): p. 939-41.
88. Paterson, D.L., et al., *Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection*. Ann Intern Med, 2000. **133**(1): p. 21-30.
89. Cohen, M.S., et al., *Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy*. N Engl J Med, 2011. **365**(6): p. 493-505.
90. Paterson, D.L., B. Potoski, and B. Capitano, *Measurement of adherence to antiretroviral medications*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **31 Suppl 3**: p. S103-6.
91. Tebbi, C.K., *Treatment compliance in childhood and adolescence*. Cancer, 1993. **71**(10 Suppl): p. 3441-9.
92. Chesney, M., *Adherence to HAART regimens*. AIDS Patient Care STDS, 2003. **17**(4): p. 169-77.
93. Garcia de Olalla, P., et al., *Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2002. **30**(1): p. 105-10.
94. Litt, I.F. and W.R. Cuskey, *Compliance with medical regimens during adolescence*. Pediatr Clin North Am, 1980. **27**(1): p. 3-15.
95. Hosek, S.G., et al., *Project ACCEPT: Evaluation of a Group-Based Intervention to Improve Engagement in Care for Youth Newly Diagnosed with HIV*. AIDS Behav, 2018. **22**(8): p. 2650-2661.



96. Stankievich, E., et al., *Utility of Mobile Communication Devices as a Tool to Improve Adherence to Antiretroviral Treatment in HIV-infected Children and Young Adults in Argentina*. *Pediatr Infect Dis J*, 2018. **37**(4): p. 345-348.
97. Ridgeway, K., et al., *Interventions to improve antiretroviral therapy adherence among adolescents in low- and middle-income countries: A systematic review of the literature*. *PLoS One*, 2018. **13**(1): p. e0189770.
98. Hirasen, K., et al., *The right combination - treatment outcomes among HIV-positive patients initiating first-line fixed-dose antiretroviral therapy in a public sector HIV clinic in Johannesburg, South Africa*. *Clin Epidemiol*, 2018. **10**: p. 17-29.
99. van Galen, K.A., J.F. Nellen, and P.T. Nieuwkerk, *The Effect on Treatment Adherence of Administering Drugs as Fixed-Dose Combinations versus as Separate Pills: Systematic Review and Meta-Analysis*. *AIDS Res Treat*, 2014. **2014**: p. 967073.
100. Konopnicki, D., et al., *Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort*. *AIDS*, 2005. **19**(6): p. 593-601.
101. Sokal, E.M. and P. Nannini, *Chapter 6.1. Pediatric Chronic Hepatitis B and C: 30 Years of ESPGHAN Clinical Research and Recommendations*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018. **66 Suppl 1**: p. S119-S121.
102. Sarrazin, C., et al., *[Prophylaxis, diagnosis and therapy of hepatitis-C-virus (HCV) infection: the German guidelines on the management of HCV infection - AWMF-Register-No.: 021/012]*. *Z Gastroenterol*, 2018. **56**(7): p. 756-838.
103. Bortolotti, F., et al., *Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease*. *Gastroenterology*, 2008. **134**(7): p. 1900-7.
104. Iorio, R., et al., *Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience*. *Clin Infect Dis*, 2005. **41**(10): p. 1431-7.
105. Zuccotti, G.V., et al., *Infants vertically infected with hepatitis C: a long term longitudinal follow-up*. *Pediatr Med Chir*, 2004. **26**(1): p. 50-2.
106. Indolfi, G., D. Serranti, and M. Resti, *Direct-acting antivirals for children and adolescents with chronic hepatitis C*. *Lancet Child Adolesc Health*, 2018. **2**(4): p. 298-304.
107. Rockstroh, J.K., et al., *Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Patients Coinfected With Hepatitis C Virus and Human Immunodeficiency Virus Type 1: The EXPEDITION-2 Study*. *Clin Infect Dis*, 2018. **67**(7): p. 1010-1017.



108. Balistreri, W.F., et al., *The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection*. Hepatology, 2017. **66**(2): p. 371-378.
109. Wirth, S., et al., *Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection*. Hepatology, 2017. **66**(4): p. 1102-1110.
110. Jonas, M.M., et al., *Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Patients with Genotypes 1-6 Chronic HCV Infection: Part 1 of the DORA Study*, AASLD The Liver Meeting, November 9-13, 2018: San Francisco, California, #2379.
111. Venturini, E., et al., *Tuberculosis and HIV co-infection in children*. BMC Infect Dis, 2014. **14 Suppl 1**: p. S5.
112. Turkova, A., et al., *Prevalence, incidence, and associated risk factors of tuberculosis in children with HIV living in the UK and Ireland (CHIPS): a cohort study*. Lancet HIV, 2015. **2**(12): p. e530-9.
113. Madhi, S.A., et al., *Correlation between CD4+ lymphocyte counts, concurrent antigen skin test and tuberculin skin test reactivity in human immunodeficiency virus type 1-infected and -uninfected children with tuberculosis*. Pediatr Infect Dis J, 1999. **18**(9): p. 800-5.
114. Schaaf, H.S., et al., *Culture-confirmed childhood tuberculosis in Cape Town, South Africa: a review of 596 cases*. BMC Infect Dis, 2007. **7**: p. 140.
115. Feiterna-Sperling, C., et al., *[Consensus-Based Guidelines for Diagnosis, Prevention and Treatment of Tuberculosis in Children and Adolescents - A Guideline on Behalf of the German Society for Pediatric Infectious Diseases (DGPI)]*. Pneumologie, 2017. **71**(10): p. 629-680.
116. Rabie, H., et al., *Antiretroviral treatment in HIV-infected children who require a rifamycin-containing regimen for tuberculosis*. Expert Opin Pharmacother, 2017. **18**(6): p. 589-598.
117. Nahid, P., et al., *Executive Summary: Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis*. Clin Infect Dis, 2016. **63**(7): p. 853-67.
118. Ren, Y., et al., *Effect of rifampicin on efavirenz pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis*. J Acquir Immune Defic Syndr, 2009. **50**(5): p. 439-43.
119. Elsherbiny, D., et al., *Population pharmacokinetics of nevirapine in combination with rifampicin-based short course chemotherapy in HIV- and tuberculosis-infected South African patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2009. **65**(1): p. 71-80.



120. McIlleron, H., et al., *Lopinavir exposure is insufficient in children given double doses of lopinavir/ritonavir during rifampicin-based treatment for tuberculosis*. *Antivir Ther*, 2011. **16**(3): p. 417-21.
121. Ren, Y., et al., *Effect of rifampicin on lopinavir pharmacokinetics in HIV-infected children with tuberculosis*. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 2008. **47**(5): p. 566-9.
122. Wenning, L.A., et al., *Effect of rifampin, a potent inducer of drug-metabolizing enzymes, on the pharmacokinetics of raltegravir*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2009. **53**(7): p. 2852-6.
123. Grinsztejn, B., et al., *Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial*. *Lancet Infect Dis*, 2014. **14**(6): p. 459-67.
124. Gibb, D., et al., *Impact of Raltegravir intensification of first-line art on IRIS in reality trial*, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 4-7, 2018, Boston, Massachusetts, #23.
125. Meyers, T., et al., *P1101: Phase I/II study of raltegravir containing regimen in HIV-TB cotreated children*, Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, March 4-7, 2018, Boston, Massachusetts, #845.
126. Maartens, G., M. Boffito, and C.W. Flexner, *Compatibility of next-generation first-line antiretrovirals with rifampicin-based antituberculosis therapy in resource limited settings*. *Curr Opin HIV AIDS*, 2017. **12**(4): p. 355-358.
127. Bolton Moore, C., et al., *CYP2B6 genotype-directed dosing is required for optimal efavirenz exposure in children 3-36 months with HIV infection*. *AIDS*, 2017. **31**(8): p. 1129-1136.
128. Meintjes, G., et al., *Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: case definitions for use in resource-limited settings*. *Lancet Infect Dis*, 2008. **8**(8): p. 516-23.
129. Lai R. P., Meintjes G., and Wilkinson R. J., *HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome*. *Semin Immunopathol*, 2016. **38**(2): p. 185-98.
130. Gkentzi, D., et al., *Incidence, spectrum and outcome of immune reconstitution syndrome in HIV-infected children after initiation of antiretroviral therapy*. *Pediatr Infect Dis J*, 2014. **33**(9): p. 953-8.
131. Meintjes, G., et al., *Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome*. *AIDS*, 2010. **24**(15): p. 2381-90.



132. Meintjes, G., et al., *Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS*. N Engl J Med, 2018. **379**(20): p. 1915-1925.
133. World Health Organization (WHO), *Guideline on HIV disclosure counselling for children up to 12 years of age*. 2011 [cited 2018 October 22].
134. Schelling, P. and T. Gaibler, *Aufklärungspflicht und Einwilligungsfähigkeit: Regeln für diffizile Konstellationen*. Deutsches Ärzteblatt, 2012. **109**(10): p. A 476 - A 478.
135. Judd, A. and M.A. Davies, *Adolescent transition among young people with perinatal HIV in high-income and low-income settings*. Curr Opin HIV AIDS, 2018. **13**(3): p. 236-248.
136. Mirani, G., et al., *Changing Trends in Complications and Mortality Rates Among US Youth and Young Adults With HIV Infection in the Era of Combination Antiretroviral Therapy*. Clin Infect Dis, 2015. **61**(12): p. 1850-61.
137. Collins, I.J., et al., *Clinical Status of Adolescents with Perinatal HIV at Transfer to Adult Care in the UK/Ireland*. Clin Infect Dis, 2017. **64**(8): p. 1105-1112.
138. Cervia, J.S., *Easing the transition of HIV-infected adolescents to adult care*. AIDS Patient Care STDS, 2013. **27**(12): p. 692-6.
139. Boden, D., et al., *HIV-1 drug resistance in newly infected individuals*. JAMA, 1999. **282**(12): p. 1135-41.
140. Izzo, I., et al., *Perinatally HIV-Infected Youths After Transition from Pediatric to Adult Care, a Single-Center Experience from Northern Italy*. AIDS Res Hum Retroviruses, 2018. **34**(3): p. 241-243.
141. Foster, C. and S. Fidler, *Optimizing HIV transition services for young adults*. Curr Opin Infect Dis, 2018. **31**(1): p. 33-38.
142. Judd, A., et al., *Growing up with perinatal HIV: changes in clinical outcomes before and after transfer to adult care in the UK*. J Int AIDS Soc, 2017. **20**(Suppl 3): p. 21577.
143. Makwana, N. and F.A. Riordan, *Prospective study of community needlestick injuries*. Arch Dis Child, 2005. **90**(5): p. 523-4.
144. Nourse, C.B., et al., *Childhood needlestick injuries in the Dublin metropolitan area*. Ir Med J, 1997. **90**(2): p. 66-9.
145. Papenburg, J., et al., *Pediatric injuries from needles discarded in the community: epidemiology and risk of seroconversion*. Pediatrics, 2008. **122**(2): p. e487-92.



146. Russell, F.M. and M.C. Nash, *A prospective study of children with community-acquired needlestick injuries in Melbourne*. J Paediatr Child Health, 2002. **38**(3): p. 322-3.
147. Wyatt, J.P., C.E. Robertson, and W.G. Scobie, *Out of hospital needlestick injuries*. Arch Dis Child, 1994. **70**(3): p. 245-6.
148. Rodger, A.J., et al., *Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy*. JAMA, 2016. **316**(2): p. 171-81.
149. Deutsche AIDS-Gesellschaft, *Deutsch-Österreichische Leitlinien zur Postexpositionellen Prophylaxe der HIV-Infektion*. 2018, Deutsche AIDS-Gesellschaft: www.daignet.de.
150. Bamford, A., G. Tudor-Williams, and C. Foster, *Post-exposure prophylaxis guidelines for children and adolescents potentially exposed to HIV*. Arch Dis Child, 2017. **102**(1): p. 78-83.
151. Robert Koch-Institut, *Wissenschaftliche Begründung für die Änderung der Empfehlung zur Impfung gegen Hepatitis B*. 2013, Robert Koch-Institut: www.rki.de.
152. Bamford, A., et al., *Immunisation practices in centres caring for children with perinatally acquired HIV: A call for harmonisation*. Vaccine, 2016. **34**(46): p. 5587-5594.
153. Fernandez-Ibieta, M., J.T. Ramos-Amador, and I. Aunon-Martin, *HIV-infected children vaccination coverage and safety in a Western European cohort: a retrospective study*. Int J STD AIDS, 2007. **18**(5): p. 351-3.
154. Valour, F., et al., *Vaccination coverage against hepatitis A and B viruses, Streptococcus pneumoniae, seasonal flu, and A(H1N1)2009 pandemic influenza in HIV-infected patients*. Vaccine, 2014. **32**(35): p. 4558-64.
155. Ehl, S., et al., Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2018. **61**(10): p. 1307-1308.

Erstveröffentlichung: **12/2001**

Überarbeitung von: **06/2019**

Nächste Überprüfung geplant: **06/2024**

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online