

ALLAN BROLUND, HAMBURG

# Perinatale HIV-Infektion oder Not macht erfinderisch

Bei der Erstvorstellung in unserer Ambulanz war der Säugling, ein Frühgeborenes aus der 35. Schwangerschaftswoche, gerade sieben Wochen alt. Zwei Wochen vor der Vorstellung war bei ihm die Diagnose einer perinatal erworbenen HIV-1-Infektion gestellt worden. Die bei uns durchgeführten Untersuchungen zeigten eine Viruslast von über 18 Millionen Kopien / $\mu$ l und eine beginnende Gedeihstörung mit einer stagnierenden Gewichtszunahme unterhalb der 3. Perzentile. Die Resistenzanalyse zeigte eine nahezu vollständige Resistenz im NRTI- und NNRTI-Bereich (Tab. 1).

## FRÜHE THERAPIE INDIZIERT

Die HIV-Infektion im Alter von unter 12 Monaten sollte aufgrund des hohen Mortalitätsrisikos unabhängig von Helferzellzahl und Viruslast antiretroviral behandelt werden. Voraussetzung für die Behandlung von HIV-infizierten Kindern sind sowohl das Vorliegen einer Zulassung der Medikamente im Kindesalter als auch die Verfügbarkeit von pädiatrischen Formulierungen. Gleichzeitig müssen psychosoziale Faktoren in Betracht gezogen werden, speziell im Hinblick auf die Fähigkeit der Eltern die notwendige Therapieadhärenz zu gewährleisten.

Angesichts der ausgeprägten Resistenz entschlossen wir uns zu einer Therapie mit Raltegravir, Lopinavir/r und Lamivudin zweimal täglich. Eine Zulassung gibt es für diese Therapiestrategie nicht, dennoch wagten wir diesen Versuch, da wir bei den äußerst limitierten Alternativen ein Therapieversagen unter einer funktionellen Monotherapie unbedingt vermeiden wollten.

Für Lopinavir/r und Lamivudin gibt es relativ gute Erfahrungen in der pädiatrischen Anwendung sowie entsprechende Formulierungen. Für die Kombination mit Raltegravir gab es zum damaligen Zeitpunkt 2010 lediglich einige wenige Therapieversuche bei Kindern ab sechs Jahren.

## HERSTELLUNG EINER LÖSUNG

Für Raltegravir gab es zudem weder eine Formulierung in Saft- oder Pulverform noch eine Dosisempfehlung für die Therapie im Kindesalter. Nach intensiver Literaturrecherche extrapolierten wir aus den bisher veröffentlichten Therapieversuchen bei älteren Kindern eine Dosis von 6 mg/kg Körpergewicht zweimal pro

Tag. Zur Applikation wurden die Raltegravir Tabletten gemörsert, abgewogen und mit Manitol und Siliciumdioxid zur besseren Wasserlöslichkeit in Kapseln abgefüllt. Die Kapseln wurden dann von der Mutter eröffnet, der Inhalt in Wasser gelöst und die Suspension mit einer Spritze dem Säugling oral appliziert. Die Dosierung wurde alle 4-8 Wochen an das sich verändernde Gewicht des Kindes angepasst.

Unter der Therapie kam es zu einem Abfall der Viruslast bis unter 200 Kopien/ml nach 20 Wochen. Nach einer Therapiedauer von 48 Wochen befand sich die Viruslast unter der Nachweisgrenze von 20 Kopien/ml.

## PHARMAKOKINETIK

Zur Therapiekontrolle führten wir außerdem pharmakokinetische Messungen durch und konnten Talspiegel von  $C_{min}$  146 ng/ml (20-250 ng/ml) und Maximalspiegel von  $C_{max}$  1.960 ng/ml (1.570-

NRTI Resistenzmutationen:	M41L, D67N, K70R, V75M, M184V, L210W, T215Y			
NNRTI Resistenzmutationen:	K101E, V106M, G190A			
Andere Mutationen:	E44D, E138A			
	<b>Nukleoside RTI</b>		<b>Non-Nukleoside RTI</b>	
Lamivudin (3TC)	Ausgeprägte Resistenz	Efavirenz (EFV)	Ausgeprägte Resistenz	
Abacavir (ABC)	Ausgeprägte Resistenz	Etravirin (ETR)	Geringe Resistenz	
Zidovudin (AZT)	Ausgeprägte Resistenz	Nevirapin (NVP)	Ausgeprägte Resistenz	
Stavudin (D4T)	Ausgeprägte Resistenz	Rilpivirin (NVP)	Geringe Resistenz	
Didanosin (DDI)	Ausgeprägte Resistenz			
Emtricitabin (FTC)	Ausgeprägte Resistenz			
Tenofovir (TDF)	Ausgeprägte Resistenz			
PI Major-Resistenzmutationen:	Keine			
PI Minor-Resistenzmutationen:	L10I, E35G			
Andere Mutationen:	I13V, K20I, M36I, L89M			
	<b>Protease-Inhibitoren</b>			
Atazanavir/r (ATV/r)	Empfindlich	lopinavir/r (LPV/r)	Empfindlich	
Darunavir/r (DRV/r)	Empfindlich	Nelfinavir (NFV)	Geringe Resistenz	
Fosamprenavir/r (FPV/r)	Empfindlich	Saquinavir (SQV/r)	Empfindlich	
Indinavir/r (IDV/r)	Empfindlich	Tipranavir/r (TPV/r)	Empfindlich	

Tab. 1 Resistenztest des Neugeborenen und Interpretation

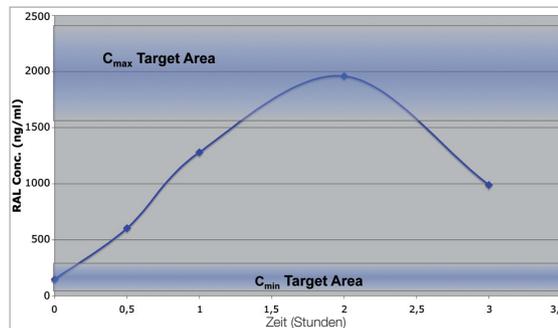


Abb. 1 Steady state bei Dosierung von 45 mg (6 mg/kg)

Parameter	Patient
$C_{min}$	146 ng/ml
$C_{max}$	1960 ng/ml
$T_{max}$	2 h

Tab. 2 Minimale ( $C_{min}$ ), maximale ( $C_{max}$ ) Konzentration und Zeit bis zur maximalen Konzentration ( $T_{max}$ )

2.450 ng/ml) feststellen (Abb. 1, Tab. 2). In regelmäßigen Gesprächen mit der Mutter thematisierten wir immer wieder die Therapiesituation des Kindes und die geringen Alternativen im Falle eines virologischen Versagens. Im Bewusstsein dieser sehr speziellen Situation sorgt sie zuverlässig für die regelmäßige Einnahme der Medikamente. Sie legte damit die Grundlage für das gute virologische Ansprechen der Therapie, die von unserem Patienten bisher gut vertragen wird.

#### THERAPIE DER MUTTER?

Bei aller Freude über das gute Ansprechen des Kindes muss jedoch geklärt werden, wie es überhaupt zu dieser Situation kommen konnte. Dies ist bis heute Gegenstand eines juristischen Verfahrens. Dabei ist unstrittig, dass sich im dreijährigen Verlauf der Therapie der Mutter unseres Patienten mit Nevirapin und Zidovudin/Lamivudin bei wechselnden Viruslasten bis zu 100.000 Kopien/ $\mu$ l und sukzessive abfallenden CD4-Zahl bis auf 194/ $\mu$ l kein Therapieerfolg einstellte. Eine Umstellung der Therapie wurde weder vor, während oder nach der Schwangerschaft eingeleitet. Bei der Schwangeren musste schließlich bei vorzeitigem Blasensprung mit einer Viruslast von über 100.000 Kopien/ml eine Notsectio durchgeführt werden. Diese fand in einer Klinik statt, welche nicht regelmäßig HIV-infizierte Frauen entbindet. Dort fiel nicht auf, dass kein aktueller Resistenztest der Mutter vorlag und so bestand die Hochrisiko-

Transmissionsprophylaxe des Neugeborenen aus Zidovudin, Nevirapin und Lamivudin und war somit identisch zur Therapie, unter der die Mutter bereits seit Jahren versagt hatte. Die Verkettung all dieser Umstände führte letztendlich zu einer Infektion des Neugeborenen.

#### FAZIT

Der Fall zeigt, wie wichtig die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Infektiologen, Gynäkologen und Pädiatern ist und wie entscheidend es sein kann, sich frühzeitig um Unterstützung zu bemühen. Besonders dramatisch an diesem Fall ist nicht nur, dass die Infektion des Kindes mit hoher Wahrscheinlichkeit hätte verhindert werden können, sondern auch, dass das Kind zu Beginn seiner Therapie beinahe am Ende seiner therapeutischen Optionen angekommen ist und dies vor dem Hintergrund einer potenziell lebensbegleitenden Therapie. Wer am Ende wo in der Behandlungskette welche Fehler gemacht hat, wird vielleicht im weiteren Verlauf des Prozesses geklärt werden können. Am vorläufigen Ergebnis und den generationenübergreifenden Folgen ändert sich jedoch nichts. Das Kind ist infiziert und blickt einer langen Therapie mit unklaren Folgen und ungewissem Ausgang entgegen. Viele weitere Fehler verträgt dieser Fall höchstwahrscheinlich nicht.

Allan Brolund  
Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Martinistraße 52 · 20246 Hamburg  
E-Mail: [a.brolund@uke.de](mailto:a.brolund@uke.de)