

INHALT

HIV – DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- Der »Essen-Patient«
 PD Dr. med. Stefan Esser
 PD Dr. med. Jens Verheyen S. 2
- Der »Berlin-Patient«
 Dr. rer. nat. Kristina Allers S. 4
- Der »Düsseldorf-Patient«
 Dr. med. Björn Jensen S. 5

IN EIGENER SACHE

- Veranstaltung
 für Schülerinnen und Schüler
 im Vorfeld des Welt-AIDS-Tages S. 3

FÜR SIE GELESEN

- Langzeit-PrEP der nächsten Generation?
 Dr. med. Andreas Osterman S. 8

DER KLINISCHE FALL

- Manchmal können wir nicht gewinnen –
 ein komplexer Fallbericht
 aus der Kinderklinik
 Dr. med. Ulrich von Both,
 Dr. med. Sabine Diepenbruck S. 10



Für den Inhalt der Artikel sind die Autoren allein verantwortlich.

Ziel dieses Bulletins ist es, Ärzte, Gesundheitsbehörden und Patienten über aktuelle wissenschaftliche und klinische Themen aus dem Bereich der Retroviren zu informieren. Zweimal im Jahr wird in kurzer Form der aktuelle Forschungsstand zu verschiedenen Themen wiedergegeben. Für Verbesserungsvorschläge und Anregungen sind wir sehr dankbar.

Die Redaktion

EDITORIAL

Sehr geehrte Kolleginnen und Kollegen,
sehr geehrte Damen und Herren,

ich freue mich, Ihnen die zweite Ausgabe des »Retroviren Bulletins« des Jahres 2019 aus München vorzustellen.

Ein Fokus dieser Ausgabe liegt auf der Beschreibung Stammzell-transplantierte HIV-Patienten (»Essen-Patient«, »Düsseldorf-Patient«), die neben dem »London-Patienten« – seit Timothy Brown, dem weltberühmten »Berlin-Patienten« – die ersten weiteren, wahrscheinlich von ihrer HIV-Infektion Geheilten darstellen. Kolleginnen und Kollegen der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Dr. Kristina Allers), des Universitätsklinikums Essen (PD Dr. Stefan Esser und PD Dr. Jens Verheyen) und des Universitätsklinikums Düsseldorf (Dr. Björn Jensen) beleuchten dieses elektrisierende Thema und eröffnen neue Einblicke in mögliche Prädiktoren eines Heilungserfolgs.

Der »Klinische Fall« wurde durch Dr. Ulrich von Both und Dr. Sabine Diepenbruck der Sektion Pädiatrische Infektiologie am Dr. von Hauner'schen Kinderspital des Klinikums der LMU zusammengestellt. Sie beschreiben eindrucksvoll den Fall eines kleinen Mädchens aus Südafrika, das bei einem Familienbesuch in München mit einer fortgeschrittenen HIV-Infektion erstmals symptomatisch wurde und trotz intensivster Bemühungen der behandelnden Ärzte im Verlauf verstarb. Vertikale HIV-Infektionen, die im südlichen Afrika leider keine Seltenheit sind, früh zu diagnostizieren und zu behandeln, ist eine globale Verantwortung.

In der Rubrik »Für Sie gelesen« stellt Dr. Andreas Osterman (Max von Pettenkofer-Institut der LMU und NRZ für Retroviren) eine Studie im Rhesusaffen-Modell zur Langzeit-PrEP mit einem neuen, hoch-potenten Reverse-Transkriptase-Inhibitor vor. Klinische Studien müssen nun zeigen, ob dieser oder ähnliche Wirkstoffe mit nur wöchentlicher oder sogar monatlicher Einnahme im Bereich der HIV-PrEP oder auch der Therapie von Infizierten genutzt werden können.

Mit allen guten Wünschen,
Ihr Professor Oliver T. Keppler

Der »Essen-Patient«

Es gibt heutzutage unterschiedliche Konzepte, die bei der Forschung zur HIV-Heilung verfolgt werden. Auch wenn die allogene Stammzelltransplantation (mit CCR5Δ32-homozygoten Stammzellen) keine breite Anwendung finden kann, hat der langfristige Erfolg bei Timothy Brown – dem »Berlin-Patienten« – dieses Vorgehen zum ersten und somit zum bislang wichtigsten Beispiel für eine erfolgreiche HIV-1-Eradikation gemacht. In diesem Jahr gibt es zudem erste Hinweise, dass ein vergleichbares Vorgehen auch bei weiteren Patienten zur HIV-Eradikation geführt haben könnte [1, 2]. In dem Kontext besitzt der »Essen-Patient« eine besondere Bedeutung, da in diesem Fall nach der Stammzelltransplantation HIV-1-Varianten nachweisbar wurden, die unabhängig des HIV-1-Korezeptors CCR5 replizieren und somit nicht immunologisch kontrolliert werden konnten.

Hintergrund

Die HIV-1-Erstdiagnose erfolgte bei dem »Essen-Patienten« im Jahr 2006, und drei Jahre später wurde mit der antiretroviralen Therapie (ART) begonnen [3]. Im Jahr 2010 brach er den Kontakt zu den behandelnden Ärzten ab und stoppte die Einnahme der antiretroviralen Medikamente. Bei Wiedervorstellung im August 2011 wurde ein ulzerierendes T-Zell-Lymphom am Oberschenkel des Patienten diagnostiziert. Aufgrund dieses Befundes wurde in Absprache mit dem Patienten eine Chemotherapie begonnen sowie die ART wieder aufgenommen (Abb. 1).

Mit dem erneuten Start der ART sank die HIV-Viruslast langsam ab, jedoch wurde im

Februar 2012 der Progress des Lymphoms festgestellt, so dass die Suche nach einer HLA-passenden Stammzellspende eingeleitet wurde. Die gefundene HLA-passende Spenderin wies zudem eine Homozygotie in Bezug auf die CCR5Δ32-Deletion auf.

Vor dem Beginn der myeloablativen Therapie lag die HIV-1-Viruslast unter ART unterhalb der Nachweisgrenze, es wurde jedoch – zur Vermeidung von Interaktionen – die ART bereits mit dem Start der myeloablativen Therapie im Rahmen der Stammzelltransplantation abgesetzt. Die Viruslast blieb zunächst unterhalb der Nachweisgrenze, bis am Tag 20 nach der allogenen Stammzelltransplantation HIV-1-RNA im peripheren Blut wieder nachweisbar wurde.

Mit dem Nachweis der aktiven Virusreplikation wurde umgehend erneut die ART gestartet, was einen raschen Abfall der HIV-1-Viruslast zur Folge hatte. Allerdings kam es im Verlauf abermals zu einem Progress des T-Zell-Lymphoms, so dass im Mai 2013 in einer palliativen Behandlungssituation schließlich auch die antiretrovirale Therapie beendet wurde.

Die virologische Besonderheit bei dem »Essen-Patienten« war die Tatsache, dass nach der allogenen Knochenmarkstransplantation nur noch HIV-1-Varianten nachweisbar waren, für die eine alternative HIV-1-Korezeptornutzung vorhergesagt wurde (Möglichkeit der Nutzung des CXCR4-Rezeptors, im Gegensatz zu der alleinigen Nutzung des CCR5-Rezeptors, Abb. 1). Für die Veränderung der Korezeptornutzung von HIV in Kombination mit den hohen HIV-1-RNA-Viruslasten wurde u.a. die sehr frühe Pausierung der ART im Rahmen der allogenen Stammzelltransplantation verantwortlich gemacht [4, 5].

HIV-1-Korezeptor-Tropismus

In diesem Jahr konnten wir nun – in Zusammenarbeit mit Experten vom IciStem-Konsortium (M. Nijhuis und A. Wensing) – eine detaillierte Untersuchung der Korezeptornutzung der unterschiedlichen HIV-1-Varianten des »Essen-Patienten« in Clinical Infectious Diseases (CID) publizieren [6].

Die Studie beruhte auf einer HIV-1-V3-Genanalyse mittels NGS-Technologie, die auch den Nachweis von minorvarianten ermöglicht, sowie auf der Testung in Zellkultur von chimären HIV-1-Varianten (pHXB2-Δgp120-V3-Referenzvektor mit spezifischen V3-Sequenzen der HIV-Varianten des »Essen-Patienten«). Die NGS-Analyse des HIV-1-V3-Genbereichs, der hauptsächlich für die HIV-Korezeptornutzung verantwortlich ist, zeigte, dass fast alle HIV-Varianten vor der Stammzelltransplantation eine

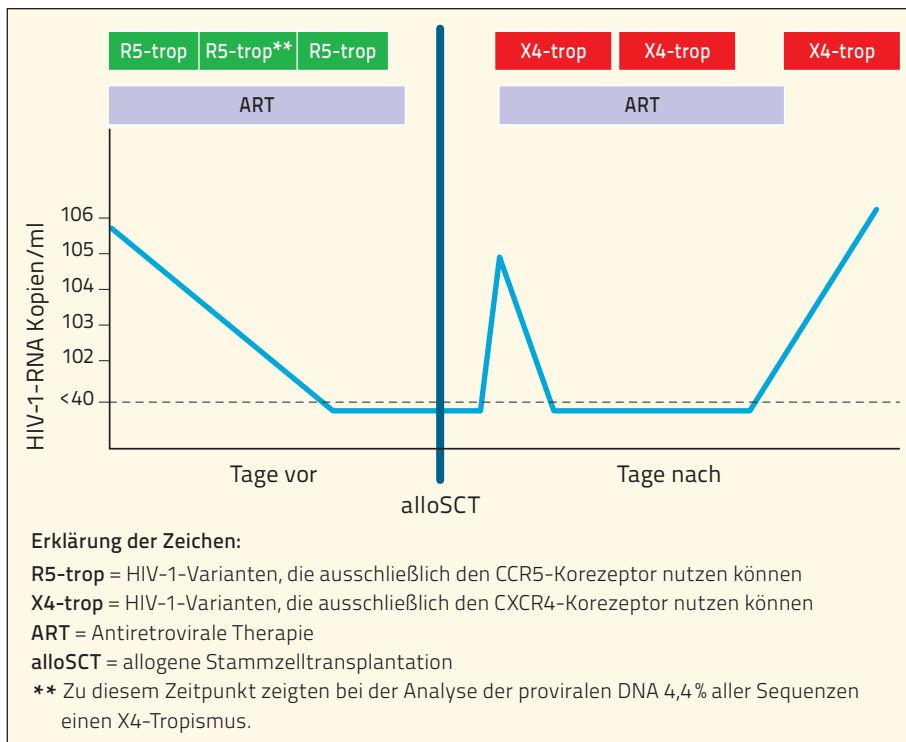


Abb. 1: Klinischer Verlauf des »Essen-Patienten«.

Präferenz für den CCR5-Korezeptor hatten. Im Gegensatz dazu konnten nach der Stammzelltransplantation ausschließlich HIV-1-Varianten nachgewiesen werden, für die eine Nutzung des CXCR4-Korezeptors vorhergesagt wurde. Allerdings fand sich in proviraler DNA bereits 104 Tage vor der Stammzelltransplantation eine V3-Sequenz (4,4% aller reads), die identisch mit der V3-Sequenz der nach der Stammzelltransplantation replizierenden HIV-Varianten war. Es fand sich zudem eine Sequenz mit R5-Tropismus, die bei der phylogenetischen Untersuchung zwischen den beiden Gruppen mit der unterschiedlich vorhergesagten Korezeptor-Präferenz eingeordnet wurde.

In der Zellkultur zeigten die chimären HIV-Varianten mit der V3-Sequenz, die mit einer ausschließlichen Nutzung des CXCR4-Korezeptors assoziiert war, eine besonders gute replikative Fitness. Dieser Befund *in vitro* deckte sich mit dem klinischen Verlauf (hohe Viruslasten nach der Stammzelltransplantation ohne ART). Bei einer vergleichbaren Analyse der unterschiedlichen HIV-1-Varianten des »Berlin-Patienten« wurden zuvor keine solchen replikationskompetenten HIV-1-Varianten mit der Fähigkeit, den CXCR4-Korezeptor zu nutzen, nachgewiesen [7].

Fazit

Somit könnte dieser Fall darauf hindeuten, dass neben der möglichst umfangreichen Reduktion des viralen Reservoirs auch dessen Zusammensetzung Einfluss auf den Verlauf von Therapiestrategien haben könnte, die auf den CCR5-*knock-out* abzielen.

Quellen

- 1 Gupta RK, Abdul-Jawad S, McCoy LE, Mok HP, Peppas D, Salgado M, Martinez-Picado J, Nijhuis M, Wensing AMJ, Lee H, Grant P, Nastouli E, Lambert J, Pace M, Salasc F, Monit C, Innes AJ, Muir L, Waters L, Frater J, Lever AML, Edwards SG, Gabriel IH, Olavarria E. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019; 568: 244-248.
- 2 Jensen B, Knops E, Lübke N, Wensing A, Martinez-Picado J, Kaiser R, Nijhuis M, Salgado M, Harrer T, Heger E, Eberhard J, Hauber I, Estes J, Münk C, Häussinger D, Kobbe G. Analytic treatment interruption (ATI) after allogeneic CCR5-D32 HSCT for AML in 2013. CROI 2019 Seattle, Abstract 394.
- 3 Kordelas L, Verheyen J, Beelen DW, Horn PA, Heinold A, Kaiser R, Trenchel R, Schadendorf D, Dittmer U, Esser S. Shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 delta32 mutation. *N Engl J Med* 2014; 371: 880-2.
- 4 Hutter G. More on shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 delta32/delta32 mutation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2437-8.
- 5 Verheyen J, Esser S, Kordelas L. More on shift of HIV tropism in stem-cell transplantation with CCR5 delta32/delta32 mutation. *N Engl J Med* 2014; 371: 2438.
- 6 Verheyen J, Thielen A, Lübke N, Dirks M, Widera M, Dittmer U, Kordelas L, Däumer M, de Jong DCM, Wensing AMJ, Kaiser R, Nijhuis M, Esser S. Rapid Rebound of a Preexisting CXCR4-tropic Human Immunodeficiency Virus Variant After Allogeneic Transplantation With CCR5 Δ32 Homozygous Stem-Cells. *Clin Infect Dis*. 2019 Feb 1; 68(4): 684-687.
- 7 Symons J, Vandekerckhove L, Hütter G, Wensing AM, van Ham PM, Deeks SG, Nijhuis M. Dependence on the CCR5 coreceptor for viral replication explains the lack of rebound of CXCR4-predicted HIV variants in the Berlin patient. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 596-600.

PD Dr. med. Stefan Esser
 Leiter der HIV/STD-Ambulanz,
 Klinik für Dermatologie und Venerologie
 am Universitätsklinikum Essen
 Hufelandstraße 55 · 45122 Essen
stefan.esser@uk-essen.de



PD Dr. med. Jens Verheyen
 Institut für Immunologie und Genetik,
 Medizinisch-Diagnostisches Labor,
 Humangenetische Praxen
 Pfaffplatz 10 · 67655 Kaiserslautern
j.verheyen@immungenetik-kl.de



IN EIGENER SACHE

Welt-AIDS-Tag 2019

Neues aus der Forschung zu Therapie und Prävention von HIV/AIDS



Veranstaltung für Schülerinnen und Schüler im Vorfeld des Welt-AIDS-Tages mit

Vorlesungen – Podiumsdiskussion –
 TED Online Wissensumfrage – Workshops

27. November 2019 · 15.00 Uhr ... bis gegen 18.30 Uhr

Max von Pettenkofer-Institut · LMU München
 Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

Komplettes Programm, weitere Informationen und Anmeldung unter

▶ <http://www.mvp.uni-muenchen.de/startseite/>

Der »Berlin-Patient«

Eine Deletion von 32 Basenpaaren innerhalb der kodierenden Region für CCR5 (CCR5 Δ 32) führt zur Expression eines verkürzten Proteins, das nicht auf der Zelloberfläche erscheint. Folglich kann eine Interaktion mit CCR5-tropen HI-Viren nicht stattfinden. Homozygote Träger des CCR5 Δ 32-Gens, die etwa 1% der mitteleuropäischen Bevölkerung ausmachen und dabei klinisch unauffällig sind, besitzen daher eine nahezu vollständige, natürliche Resistenz gegen eine Infektion mit HIV-1.

Im Februar 2007 wurde in der Berliner Charité bei einem HIV-infizierten Patienten zur Behandlung einer akuten myeloischen Leukämie (AML) die Transplantation mit hämatopoetischen Stammzellen eines CCR5 Δ 32-homozygoten Spenders durchgeführt [1]. Zum Zeitpunkt der Diagnose AML bestand die HIV-Infektion seit mehr als 10 Jahren und der Patient befand sich seit vier Jahren unter einer suppressiven antiretroviralen Therapie (ART). Die ART wurde am Tag vor der Transplantation abgesetzt, zu diesem Zeitpunkt lag die HI-Viruslast unterhalb der Nachweisgrenze. Ein vollständiger Spender-Chimärismus konnte im Blut des Empfängers 61 Tage nach Transplantation nachgewiesen werden. Anfang 2018 kam es zu einem AML-Rezidiv, und nach erneuter Transplantation mit Stammzellen desselben Spenders wurde eine komplette Remission erreicht. Ohne eine ART hat der Patient bis heute keine nachweisbare HI-Viruslast. Die CD4⁺-T-Zellzahl im Blut normalisierte sich innerhalb von 2,5 Jahren nach der ersten Transplantation. Provirale HIV-DNA wurde weder in mononukleären Blutzellen, noch in Hirn-, Leber- oder Darmbiopsien gefunden. Zudem konnte bei funktioneller Immunrestitution keine Neubildung HIV-spezifischer T-Zellen nachgewiesen werden, und serologische Untersuchungen zeigten eine Abnahme der HIV-spezifischen Antikörper.

Damit war bewiesen, dass mit der Transplantation eine nachhaltige Unterdrückung der Virusvermehrung erreicht worden war. Zugleich blieb das Risiko einer Selektion von HI-Viren mit alternativer Korezeptornutzung, die in langlebigen, empfängereigenen Zellen integriert sein können. Um solche Zellen nachzuweisen, wurden Proben aus Gehirn, Leber und Darm weiter untersucht. Hierbei konnten etwa ein halbes Jahr nach Transplantation vom Empfänger stammende Makrophagen nachgewiesen werden, die als Reservoir für HI-Viren fungieren können. In nachfolgenden Untersuchungen waren diese Zellen dann nicht mehr nachweisbar. Demnach wurden residuale, empfängereigene Zellen im Zuge der Immunrestitution langsam verdrängt, wodurch sich auch

das eventuell noch vorhandene, latente HIV-Reservoir im Patienten reduziert, so dass im Zeitverlauf das Risiko einer erneuten Ausbreitung der HIV-Infektion vermutlich ausgeschaltet werden konnte [2].

Heute, mehr als 12 Jahre nach Transplantation, gilt der »Berlin-Patient« als erster Mensch, der von seiner HIV-Infektion geheilt worden ist. Unklar bleibt, warum dieser langfristige Erfolg bei anderen Patienten lange nicht wiederholt werden konnte. Möglich ist, dass es bei dem »Berlin-Patienten« gelungen ist, das virale Reservoir vergleichsweise effizient zu eliminieren. Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhang, dass er vor der Transplantation heterozygot für das CCR5 Δ 32-Gen war [1]. Für die monoallele CCR5-Expression auf HIV-Zielzellen wurden protektive Effekte bezüglich der Formation und/oder Stabilität des viralen Reservoirs beschrieben [3, 4]. Ein von Beginn an reduziertes Reservoir an replikationskompetenten HI-Viren könnte deshalb im Falle des »Berlin-Patienten« vorteilhaft gewesen sein. Hierfür sprechen indirekt auch zwei Fälle HIV-infizierter Patienten in Boston, die vor einer Transplantation mit CCR5-Wildtyp-Stammzellen die heterozygote CCR5 Δ 32-Genvariante trugen. Denn obwohl HIV bei Stammzelltransplantierten typischerweise innerhalb weniger Tage nach ART-Unterbrechung aus dem Reservoir wieder freigesetzt wird, blieb die HI-Viruslast bei diesen Patienten über mehrere Monate unterhalb der Nachweisgrenze [5]. Auch in einer Studie mit Infusionen CCR5-modifizierter CD4⁺-T-Zellen scheint der heterozygote CCR5 Δ 32-Genotyp eines Patienten nützlich für die Virussuppression gewesen zu sein [6]. Neben der Größe des viralen Reservoirs könnten

auch dessen Beschaffenheit und/oder Verteilung die Heilungschance beeinflussen. Eigenschaften der HIV-Varianten, die vor Transplantation in Gewebereservoirs vorhanden waren, sind nicht bekannt. Interessanterweise waren aber replikationskompetente HIV-Varianten, die während einer kurzzeitigen ART-Unterbrechung vor Transplantation aus dem Blut des »Berlin-Patienten« isoliert werden konnten, unfähig, in Abwesenheit von CCR5 zu replizieren und konnten sich somit in dem aus Spenderzellen neu gebildeten Immunsystem nicht verbreiten [7].

Quellen

- 1 Hütter G et al. Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2009; 360: 692-698.
- 2 Allers K et al. Evidence for cure of HIV infection by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplantation. *Blood* 2011; 117: 2791-2799.
- 3 van Rij RP et al. Reduced prevalence of the CCR5 delta32 heterozygous genotype in human immunodeficiency virus-infected individuals with AIDS dementia complex. *J Infect Dis* 1999; 180: 854-857.
- 4 Wang C et al. Decreased HIV type 1 transcription in CCR5-Delta32 heterozygotes during suppressive antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2014; 210: 1838-1843.
- 5 Henrich TJ et al. Antiretroviral-free HIV-1 remission and viral rebound after allogeneic stem cell transplantation: report of 2 cases. *Ann Intern Med* 2014; 161:319-327
- 6 Tebas P et al. Gene editing of CCR5 in autologous CD4 T cells of persons infected with HIV. *N Engl J Med* 2014; 370: 901.910.
- 7 Symons J et al. Dependence on the CCR5 coreceptor for viral replication explains the lack of rebound of CXCR4-predicted HIV variants in the Berlin patient. *Clin Infect Dis* 2014; 59: 596-600.

Dr. rer. nat. Kristina Allers

Charité – Universitätsmedizin Berlin
Medizinische Klinik für Gastroenterologie,
Infektiologie und Rheumatologie

Hindenburgdamm 30 · 12203 Berlin

kristina.allers@charite.de



Der »Düsseldorf-Patient«

Nach der Publikation 2009 [1] war der »Berlin-Patient« 10 Jahre lang die einzige Person, die durch Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (HSCT) eines homozygoten CCR5Δ32-Spenders von einer HIV-Infektion geheilt wurde. Erst im März 2019 wurde mit dem »London-Patienten« ein weiterer erfolgreicher Fall einer Langzeitremission nach Absetzen der antiretroviralen Therapie nach vorheriger Transplantation hämatopoetischer Stammzellen eines homozygoten CCR5Δ32-Spenders berichtet [2].

Warum erfolgte die hämatopoetische Stammzelltransplantation?

Bei dem erstmals auf der CROI 2016 [3] und später ebenfalls auf der CROI 2019 [4] vorgestellten »Düsseldorf-Patienten« handelt es sich um einen HIV-infizierten, männlichen Patienten. Im Alter von 41 Jahren wurde seine HIV-Infektion diagnostiziert und mit Tenofoviridisoproxilfumarat/Emtricitabine (TDF/FTC) und Ritonavir-geboostertem Darunavir (DRV/r) behandelt (**Abb. 1**, S. 6/7: Überblick zum Therapieverlauf). Bei Diagnosestellung lag die CD4-Zellzahl bei 503/μl und die HI-Viruslast bei 35.303 Kopien/ml. Bereits vier Monate später erfolgte nach Einweisung auf die Infektionsstation des Universitätsklinikums Düsseldorf bei Fieberschüben und Panzytopenie die Diagnose einer akuten myeloischen Leukämie (AML; inv16, CBF-MYH11). Um Wechselwirkungen mit der geplanten Chemotherapie zu vermeiden, wurde im März 2011 von Darunavir/r auf Raltegravir umgestellt.

Nach Einleitung der Induktions-Chemotherapie durch unsere Hämatologen erreichte der Patient eine erste komplette Remission (CR) und erhielt eine zweite Induktions-Chemotherapie sowie drei Zyklen zur Konsolidierung. Im September 2012 kam es zu einem Rückfall der AML, und nach erneuter Hochdosis-Chemotherapie konnte eine komplette Remission der AML erreicht werden. In dieser zweiten, kompletten Remission erfolgte dann nach Konditionierung mit Fludarabin und Treosulfan im Februar 2013 die Transplantation von 8,74 x 10⁶/kg unmodifizierten, peripheren Blutstammzellen einer weiblichen, 10/10 HLA-gematchten, CCR5Δ32-homozygoten DKMS-Spenderin. Die provirale HIV-DNA wurde zu diesem Zeitpunkt mit 1,45 log₁₀ cop/10⁶ PBMC quantifiziert, und im Western Blot konnten alle erwarteten Banden nachgewiesen werden. Vor der Transplantation wurde eine HIV-Resistenzanalyse für Protease, Reverse Transkriptase und Integrase durchgeführt sowie der virale Tropismus bestimmt.

Es wurden keine signifikanten Resis-

tenzmutationen detektiert, und die Verwendung des Korezeptors wurde als R5-trop prognostiziert (Sanger-Sequenzierung: FPR 44,5%; NGS: 0,14% X 4 bei 3,5% FPR; Geno2pheno). Diese genotypische Vorhersage des Tropismus wurde im Verlauf für die verschiedenen detektierten Virusvarianten durch phänotypische Tests (TropChase) bestätigt. Während und nach der Hochdosis-Chemotherapie und der Stammzell-Transplantation blieb der Patient bei seiner antiretroviralen Therapie (seit Juni 2014 ABC/3TC/DTG).

Im Juni 2013 hatte er einen zweiten Rückfall der akuten myeloischen Leukämie. Es konnte jedoch – nach insgesamt acht Kursen von 5-Azacytidin- und vier Spender-Lymphozyteninfusionen – erneut eine molekulare Remission erreicht werden, die seitdem anhält. Die Immunsuppression (Tacrolimus) wurde inzwischen im Oktober 2017 beendet.

Auf der Suche nach dem HI-Virus

Der Patient wurde in die IciStem-Kohorte als Patient #19 registriert. Ab 2014 erfolg-

ten in mehreren Laboren intensive Untersuchungen hinsichtlich eines residualen HIV-Reservoirs in PBMC, Lymphozyten-Subpopulationen sowie in Rektum, Ileum, Liquor und Knochenmark. Eingesetzt wurden verschiedene ultrasensitive Nachweisverfahren (ddPCR, qPCR), die zusammengefasst kein residuales HIV-Reservoir mehr erfassen konnten. Allerdings kam es – wie bereits beim »Berlin-Patienten« – auch bei unserem »Düsseldorf-Patienten« in einzelnen Untersuchungsverfahren und Proben zu positiven Signalen, die in weiteren Verfahren, z.B. mit anderen Primern oder aus anderen Aliquots der Proben, nicht bestätigt werden konnten. Mit Hilfe von In-Situ-Hybridisierung (DNAScope, RNAScope) konnten in einem inguinalen Lymphknoten ebenfalls einzelne positive Signale detektiert werden, deren Bedeutung derzeit – ebenso wie das virale Reservoir in anderen Kompartimenten – weiter untersucht wird. Infektiöses Virus konnte dabei zu keinem Zeitpunkt, weder in drei *viral outgrowth assays* (qVOA) in zwei verschiedenen Laboren, noch in zwei verschiedenen *mouse viral outgrowth assays* (mVOA) nachge-

Tabelle 1: Gemeinsamkeiten und Unterschiede.

Der »Berlin-Patient«	Der »London-Patient«	Der »Düsseldorf-Patient
R5-trope HIV-Infektion	R5-trope HIV-Infektion	R5-trope HIV-Infektion
akute myeloische Leukämie	Hodgkin-Lymphom	akute myeloische Leukämie
2 HSCTs (Humane Stammzelltransplantationen)	1 HSCT	1 HSCT (plus Donor-Lymphozyten-Infusionen)
Ganzkörper-Bestrahlung	keine Bestrahlung	keine Bestrahlung
Konditionierung mit voller Intensität	Konditionierung mit reduzierter Intensität	Konditionierung mit reduzierter Intensität
T-Zell-Depletion mit Anti-Thymozyten-Globulin (ATG)	T-Zell-Depletion mit aCD52	keine T-Zell-Depletion
milde GvHD	milde GvHD	schwere (Leber-)GvHD
100% T-Zell-Spenderchimärismus	100% T-Zell-Spenderchimärismus	100% T-Zell-Spenderchimärismus

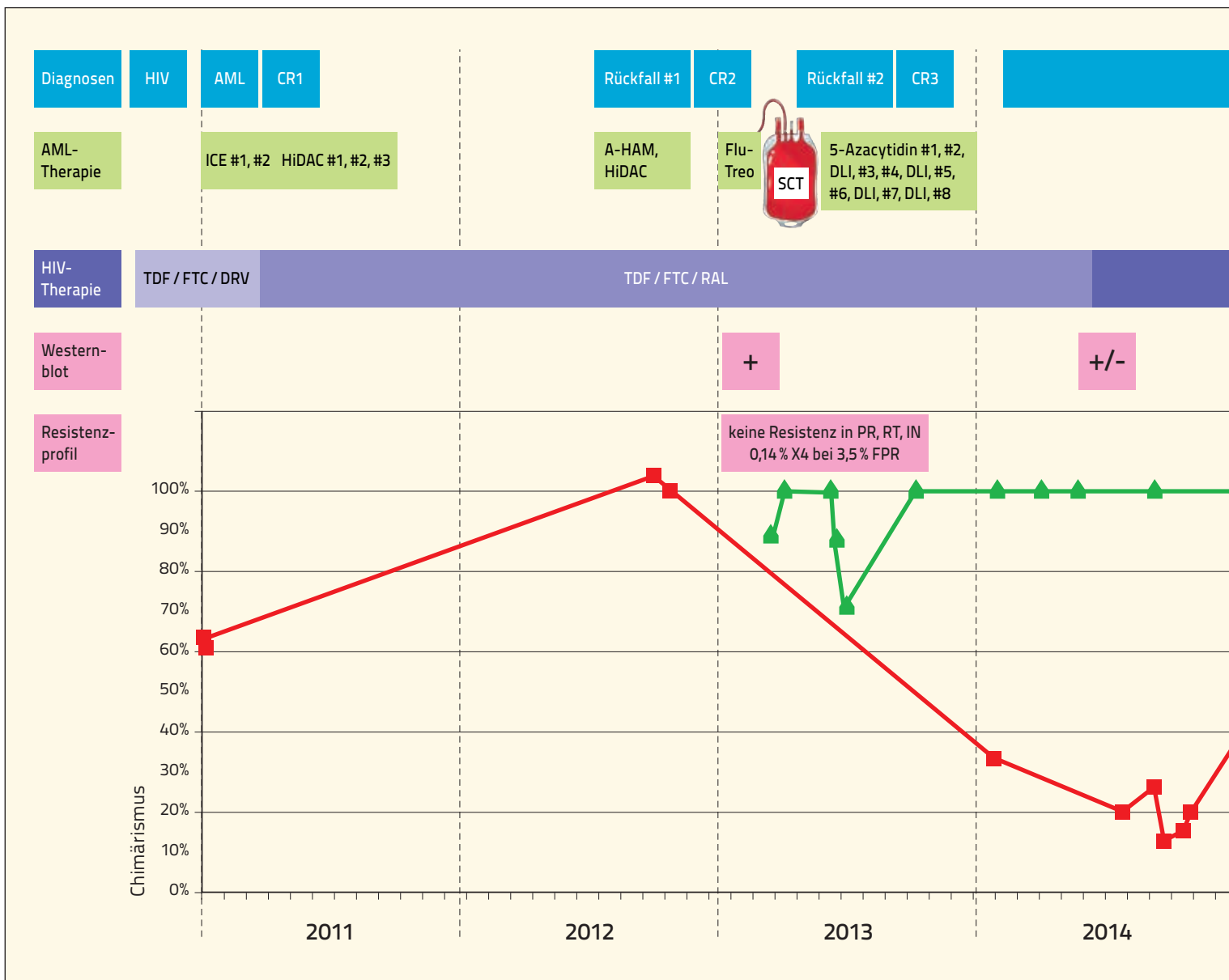


Abb. 1: Überblick zum Therapieverlauf des »Düsseldorf-Patienten«.

wiesen werden. Im Western Blot zeigte sich seit der Knochenmarkstransplantation ein langsamer Verlust der Banden, wobei die Gp160-Bande am längsten nachgewiesen werden konnte. Peptidstimulations-Assays zeigten außerdem das Vorhandensein von CCR5-negativen HIV-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten (CTL), die ein HLA-A2-restringiertes RT-Epitop YV9 und ein HLA-B7-restringiertes Gag-p6-Epitop YL9 erkennen ließen.

Analytische Therapieunterbrechung – warum? Und wo stehen wir?

Da trotz einzelner positiver Signale in ultrasensitiven Testverfahren in qVOA/mVOA bei dem »Düsseldorf-Patienten« kein infektiöses Virus nachgewiesen werden konnte und letztlich die funktionelle Bedeutung

Erklärung der Zeichen:

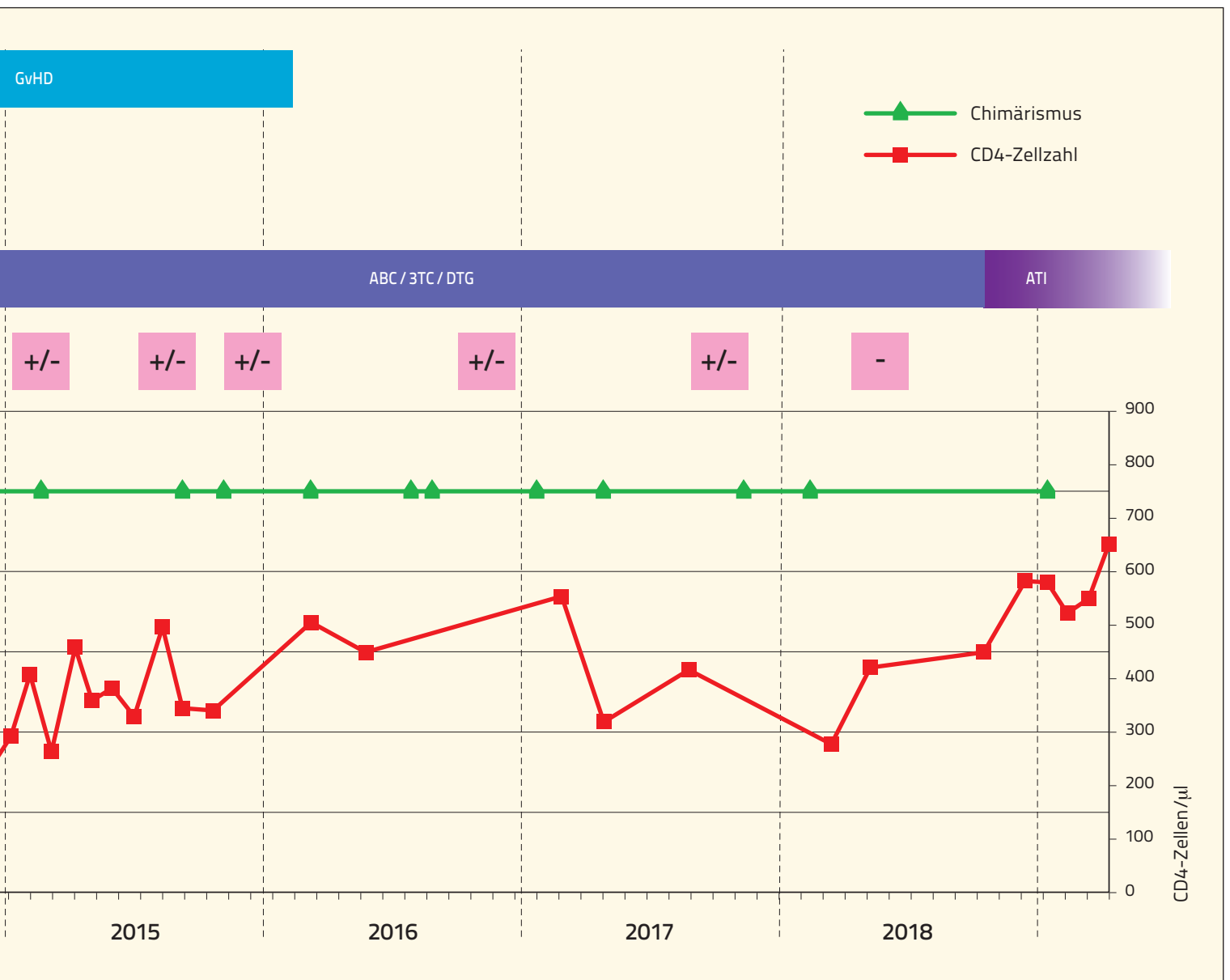
TDF = Tenofovir-disoproxilfumarat · FTC = Emtricitabine · DRV = Ritonavir-geboostertes Darunavir · RAL = Raltegravir · ABC = Abacavir · 3TC = Lamivudin · DTG = Dolutegravir · AML = akute myeloische Leukämie · ATI = analytische Therapieunterbrechung · SCT = Stammzelltransplantation · CR = komplette Remission · GvHD = graft-versus-host-disease · ICE = Idarubicin, Cytarabin, Etoposid · HiDAC = hochdosiertes Cytarabin · A-HAM = All-Trans-Retinsäure, Hochdosiertes Cytarabin und Mitoxantrone · Flu-Treo = Fludarabin/Treosulfan · PR = Protease · RT = Reverse Transkriptase · IN = Integrase · NGS = Next Generation Sequencing · FPR = false-positive rate

dieser vereinzelten, positiven Signale auch in Kenntnis der Ergebnisse des »Berlin-Patienten« und des »London-Patienten« unklar ist (Tabelle 1, S.5), bleibt eine analytische Therapieunterbrechung (ATI) der einzige Weg herauszufinden, ob eine Langzeitremission/Heilung von HIV durch eine allogene CCR5Δ32-Stammzelltransplantation erreicht werden konnte.

Nach ausführlicher Besprechung wurde gemeinsam mit dem Patienten die Entscheidung getroffen, die antiretrovirale Therapie im November 2018 zu unterbre-

chen. Seitdem erfolgen zweimal pro Woche engmaschige Kontrollen der HI-Viruslast. Im Rahmen der ebenfalls engmaschigen klinischen Kontrollen zeigt sich der Patient in einem anhaltend sehr guten Gesundheitszustand.

Unter Berücksichtigung des homozygoten CCR5Δ32-Status halten wir einen viralen *Rebound* für unwahrscheinlich. Obwohl weiterhin alle Plasmaproben nach Therapieunterbrechung negativ sind, ist es derzeit zu früh, um eine abschließende Beurteilung abzugeben.



Was können wir aus diesen Fällen vielleicht lernen?

Allerdings ist in Kenntnis der Fallverläufe »Düsseldorf-Patient« und »London-Patient« die Frage zu stellen, ob wirklich die hohe Intensität der Chemotherapien, die Bestrahlungen und die zweimalige Transplantation für die »Heilung« des »Berlin-Patienten« von entscheidender Bedeutung war. Vieles spricht inzwischen dafür, dass mit der Auswahl von homozygoten CCR5-defizienten Stammzellspendern die Transplantation eines weitgehend für HIV unempfindlichen Immunsystems den entscheidenden Faktor darstellt.

Für eventuelle zukünftige Heilungsansätze würde eine *modifying the host*-Strategie sicher ein positiveres Szenario darstellen als die Notwendigkeit sehr intensiver *killing*-Strategien.

Quellen

- 1 Hütter G et al. Long-Term Control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 Stem-Cell Transplantation. *N Engl J Med* 2009; 360: 692-698.
- 2 Gupta R et al. HIV-1 remission following CCR5Δ32/Δ32 haematopoietic stem-cell transplantation. *Nature* 2019; 568: 244-248.
- 3 Kobbe G et al. Treatment of HIV and AML by Allogeneic CCR5-d32 Blood Stem-Cell Transplantation. Abstract 364, CROI 2016, Boston.
- 4 Jensen B et al. Analytic Treatment Interruption (ATI) after Allogeneic CCR5-D32 HSCT for AML in 2013. Abstract 394 LB, CROI 2019, Seattle.

Dr. med. Björn Jensen
 Klinik für Gastroenterologie, Hepatologie
 und Infektiologie
 Universitätsklinikum Düsseldorf
 Moorenstraße 5 · 40225 Düsseldorf
 bjoern-erikole.jensen
 @med.uni-duesseldorf.de



Langzeit-PrEP der nächsten Generation?

Im Mittelpunkt der Rubrik »Für Sie gelesen« steht der Artikel »Once-Weekly Oral Dosing of MK-8591 Protects Male Rhesus Macaques from Intrarectal SHIV109CP3 Challenge« [1]. Der hier untersuchte Prototyp-Wirkstoff **Islatravir** zeichnet sich durch eine hohe antivirale Potenz, eine lange Halbwertszeit und ein großes Verteilungsvolumen aus. Die Autoren konnten in dieser Studie im Affenmodell zeigen, dass sich Islatravir durch diese Eigenschaften als Medikament zur Präexposition prophylaxe (PrEP) der SHIV-Infektion eignet – und dies bei nur einer wöchentlichen, oralen Gabe! Erfährt man nun von einem *late breaking*-Vortrag (Abstract TUAC0401LB) [2] der im Juli in Mexiko-Stadt veranstalteten 10th International AIDS Society Conference on HIV Science (IAS 2019), dass der gleiche Wirkstoff in ähnlichen Konzentrationen aus einem subdermalen Implantat über einen Monat hinweg im Menschen freigesetzt werden kann, beginnt der Leser über ein bisher ungesehenes Potential in der »Langzeit-PrEP« von HIV nachzudenken.

Molekularer Hintergrund (**Abb. 1**): **Islatravir** (4'-ethynyl-2'-fluoro-2'-deoxy-adenosine, EFdA oder MK-8591) ist ein Studienmedikament zur Behandlung von HIV-Infektionen [3]. Es wurde von Merck Sharp & Dohme validiert als mechanistisch neuartiger Nucleosid-Reverse-Transkriptase-Translokationshemmer (NRTTI). Entwickelt wurde dieser Wirkstoff von der Japanischen Firma Yamasa, die für die Herstellung von Sojasaucen bekannt ist. Im Gegensatz zu herkömmlichen NRTIs wird die HIV-1-Reverse-Transkriptase (RT) durch EFdA-TP (die intrazelluläre, aktive Form des Wirkstoffs) aufgrund verschiedener Mechanismen gehemmt [4, 5]: Ein Kettenabbruch kann zum einen sofort aufgrund der Behinderung der Translokation an der RT verursacht werden (4'-ethynyl-Gruppe), zum anderen aber auch verzögert werden im Rahmen des Fehleinbaus von EFdA-MP (**Abb. 1**). Dieser spezielle Mechanismus von Islatravir kann erklären, warum es für HIV schwieriger sein könnte, eine Resistenz gegen das Medikament zu entwickeln und weshalb die Substanz auch gute Wirksamkeiten gegen NRTI-resistente Viren und HIV-2 zeigt [6]. Ein Fluoratom schützt den Adenosinring vor Degradation

durch die zelleigene Adenosindesaminase und ist somit die entscheidende molekulare Veränderung zur dramatischen Verlängerung der Halbwertszeit und Steigerung der antiviralen Potenz [7].

In der Einleitung des hier vorgestellten Artikels wird dieses neue Potenzial eines langwirksamen und gleichzeitig niedrig dosierbaren Medikaments in einen epidemiologischen Kontext gestellt. Gerade in Hochrisiko-Populationen ist die Compliance und Adhärenz oft der limitierende Faktor für die Effektivität eines »herkömmlichen« oralen PrEP-Regimes. Um zu zeigen, dass Islatravir diese übliche Limitation überwinden kann, wurde versucht, Rhesus-Makaken durch die wöchentliche Gabe von Islatravir in verschiedenen Dosierungen vor einer wiederholten intrarektalen *Challenge* mit SHIV zu schützen. Bei diesem Virus handelt es sich um ein pathogenes *clade C simian/human immunodeficiency virus*, das CCR5-trop ist und gut über anogenitale Schleimhäute übertragbar.

16 männliche Affen wurden 14 Wochen lang oral mit Islatravir behandelt und ebenfalls wöchentlich rektal gegenüber diesem SHIV exponiert und in der Folge über

Viruslastmessungen im Blut auf die Etablierung einer systemischen Infektion getestet (**Abb. 2**). Da bei einer Islatravir-Dosierung von 3,9 mg/kg/Woche kein Affe der Verum-Gruppe infiziert wurde, in der Kontrollgruppe jedoch jedes Tier bereits nach vier SHIV-Expositionen infiziert war, konnten die weiteren Studienphasen angepasst werden. Es wurde auf das erneute Mitführen einer Kontrollgruppe verzichtet und die Therapie auf sechs wöchentliche Gaben bei vier wöchentlichen Expositionen verkürzt. Bei Islatravir-Dosierungen von 1,3 und 0,43 mg/kg/Woche zeigte sich bei den verbleibenden acht Affen erneut eine 100%ige Effektivität dieser PrEP. Nach einer erneuten Auswaschphase konnten die gleichen Affen nun bei unveränderter Therapiedauer und unverändertem Expositionsschema mit noch niedrigeren Dosen von 0,1 und 0,025 mg/kg/Woche behandelt werden. Erst in dieser Studienphase zeigte sich ein incompletter Schutz gegen eine SHIV-Infektion. So führte die Dosis von 0,1 mg/kg/Woche nur mehr zu einer 7,2-fachen Risikoreduktion (zwei von acht Tieren waren nach vier Expositionen infiziert). Bei einer Dosis von 0,025 mg/kg/Woche waren vier von sechs Tieren nach vier Expositionen infiziert, die Risikoreduktion im Vergleich zur initialen Kontrollgruppe war also weniger als 2-fach. Sechs virämische Affen wurden auf die Entwicklung Islatravir-resistenter Viren untersucht, jedoch konnten in der RT keine relevanten Mutationen (M184V und M184I) gefunden werden. Die Sequenzierungen wurden bei einer Viruslast von 3,1 log₁₀ Kopien/ml durchgeführt, die durchschnittlich zwei Wochen nach der ersten quantifizierbaren Plasmaviruslast erreicht war.

Während der Studie wurden auch Messungen des in Blutzellen (PBMCs) vorhandenen EFdA-TP durchgeführt. Rechnungen

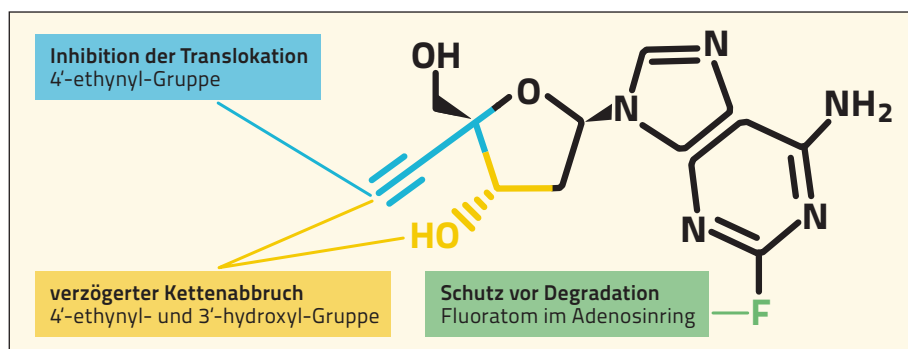


Abb. 1: Strukturformel von Islatravir mit Markierung funktionell besonderer Gruppen.

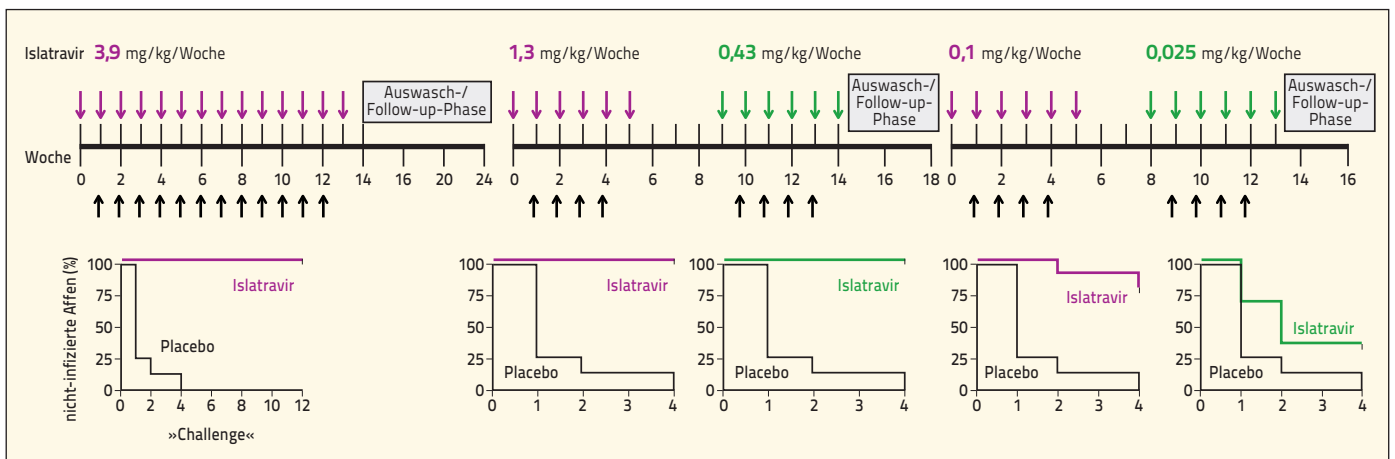


Abb. 2: Schematische Darstellung des Verlaufs der Affenstudie in drei Abschnitten. Wöchentliche, orale Gaben von Islatravir sind durch farbige Pfeile nach unten markiert, wöchentliche, rektale »Challenges« mit SHIV durch schwarze Pfeile nach oben. Darunter die Darstellung der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven (Placebo = schwarz · Islatravir = farbig). *Abbildung modifiziert nach [1].*

und Vergleiche mit anderen Studien ergeben, dass die EC90 für EFdA-TP bei 0,05 pmol/10⁶ PBMCs liegt und damit eine wöchentliche bzw. tägliche Dosis von 0,25 mg bzw. <0,01 mg im Menschen einen effektiven Schutz vor HIV-Infektionen geben sollte. Diese Dosis liegt ca. 30.000-mal niedriger als die für diesen Effekt notwendige TDF-Dosis, und unter Kenntnis der zusätzlich verlängerten Halbwertszeit von Islatravir (ca. 100 Stunden) wird der Vorteil dieser Substanz – sowohl in Bezug auf die Dosierhäufigkeit als auch auf den möglichen Verabreichungsweg – deutlich.

Derzeit befinden sich noch andere Substanzen in der Entwicklung, um als »langwirksame« PrEP eingesetzt zu werden. Ein Beispiel ist **Cabotegravir**, das jedoch derzeit alle acht Wochen intramuskulär injiziert werden muss. Im Falle einer Unverträglichkeit wäre das injizierte Medikament auch nicht mehr so leicht zu entfernen, wie ein vorgestelltes Islatravir-Implantat.

Blickt man zurück auf die in der Einleitung der Studie genannten Zielgruppe für den Einsatz der Substanz – vor allem Frauen mit schlechter Compliance und Adhärenz – sind die von den Autoren genannten Vorteile der Substanz absolut nachvollziehbar. Die spezielle Pharmakokinetik von Islatravir würde verspätete oder verpasste Einnahmen bei einer beispielsweise nur wöchentlichen oralen Therapie erlauben. Der in der Affenstudie gewählte Infektionsweg über die rektale Schleimhaut impliziert indirekt, dass auch die Risikogruppe der MSM (Männer, die Sex mit Männern haben) eine Zielgruppe der Islatravir-PrEP sein dürfte.

Merck präsentierte auf der IAS 2019 [2] die erste Phase-1-Studie im Menschen, die eine sichere und effektive Anwendung eines subdermalen Implantats zur Administration von Islatravir zeigt. Über diese Po-

lymermatrix, die Hormonimplantaten in der Empfängnisverhütung ähnlich ist (**Abb. 3**), konnten Wirkstoffkonzentrationen in den gesunden Probanden gemessen werden, die eine PrEP-Wirkung durch Spiegel über 0,05 pmol/10⁶ PBMCs von ca. einem Jahr erwarten lassen. Im nächsten Schritt ist eine Phase-2-Studie geplant, in der die monatliche orale Gabe von Islatravir auch an Probanden mit niedrigem HIV-Infektionsrisiko untersucht werden soll [8].

Es bleibt mit Spannung abzuwarten, wie sich Islatravir in den nächsten Jahren möglicherweise auch als Präparat mit langen Dosisintervallen zu einer Therapie von bereits HIV-Infizierten entwickeln wird.

Quellen

- 1 Markowitz M et al. Once-weekly Oral Dosing of MK-8591 Protects Male Rhesus Macaques from Intrarectal SHIV109CP3 Challenge. *J Infect Dis.* 2019 Jun 7.
- 2 Matthews R. First-in-human trial of MK-8591-eluting implants demonstrates concentrations suitable for HIV prophylaxis for at least one year. IAS 2019, 21.-24. Juli 2019, Mexico City Abstract.
- 3 Kawamoto A et al. 2'-deoxy-4'-C-ethynyl-2-halo-adenosines active against drug-resistant human immunodeficiency virus type 1 variants. *Int J Biochem Cell Biol.* 2008; 40(11): 2410-20.



Abb. 3: Matthews et. al präsentierten auf der IAS 2019 eine Phase-1-Studie, in der Islatravir über ein subdermales Implantat appliziert wurde. Die Polymermatrix wurde ursprünglich für die hier dargestellte hormonelle Empfängnisverhütung entwickelt.

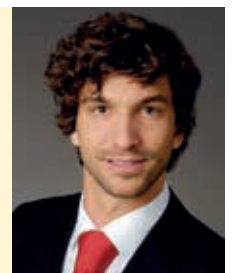
- 4 Michailidis E et al. 4'-Ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA) inhibits HIV-1 reverse transcriptase with multiple mechanisms. *J Biol Chem.* 2014 Aug 29; 289(35): 24533-48.
- 5 Salie ZL et al. Structural basis of HIV inhibition by translocation-defective RT inhibitor 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine (EFdA). *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2016 Aug. 16; 113(33): 9274-9.
- 6 Wu VH et al. MK-8591 (4'-Ethynyl-2-Fluoro-2'-Deoxyadenosine) Exhibits Potent Activity against HIV-2 Isolates and Drug-Resistant HIV-2 Mutants in Culture. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Jul 25; 61(8): e00744-17.
- 7 Kirby KA et al. Effects of substitutions at the 4' and 2 positions on the bioactivity of 4'-ethynyl-2-fluoro-2'-deoxyadenosine. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013 Dec; 57(12): 6254-64.
- 8 Merck Sharp & Dohme Corp. Safety and Pharmacokinetics of Oral Islatravir (MK-8591) Once Monthly in Participants at Low Risk of Human Immunodeficiency Virus 1 (HIV-1) Infection (MK-8591-016). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04003103.*

Dr. med Andreas Osterman

Klinische Virologie, NRZ für Retroviren
am Max von Pettenkofer-Institut
der Universität München (LMU)

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

osterman@mvp.lmu.de



Manchmal können wir nicht gewinnen – ein komplexer Fallbericht aus der Kinderklinik

Mona (*Name frei erfunden*) war ein sieben Monate altes Mädchen aus Kapstadt, Südafrika, das mit seinen Eltern zu einem Familienbesuch nach München reiste. Es handelte sich um ein ehemaliges Frühgeborenes der 32. SSW. Bisher hatte sich das Kind normal entwickelt, Auffälligkeiten oder Vorerkrankungen bestanden keine. Sie sei gut gediehen und habe neurologisch ihre Meilensteine erreicht. Die letzte Impfung sei eine Woche vor Abreise nach München trotz eines leichten respiratorischen Infekts erfolgt. Nach Geburt hatte sie bereits eine BCG-Impfung erhalten.

Mona wurde kurz nach Ankunft im Raum München mit Fieber und angestrenzter Atmung beim Kinderarzt vorstellig. Wegen eines rasch progredienten respiratorischen Versagens musste die Patientin dort noch intubiert werden und wurde anschließend in die nächstgelegene Klinik verlegt. Trotz intensivierter invasiver Beatmung, inkl. HFO-Beatmung und NO-Therapie, sowie einer breiten antibiotischen Therapie mit Ampicillin und Cefotaxim sowie im Verlauf auch Clarithromycin kam es zu keiner Besserung. Die Therapie wurde auf Meropenem und Vancomycin eskaliert. Es waren mehrere Erythrozytenkonzentrat (EK)- und Thrombozytenkonzentrat (TK)-Transfusionen nötig, um das Kind zu stabilisieren, und bei arterieller Hypotonie erfolgte vorübergehend eine kreislaufunterstützende Therapie mit Katecholaminen. Eine erweiterte infektiologische Diagnostik zeigte einen positiven HIV-Suchtest, so dass die Weiterverlegung in unsere Klinik erfolgte.

Verlauf nach Übernahme

Bei Aufnahme befand sich das Mädchen in bedrohlich reduziertem Allgemeinzustand, invasiv beatmet mit ubiquitären Ödemen. Radiologisch zeigte sich eine interstitielle Zeichnungsvermehrung im Sinne einer atypischen Pneumonie, vereinbar mit einer *Pneumocystis jirovici* Pneumonie (PJP), DD Lymphoid interstitial pneumonitis (LIP), sowie eine Unterlappenatelektase rechts mit Pleuraerguss (**Abb. 1**). Die *Pneumocystis jirovici* PCR im Trachealsekret war positiv, so dass eine Therapie mit hochdosiertem Cotrimoxazol (21 mg/kgKG/d) sowie Methylprednisolon (2 mg/kgKG/d) begonnen wurde (**Abb. 2**). Somit lag eine schwerste HIV-Infektion im Stadium C3 gemäß CDC-Klassifikation vor (HIV-1-Viruslast von 14,3 Mio. Kopien/ml und ein CD4-Nadir von 14 Zellen/ μ l). Eine Testung auf HLA-B5701 wurde umgehend veranlasst und fiel im Verlauf negativ aus. In Anbetracht der massiven Immundefizienz begannen wir mit einem kurzen Abstand von drei Tagen zusätzlich eine antiretrovirale Therapie mit Lamivudin, Zidovudin und Lopinavir/Ritonavir. Vor dem Hintergrund der stattgehabten BCG-Impfung und des entsprechenden Verdachts auf eine mögliche disseminierte BCG-Infektion wurden entsprechende mikrobiologische Untersuchungen veranlasst und die Therapie kurzzeitig kalkuliert um Rifampicin und Isoniazid erweitert. Gegen eine mögliche opportunistische Aspergillose wurde auf-

grund der kritischen Situation zusätzlich empirisch Caspofungin appliziert, jedoch nach Erhalt negativer Befunde bald wieder sistiert. Meropenem wurde ebenfalls bei fehlendem relevanten Erregernachweis abgesetzt. Parallel hierzu erfolgte eine erweiterte infektiologische Diagnostik

im Urin, Trachealsekret und Serum. Hierbei ging es um den Nachweis bzw. den Ausschluss von Mykobakterien (BCG, MTB), Aspergillen, Legionellen, Chlamydien, Toxoplasmen, einer Lues, sowie CMV, EBV, HSV und Hepatitis-Viren. Es konnte kein Erregernachweis geführt werden. Nach einer

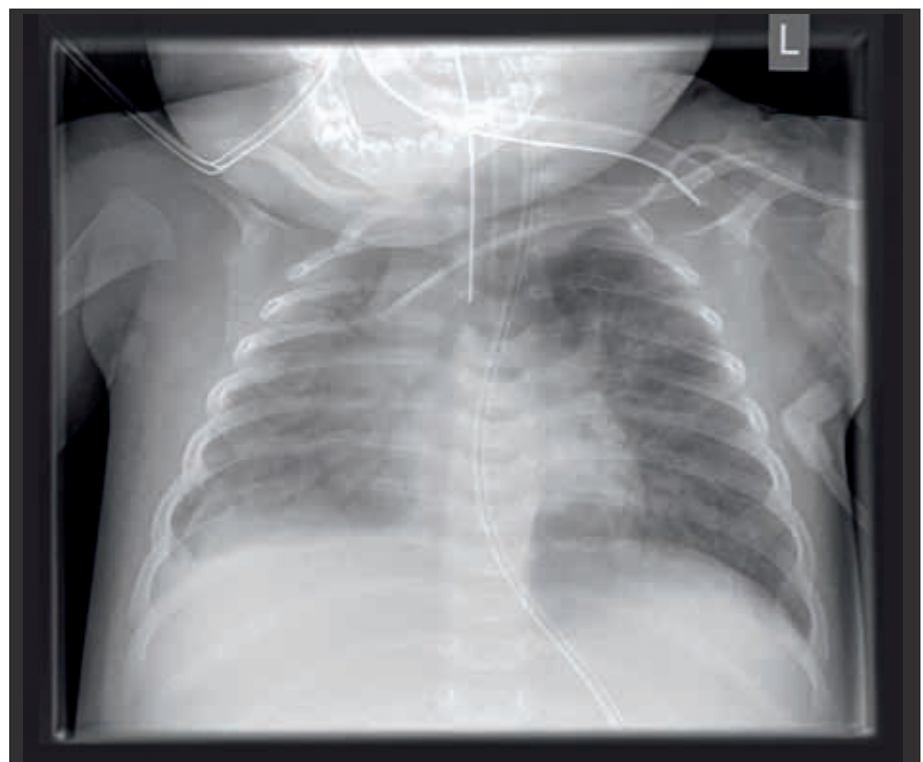


Abb. 1: Röntgen-Thorax, pa: Interstitielle Zeichnungsvermehrung vereinbar mit einer PJP-Pneumonie. Unterlappenteilelektase rechts mit interlobär auslaufendem Pleuraerguss.

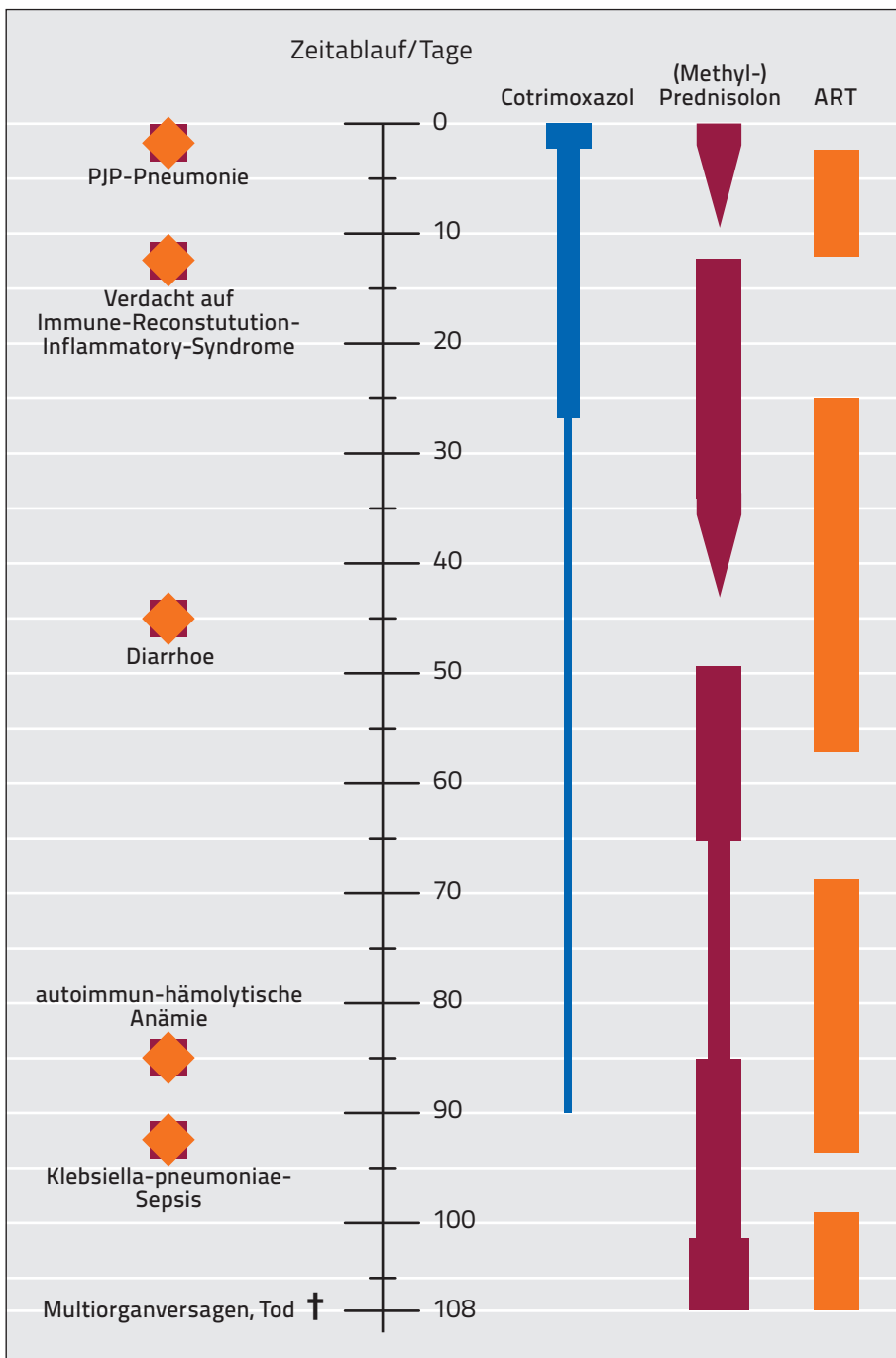


Abb. 1: Zeitachse des Krankheitsverlaufes und einiger ausgewählter Therapiemaßnahmen.

anfänglichen klinischen Besserung unter dieser Therapie, die bereits nach fünf Tagen sukzessive deeskaliert werden konnte, rasch rückläufiger Viruslast (97.000 Kopien/ml) und einem Anstieg der CD4-Zellen (CD4-Zahl: 129/µl) kam es eine Woche später zu einer erneuten drastischen Verschlechterung mit notwendiger Intubation. Bei hohen Entzündungswerten wurde die antimikrobielle Therapie neben Cotrimoxazol eskaliert. Eine ausgiebige mikrobiologische Diagnostik, inkl. Stuhl-/Urin-/Trachealsekret, ergab wiederholt keinen Keimnachweis. Insgesamt sprach das klinische Bild mit hoher Wahrscheinlichkeit für ein schweres *Immune-Reconstitution-Inflammatory-Syndrom* (IRIS), so dass die

Steroide auf 2 mg/kgKG/d erhöht wurden und – angesichts der Schwere des Bildes – sogar 2-malig Immunglobuline verabreicht wurden. Aufgrund der zunehmend lebensbedrohlichen inflammatorischen Situation musste als *ultima ratio* die antivirale Therapie vorrübergehend pausiert werden.

Nach erneuter klinischer Stabilisierung, sukzessiver Entwöhnung von der Beatmung und Reduktion der antiinfektiven Therapie wurde nach insgesamt 26 Tagen hochdosierter Cotrimoxazol-Therapie (21 mg/kgKG/d) auf eine Cotrimoxazol-Prophylaxe umgestellt. Zu diesem Zeitpunkt war die HIV-Last bereits wieder auf >10 Mio. Ko-

pien/ml angestiegen, als wir erneut mit der antiviralen Therapie beginnen konnten. Eine Verlegung auf die Normalstation war zu diesem Zeitpunkt möglich, die ART wurde gut vertragen, das Kind hatte keinen Sauerstoffbedarf.

Ca. 45 Tage nach Aufnahme entwickelte das Mädchen plötzlich zunehmend flüssige Stühle, die sich zu einer profunden, hochfrequenten Diarrhoe ausweiteten. Die differentialdiagnostischen Überlegungen zu diesem Zeitpunkt reichten von einer bakteriellen oder viralen Enteritis, insbesondere CMV-Colitis, einer medikamententoxischen Enteritis oder einem IRIS des Darmes bis zu einer direkt HIV-assoziierten Enteritis. Es wurde erneut eine Prednisolon-Therapie mit 2 mg/kgKG begonnen. Vor dem Hintergrund einer möglichen Protease-Inhibitor-assoziierten gastroenteritischen Nebenwirkung wurde die Therapie von Lopinavir/r auf Nevirapin umgestellt, bei gleichzeitiger Fortsetzung mit Lamivudin und Zidovudin. Diese Maßnahme blieb leider ohne nennenswerten Erfolg. Die Diarrhoe persistierte unverändert. Bei fehlendem Erregernachweis und zunehmend kritischer Symptomatik sprach der Verlauf schließlich am ehesten für eine medikamententoxische Genese, so dass die antiretrovirale Therapie erneut pausiert werden musste. Stuhluntersuchungen auf Viren, Bakterien und Parasiten blieben negativ. Es konnte erneut keine CMV-Infektion nachgewiesen werden.

Unter einer vollständigen Darm-Karenz (vollparenteraler Ernährung und pausierter antiretroviraler Therapie) kam es erstmals, wenn auch nur kurzzeitig, zu einem Sistieren der Durchfälle. Nach einem langsamen enteralen Nahrungsaufbau entwickelte Mona jedoch erneut eine ausgeprägte Diarrhoe. Zudem zeigte sich zunehmend eine laborchemische Hepatitis mit Cholestase. Nach vorrübergehend pausierter ART wurde nach insgesamt 2,5 Wochen ein erneuter Therapieversuch unternommen.

Zusätzlich komplizierend kam es 85 Tage nach Aufnahme zu einer ausgeprägten hämolytischen Anämie. Bei vierfach positivem Coombs-Test sowie einer verstärkten Hämolyse bei niedrigen Temperaturen und unauffälliger weiterer Diagnostik vermuteten wir am ehesten eine autoimmun-vermittelte hämolytische Anämie. Laborchemisch zeigten sich Aspekte einer Kälteautoantikörper- sowie Wärmeautoantikörper-vermittelten Genese. Die Glukocorticoid-Therapie wurde auf maximal 4 mg/kgKG erhöht und die Patientin erhielt intravenöse Immunglobuline. Bei differentialdiagnostisch möglicher hämolytischer Nebenwirkung wurde Zidovudin pausiert und die antiretrovirale Therapie auf Ralte-

gravir, Lamivudin und Abacavir umgestellt. Auch hierunter zeigte sich keine Besserung. Unter der Annahme einer am ehesten durch Autoantikörper vermittelten Ursache der Hämolyse erfolgte nach langen interdisziplinären Diskussionen ein Therapieversuch mit Rituximab. Als *ultima ratio* und nach weiteren interdisziplinären Fall-Besprechungen mit den Hämato-Onkologen und Immunologen wurde vor dem Hintergrund des bestehenden, sehr ausgeprägten Komplementverbrauchs zudem einmalig Ecolizumab verabreicht. Unter dieser Therapie zeigte sich allenfalls eine leichte Besserung der Hämolyse. Weiterhin waren mehrmals täglich EK- und TK-Transfusionen erforderlich. In der Folge zeigte Mona eine zunehmend therapierefraktäre Klinik im Sinne einer kardio-respiratorischen Erschöpfung, trotz intensivster medizinischer Maßnahmen; es kam zu einem reanimationspflichtigen Ereignis. Nach erneuter Rücksprache mit unseren internationalen Kollegen, die als in der Therapie pädiatrischer HIV-Erkrankungen ausgewiesene Experten gelten (London, UK; Stellenbosch, R.S.A.) erfolgte vor dem Hintergrund der vollkommen unklaren Resorptionssituation des massiv beeinträchtigten Darms zuletzt, neben Fortführung einer oralen NRTI-freien ART, bestehend aus Raltegravir und Lopinavir/r, ein erweiterter antiretroviraler Therapieversuch mit Zidovudin und Enfuvirtid intravenös.

Am 92. Behandlungstag wurde unter Therapie mit Piperacillin/Tazobactam erstmalig *Klebsiella pneumoniae* (ESBL) in der Blutkultur nachgewiesen. Die Therapie wurde bei zunehmend lebensbedrohlichem Allgemeinzustand neben der gezielten Behandlung der *Klebsiella pneumoniae*-Sepsis (Meropenem & Amikacin) weiter eskaliert. Der septische Zustand war jedoch

nicht mehr beherrschbar und Mona verstarb an dieser Sepsis mit fulminantem Multiorganversagen an Tag 108 des Aufenthalts im Beisein ihrer Eltern.

Fazit

Kinder mit einer HIV-Infektion können, wenn rechtzeitig diagnostiziert, gut therapiert werden und eine normale Lebenserwartung haben. Der Verlauf dieses Falles illustriert hingegen eindrücklich die Komplexität einer fortgeschrittenen HIV-Infektion im Stadium C3 bei Kleinkindern im Alter <1 Jahr. In Deutschland sind wir in der glücklichen Lage, dass wir aufgrund der guten medizinischen Versorgung von Schwangeren nur sehr wenige vertikal-infizierte Kinder haben und diese i.d.R. auch früh erkennen. In Monas Heimatland (Sub-Sahara-Afrika) hingegen sind solch dramatische Verläufe leider noch immer recht häufig. Da sie in einem so fortgeschrittenen Erkrankungsstadium zu uns kam, war es trotz aller Anstrengungen der beteiligten, auch internationalen Kollegen nicht möglich, den tödlichen Verlauf aufzuhalten und das Kind zu retten. Der Fall lässt viele Fragen offen, unter anderem was letztlich die Ursache für die fulminante Diarrhoe war, die es unmöglich machte, die primär oralen Substanzen der ART kontinuierlich zu verabreichen? Oder warum das Kind eine Cholestase entwickelte und im Verlauf eine autoimmun-hämolytische Anämie?

Aber offensichtlich ist: Wenn es nicht gelingt, die HI-Viruslast rasch und nachhaltig zu supprimieren, und wenn der so ungeschützte Organismus zusätzlich von opportunistischen Infektionen schwer geschädigt wird, ist ein Überleben des Patienten nicht möglich. Dann können wir nicht gewinnen.

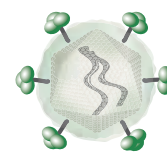
Dr. med. Ulrich von Both

Funktionsoberarzt, Pädiatrische Infektiologie, Kinderklinik und Kinderpoliklinik am Dr. von Hauner'schen Kinderspital, Klinikum der Universität München (LMU)
Lindwurmstraße 4 · 80337 München
ulrich.von.both@med.uni-muenchen.de



Dr. med. Sabine Diepenbruck

Assistenzärztin, Kinderklinik und Kinderpoliklinik am Dr. von Hauner'schen Kinderspital, Klinikum der Universität München (LMU)
Lindwurmstraße 4 · 80337 München
sabine.diepenbruck@med.uni-muenchen.de



NRZ Retroviren
München



IMPRESSUM

Herausgeber:

Nationales Referenzzentrum für Retroviren
Max von Pettenkofer-Institut
Ludwig-Maximilians-Universität München

Leitung:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler
FA für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie

Koordinator Diagnostik:

Prof. Dr. med. Josef Eberle

Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler
Prof. Dr. med. Josef Eberle

Koordinator Retroviren Bulletin:

Dr. rer. nat. Natascha Grzimek-Koschewa

Kontakt:

Max von Pettenkofer-Institut · Hauptgebäude
Pettenkoferstr. 9a · 80336 München

Tel.: +49 89 / 21 80 - 7 28 35

E-Mail: nrzretroviren@mvp.lmu.de

» <http://www.mvp.uni-muenchen.de/nationales-referenzzentrum-fuer-retroviren/>

Grafische Gestaltung:

www.grafikstudio-hoffmann.de

Druck: www.stoba-druck.de

THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE*

- ▶ Vorschlag für standardisierte Diagnostik und Therapie bei HIV-2
- ▶ Aktuelle Entwicklungen in der HIV-Epidemiologie in Deutschland

* Änderungen vorbehalten

WIR DANKEN



dem Robert Koch-Institut,
dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
und dem Förderverein Infektionsmedizin
München e.V., die die Arbeit des NRZ fördern,

sowie folgenden Firmen
für ihre freundliche Unterstützung:



Roche Diagnostics
Deutschland GmbH



Abbott
GmbH & Co. KG



Gilead Sciences
GmbH



EUROIMMUN
Medizinische Labor-
diagnostika AG



Cepheid
GmbH



DiaSorin
Deutschland GmbH