

Nationales Referenz-
zentrum für Retroviren
München

Retroviren

BULLETIN 1_2025

MAX VON PETTENKOEFER - INSTITUT · LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

INHALT

DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- ▶ PrEP in Deutschland
Dr. rer. medic Daniel Schmidt **S. 2**

FÜR SIE GELESEN

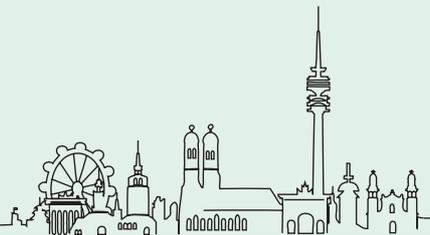
- ▶ HTLV-1-Therapie –
ein aktueller Überblick
Elif Apak, Assistenzärztin **S. 8**

DER KLINISCHE FALL

- ▶ HIV-positiver Patient mit
HHV-8-assoziiertem Kaposi-Sarkom
und Morbus Castleman
mit Transformation in ein diffuses
großzelliges B-Zell-Lymphom
Dr. med. Sagar Dhital,
Dr. rer. nat. Isaac Lean Yi Peng **S. 11**

AUSGEZEICHNET!

- ▶ HIV und AIDS als Lebensthema –
Bundesverdienstkreuz 1. Klasse
für Prof. Gürtler
Prof. i.R. Dr. med. Josef Eberle **S. 15**



Für den Inhalt der Artikel sind die Autoren* allein verantwortlich.

Ziel dieses Bulletins ist es, Ärzte, Gesundheitsbehörden und Patienten über aktuelle wissenschaftliche sowie 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.

*Aus Gründen guter Lesbarkeit verwenden wir im Text des Bulletins überwiegend das generische Maskulinum, das selbstverständlich und gleichberechtigt alle Geschlechter einbezieht!

Die Redaktion

EDITORIAL

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

ich freue mich sehr, Ihnen die erste Ausgabe des »Retroviren Bulletins« im Jahr 2025 aus dem Max von Pettenkofer-Institut der LMU München präsentieren zu dürfen.

Einen umfassenden Überblick über die Anwendung der Präexpositionsprophylaxe (PrEP) in Deutschland bietet der Beitrag von **Dr. Daniel Schmidt** vom Robert Koch-Institut (RKI). Die zusammengefassten Ergebnisse der EvE-PrEP- und PrEP-Surv-Projekte liefern eine fundierte Datengrundlage zur PrEP-Nutzung der vergangenen Jahre und unterstreichen deren Bedeutung als tragende Säule in der HIV-Prävention.

Zum aktuellen Kenntnisstand hinsichtlich des Einsatzes antiretroviraler Therapien bei HTLV-Infektionen informiert Frau **Elif Apak, Assistenzärztin** am Pettenkofer-Institut. Zwar zeigen einige ursprünglich für HIV entwickelte Substanzen eine vielversprechende *in-vitro*-Wirksamkeit, doch ist deren klinischer Nutzen bei HTLV-Infektionen bislang noch nicht ausreichend belegt. Gleichzeitig eröffnen sich Möglichkeiten zur Prävention der Übertragung, die weiter erforscht werden sollten.

Ein komplexer Fallbericht eines HIV-Patienten mit Kaposi-Sarkom und Morbus Castleman wird von **Dr. Sagar Dhital** und **Dr. Isaac Peng** vorgestellt. Dabei beleuchten die zwei Ärzte vom LMU Klinikum zentrale Aspekte der Pathogenese und des klinischen Managements dieser HHV8-assoziierten Erkrankungen.

Das langjährige Engagement von Prof. Lutz Gürtler in der Bekämpfung der AIDS-Pandemie wird in einem Beitrag von **Prof. i.R. Josef Eberle** gewürdigt. Für seine Verdienste wurde Prof. Gürtler vor kurzem mit dem Bundesverdienstkreuz 1. Klasse ausgezeichnet.

Mit allen guten Wünschen,
Ihr Professor Oliver T. Keppler

LMU

LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN



PrEP in Deutschland

Seit einigen Jahren ist mit der HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP) ein weiteres äußerst wirksames Instrument zum Repertoire der HIV-Präventionsmethoden hinzugekommen. Damit steht die HIV-Prävention auf drei wesentlichen Säulen, was daher oft als Safer-Sex 3.0 bezeichnet wird. Diese drei Säulen sind: Kondom, Schutz durch HIV-Therapie und die PrEP.

Die PrEP ist eine HIV-Präventionsmethode, bei der HIV-negative Personen für die HIV-Therapie entwickelte Medikamente einnehmen, um sich vor einer HIV-Infektion zu schützen. Standardmäßig wird hierfür eine bereits seit vielen Jahren für die HIV-Therapie zugelassene Kombination – bestehend aus Tenofoviridisoproxil und Emtricitabin (TDF/FTC) – verwendet.

Entwicklung der PrEP in Deutschland

Die Verwendung der HIV-PrEP begann in Deutschland offiziell im Jahr 2016 mit der Zulassung von TDF/FTC für die PrEP durch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) [1]. Seit der offiziellen Zulassung kann jede Ärztin und jeder Arzt in Deutschland diese Medikamente als PrEP verordnen. Allerdings blieb die Zugänglichkeit aufgrund der hohen Kosten von etwa 800 Euro pro Monat und des Fehlens von erschwinglichen Generika in Deutschland sowie fehlender rechtlicher Alternativen, um günstigere Generika aus Ländern außerhalb der Europäischen Union zu importieren, zunächst stark eingeschränkt [2].

Im August 2017 lief das Patent ab und die Kombinationstablette aus TDF/FTC wurde generisch verfügbar. Der Preis lag allerdings weiterhin bei etwa 600 Euro im Monat. Erst nachdem im Oktober 2017 eine selten verwendete Klausel des deutschen Arzneimittelrechts durch einen Kölner Apotheker genutzt wurde, bot sich eine preiswerte Generika-Version für etwa 50 Euro pro Monat an. Dazu wurden die Tabletten für Einzelkunden in Monatspackungen verblisteret. Diese sogenannte »Blister-PrEP« wurde über ein Netzwerk von HIV-spezialisierten Apotheken angeboten [3]. Damit wurde der Preis für diese Generika-Version auf weniger als ein Zehntel des üblichen Apothekenpreises des Originalprodukts sowie der bereits zugelassenen Generika in Deutschland gesenkt, was ein Novum im Bereich der HIV-Medikamente darstellte. Bald nach der Markteinführung dieser Blister-PrEP senkten weitere Pharma-Unternehmen den Preis ihrer Generika-Versionen, so dass die PrEP bei etwa 50 Euro pro Monat lag und in deutschen Apotheken auf Privatrezept erhältlich war [4]. Die PrEP-Medikamente und damit verbundene Labortests zur Einleitung und PrEP-Begleitung wurden bis zu diesem Zeitpunkt nicht von der GKV (der gesetzlichen Krankenversicherung) übernommen.

PrEP als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung

Seit September 2019 haben in Deutschland Menschen in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) mit einem substanzialen HIV-Infektionsrisiko einen Anspruch auf die HIV-PrEP. Der gesetzliche Anspruch auf GKV-PrEP umfasst die Beratung, die Versorgung mit dem Arzneimittel und die erforderlichen Untersuchungen [5]. Dazu zählt zwingend der Ausschluss einer HIV-Infektion. Darüber hinaus sollen eine replikative Hepatitis-B-Infektion und eine Nierenfunktionsstörung ausgeschlossen werden. Außerdem ist nach Leitlinie zur HIV-PrEP eine risikoadaptierte Untersuchung auf Lues, Gonorrhö und/oder Chlamydien als Begleitdiagnostik indiziert [6].

Anspruchsberechtigte und fachliche Befähigung bei der GKV-PrEP

Die genauere Ausgestaltung zu Anspruchsberechtigten sowie die Voraussetzungen an die fachliche Befähigung der behandelnden

Vertragsärzte ist in Anlage 33 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä) als Vereinbarung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und dem GKV-Spitzenverband über die HIV-PrEP zur Prävention einer HIV-Infektion gemäß § 20j SGB V vom 24. Juli 2019 geregelt [7].

Zu den Anspruchsberechtigten zählen Versicherte mit einem substanzialen HIV-Infektionsrisiko, die das 16. Lebensjahr vollendet haben (näheres **Abb. 1**). Die Anspruchsberechtigung benennt klar umrissene Gruppen mit erhöhtem HIV-Infektionsrisiko – **Punkte a) bis c) in Abb. 1** –, bietet aber mit der **Gruppe in Punkt d)** einen gewissen Spielraum zur Ausweitung auf zuvor nicht benannte Personen, die nach individueller und situativer Risikoüberprüfung dennoch erhöhte HIV-Infektionsrisiken aufweisen. Hierzu können demnach unter anderem auch Frauen und generell (heterosexuelle) Menschen mit erhöhten Risiken für HIV, Menschen in der Sexarbeit und Reisende in Hochprävalenzländern ohne konsequente Kondomnutzung fallen.

Anspruchsberechtigung für die HIV-PrEP

- a) Männer, die Geschlechtsverkehr mit Männern haben (MSM) oder Transgender-Personen** mit der Angabe von **analem Geschlechtsverkehr ohne Kondom** innerhalb der letzten drei bis sechs Monate und/oder voraussichtlich in den nächsten Monaten bzw. einer stattgehabten **sexuell übertragbaren Infektion (STI)** in den letzten 12 Monaten;
- b) serodiskordante Konstellationen** mit einem/einer **virämischen HIV-positiven Partner / Partnerin** ohne antiretrovirale Therapie (ART), einer nicht suppressiven ART oder in der Anfangsphase einer ART (HIV-RNA, die nicht schon sechs Monate unter 200 RNA-Kopien/ml liegt);
- c) nach individueller und situativer Risikoüberprüfung Personen, die Drogen injizieren** ohne Gebrauch steriler Injektionsmaterialien;
- d) nach individueller und situativer Risikoüberprüfung Personen mit Geschlechtsverkehr ohne Kondom** mit einem/einer **Partner / Partnerin**, bei dem/der eine **undiagnostizierte HIV-Infektion wahrscheinlich** ist (z.B. einem/einer Partner / Partnerin aus Hochprävalenzländern oder mit risikoreichen Sexualpraktiken).

Abb. 1: Anspruchsberechtigung für die HIV-Präexpositionsprophylaxe (HIV-PrEP) bei gesetzlich Krankenversicherten nach Anlage 33, Bundesmantelvertrag-Ärzte [7].



Abb. 2: TDF/FTC-Verordnungen für HIV-Therapie und HIV-Prophylaxe von Personen mit gesetzlicher Krankenversicherung aus Abrechnungsdaten der Firma Insight Health™ über den Zeitraum 01.01.2015 bis 30.09.2024. Die Gesamtanzahl der Menschen in Deutschland, die PrEP nutzen, lässt sich nicht direkt ablesen, sondern wird aus den TDF/FTC-Verordnungen als Schätzung errechnet [10].

Methoden

Das Robert Koch-Institut (RKI) hatte den Auftrag vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG), die Einführung der PrEP als neuen Leistungsanspruch wissenschaftlich zu begleiten und zu evaluieren. Das geschah im vom RKI geleiteten Forschungsvorhaben »Evaluation der Einführung der HIV-Präexpositionsprophylaxe als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung« (EvE-PrEP). Die Evaluation bezog sich auf den Zeitraum 01.09.2019 bis 31.12.2020. Die Projektlaufzeit war vom 01.01.2020 bis 31.12.2021 [8].

Basierend auf den Ergebnissen der PrEP-Evaluation sollte ab dem Jahr 2022 ein kontinuierliches Monitoring der Versorgung mit HIV-PrEP in Deutschland aufgebaut werden. Dazu finanzierte das BMG das Projekt »Surveillance der Versorgung mit der HIV-Präexpositionsprophylaxe innerhalb der GKV in Deutschland« (PrEP-Surv). Die Laufzeit des Projektes PrEP-Surv war vom 01.01.2022 bis 31.12.2024. Ein starker Fokus lag auf der Nutzung von Sekundärdaten und der Digitalisierung im Gesundheitswesen. Ein weiteres wichtiges Element war – wie auch im Vorprojekt EvE-PrEP – der Einbezug von Communities mit potentielltem PrEP-Bedarf, um Bedarf, Wissen und Gebrauch von PrEP sowie Zugangsbarrieren zu PrEP in den Communities zu erheben [9].

Datenquellen

Die Studien- und Datenquellen, die in die Projekte EvE-PrEP und PrEP-Surv eingeflossen sind, stammten aus der am RKI eta-

bierten Surveillance von HIV und Syphilis. Darüber hinaus wurden Apothekenabrechnungsdaten und Routinedaten mehrerer gesetzlicher Krankenkassen als Sekundärdatenquellen genutzt. Eine möglichst weitgehende Beteiligung von Menschen, die PrEP nutzen, erfolgte u.a. über Befragungen im Rahmen von Studien. Zentren, die PrEP verordnen, wurden über das tägliche Netzwerk zum PrEP-Versorgungsgeschehen befragt. Darüber hinaus erfolgte eine Beteiligung von Vertretern aus unterschiedlichen Communities mit potenzielltem PrEP-Bedarf und -Gebrauch über einen Community-Beirat [8, 9].

Ergebnisse

Anzahl der Menschen in Deutschland, die PrEP nutzen

Die Anzahl der Menschen in Deutschland, die PrEP nutzen, zeigte vom Beginn der GKV-PrEP im September 2019 bis Ende 2023 einen fast kontinuierlichen Anstieg, der nur während der COVID-19-Pandemie im zweiten Quartal 2020 signifikant unterbrochen wurde. Diese Anzahl dieser Menschen betrug Ende 2023 in Deutschland schätzungsweise rund 40.000. Allerdings zeichneten sich gegen Ende des Jahres 2023 Lieferengpässe beim Medikament TDF/FTC ab. Im Januar 2024 zeigte sich ein starker Einbruch um rund 50% bei der Anzahl der TDF/FTC-Verordnungen (Abb. 2). TDF/FTC wird vorwiegend für die PrEP und in geringerem Umfang auch für die HIV-Therapie eingesetzt. Der Rückgang der Zahlen ging

daher vor allem auf PrEP-Unterbrechungen und Umstellungen beim PrEP-Einnahmeschema sowie in geringerem Maße auch auf Umstellungen bei HIV-Therapien auf alternative, nicht TDF/FTC-haltige HIV-Regime aufgrund der Lieferengpässe zurück. In den Folgemonaten stiegen die PrEP-Verordnungen wieder an und lagen mit Stand Ende September 2024 und nach der bisherigen Berechnungsmethode wieder auf dem Vorniveau von Ende 2023: bei rund 40.000.

Der zuvor beobachtete kontinuierliche Anstieg setzte sich 2024 demnach nicht fort. Ob dies allein auf die Lieferengpässe zurückzuführen ist oder andere Gründe hatte und wie die weitere Nutzung sich zukünftig entwickelt, lässt sich derzeit noch nicht beurteilen. Die Grundlage zur Berechnung der Anzahl von Menschen in Deutschland, die PrEP nutzen, sind anonyme Abrechnungsdaten von TDF/FTC-Verordnungen, aus denen unter bestimmten Annahmen die Gesamtzahl geschätzt wird. Die Daten umfassen alle TDF/FTC-Einzelpräparate, unabhängig davon, ob sie im Rahmen einer HIV-Therapie oder zur HIV-Prophylaxe verabreicht wurden. Seit den Lieferengpässen bestehen Unsicherheiten in der Gültigkeit der Annahmen zum Einsatz von TDF/FTC in der HIV-Therapie, die Einfluss auf die PrEP-Schätzung haben und hierfür zunächst zu evaluieren und zu berücksichtigen sind [10].

PrEP-Nutzung in Deutschland

In den für Deutschland in EvE-PrEP und PrEP-Surv ausgewerteten Studien und GKV-Routinedaten waren die Nutzer von PrEP größtenteils männlich (98 bis 99%),

mehrheitlich im Alter zwischen 25 und 45 Jahren (Median über verschiedene Studien 35 bis 38 Jahre) und überwiegend deutscher Staatsangehörigkeit oder Herkunft (67 bis 82%) [11]. Nach Angaben der HIV-Schwerpunktzentren, die PrEP verordnen, zählten nahezu alle Menschen, die PrEP nutzen, zur

Gruppe der MSM (98%) [12]. Verschiedene Untersuchungen zum Einnahmemodus der PrEP zeigten, dass die tägliche PrEP-Einnahme einen Anteil von rund 70 bis 80% ausmacht, womit die nicht-tägliche Einnahme bei rund 20 bis 30% liegt [13].

Verschiedene Quellen (GKV-Daten, Apo-

thekenabrechnungsdaten, Schätzungen zur PrEP) zeigten deutliche regionale Unterschiede beim PrEP-Gebrauch mit gehäufte Nutzung der PrEP in großstädtischen Gebieten und Berlin an der Spitze [11, 14, 15].

Wirksamkeit der PrEP

In Bezug auf HIV-Infektionen erwies sich die PrEP im klinischen Alltag als hoch effektiv (Tabelle 1). Ergebnisse über verschiedene Studien hinweg ergaben, dass nur vereinzelt HIV-Infektionen im Zusammenhang mit PrEP-Nutzung auftraten (HIV-Inzidenzrate: 0,08/100 Personenjahre; HIV-Inzidenz: < 0,1%) [13, 16]. Die Auswertung der vermuteten Gründe für die HIV-Infektion sowie Medikationsdaten zeigen fast immer, dass die HIV-Infektion in einer Zeit ohne Einnahme der PrEP stattfand. Dazu zählen PrEP-Pausen oder anlassbezogene Einnahme der PrEP, die aber nicht den Zeitraum der vermuteten Infektion abdeckte. Oft wird die HIV-Infektion dann beim nächsten regulären PrEP-Screening aufgedeckt oder beim nächsten Besuch zur PrEP-Re-Initiierung nach vorheriger Pause. Das zeigt, wie wichtig der HIV-Test im Rahmen der PrEP-Begleitung ist und dass dadurch auch frühzeitig HIV-Infektionen aufgedeckt werden [13].

Ob der Einfluss der PrEP auf die HIV-Neuinfektionen und ob die Anzahl der Menschen, die PrEP nutzen, ausreicht, um die HIV-Inzidenz mittel- und längerfristig nachhaltig zu reduzieren, lässt sich noch nicht abschließend beurteilen. Ein Effekt positiver der PrEP auf HIV-Neuinfektionen bei MSM scheint sehr wahrscheinlich. Der Effekt in weiteren von HIV betroffenen Gruppen scheint eher gering zu sein, da hier kaum PrEP-Nutzung zu verzeichnen ist.

Einschätzung PrEP-Bedarf und -Bedarfsdeckung

Wie beschrieben gehört ein Großteil der bisherigen rund 40.000 Menschen, die PrEP nutzen, zur Gruppe der MSM. In weiteren von HIV betroffenen Schlüsselgruppen gibt es bisher wenig Wissen über PrEP, kaum PrEP-Nutzung und auch kaum Daten zum PrEP-Bedarf [11]. Folglich beziehen sich Schätzungen zur Bedarfsdeckung bisher ebenfalls auf die MSM-Gruppe. In einer Analyse aus Apothekendaten und Daten einer großen europäischen Internetbefragung von MSM (EMIS 2017) wurde die Anzahl der MSM mit PrEP-Bedarf auf etwa 80.000 geschätzt, was folglich bei rund 40.000 PrEP-Nutzern einer Bedarfsdeckung unter MSM von etwa 50% bundesweit entspricht, wobei es auch hier deutliche regionale Unterschiede gibt (Abb. 3) [15]. Wie groß der Bedarf in weiteren von

Tabelle 1: Vergleich der HIV-Inzidenz über verschiedene Erhebungszeiträume aus den retrospektiven Befragungen in den Projekten EvE-PrEP und PrEP -Surv. Die HIV-Inzidenz wurde errechnet aus der Anzahl an HIV-Infektionen zeitlich nach PrEP-Einleitung im jeweiligen Zeitraum zur Anzahl der Menschen, die PrEP nutzen, zum Ende des jeweiligen Zeitraumes.

Zeitraum	HIV+/PrEP-Nutzer	HIV-Inzidenz	Erhebung
1.9.2019 – 31.12.2020	4 / 4.620	0,09 %	EvE-PrEP-NEPOS-Einzelerhebung
1.9.2019 – 31.12.2020	20/22.366	0,09 %	EvE-PrEP-aggregierte Anzahl
Jahr 2021	17 / 14.688	0,12 %	PrEP-Surv
Jahr 2022	11 / 12.525	0,09 %	PrEP-Surv
Jahr 2023	9 / 13.357	0,07 %	PrEP-Surv

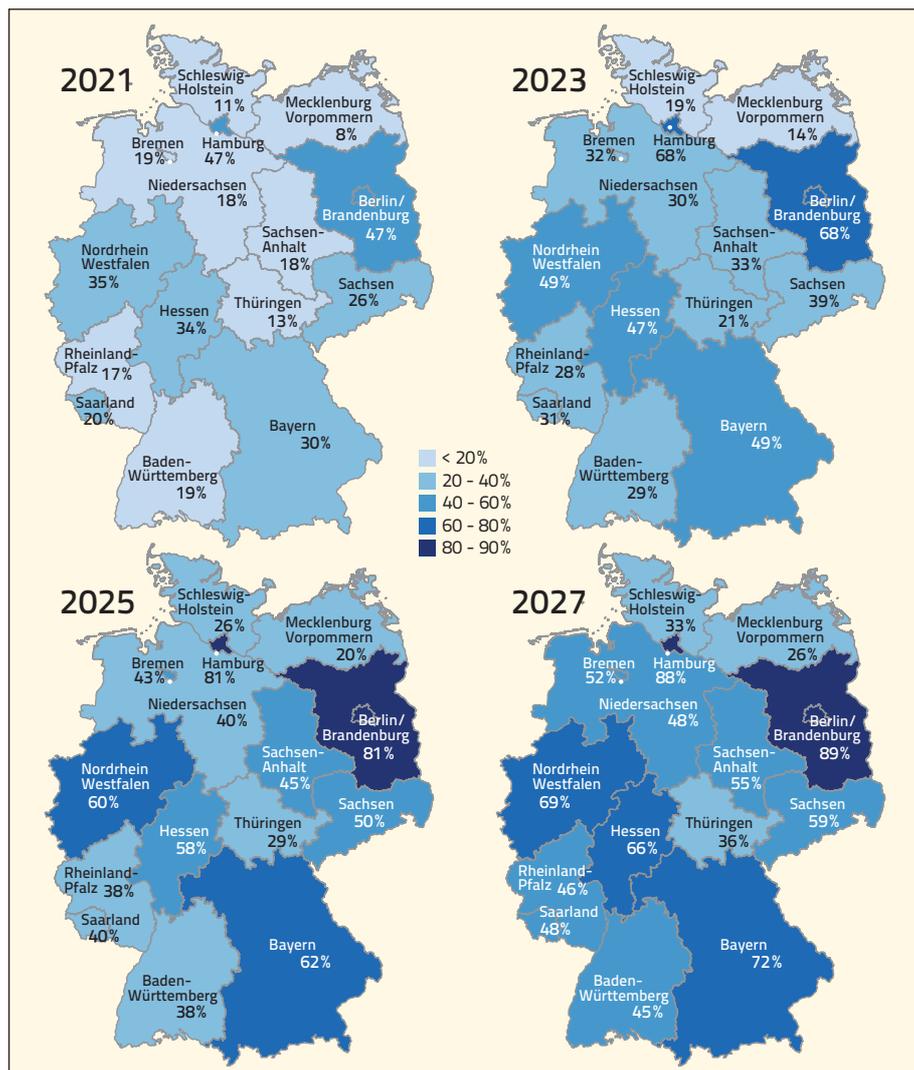


Abb. 3: Berechnete und prognostizierte PrEP-Bedarfsdeckung für jedes deutsche Bundesland auf der Basis von Apothekenabrechnungsdaten bis Ende 2021 (Feld o.l.), während die anderen Felder Modellvorhersagen darstellen. Abb. im Originalartikel: Schmidt, D., Dupont, Y., Kollan, C. et al. Dynamics of HIV PrEP use and coverage during and after COVID-19 in Germany. BMC Public Health 24, 1691 (2024). <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19198-y> Dieser Open Access Artikel ist lizenziert unter einer Creative Commons Attribution 4.0 International License. <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Tabelle 2: Zugangsbarrieren zur HIV-PrEP (= HIV-Präexpositionsprophylaxe) und Verbesserungsvorschläge zur Verringerung der Zugangsbarrieren.

Zugangsbarrieren	Verbesserungsvorschläge
Kaum Wissen zu PrEP über die MSM-Gruppe hinaus (MSM = Männer, die Sex mit Männern haben)	Wissen und Verfügbarkeit verbessern: bedarfsgerechte Angebote für Menschen in der Sexarbeit, Menschen, die Drogen injizieren, Menschen aus Ländern mit höherer HIV-Prävalenz, für Trans- und nicht-binäre Menschen, Menschen mit häufig wechselnden Sexualpartnern, Frauen mit erhöhten Risiken für HIV.
HIV-Stigmatisierung und PrEP-Mythen	Aufklärung zur Förderung einer informierten, faktenbasierten Entscheidung sowie über Nebenwirkungen, Kondomnutzung und PrEP-Anspruch. Abbau des HIV-Stigmas.
Ärztliche GKV-PrEP-Qualifizierung aufwändig	Vereinfachung der Voraussetzungen zur PrEP-Verordnung , z.B. mittels E-Learning oder Telekonsil.
Versorgung außerhalb der Metropolen teils unsicher	Versorgung außerhalb von Metropolen verbessern und sichern: <ul style="list-style-type: none"> ■ Ärztliche Fort- & Ausbildung für mehr PrEP-Verordnungsstellen ■ Nutzung von Community-Strukturen wie Checkpoints ■ Ausbau der Telemedizin inkl. E-Rezept und Heimtest
Keine GKV (= Gesetzliche Krankenversicherung) – häufig bei Migranten	<ul style="list-style-type: none"> ■ PrEP auch außerhalb der GKV besser zugänglich machen durch Möglichkeiten der Bereitstellung/Kostenübernahme ■ Ausweitung der PrEP im ÖGD
Zugänglichkeit der PrEP außerhalb der GKV	<ul style="list-style-type: none"> ■ Vernetzung von Akteuren ■ Leitfaden PrEP (im ÖGD) für Menschen ohne GKV mit best practice Beispielen ■ PrEP auf Privat Rezept – auch ohne GKV-PrEP-Zulassung möglich –, kann besser sein als KEINE PrEP

HIV betroffenen Gruppen genau ist, lässt sich derzeit schwer abschätzen. Klar ist jedoch, dass es durchaus Aufklärungsbedarf zu PrEP gibt. Potentieller PrEP-Bedarf wurde dabei vor allem für Menschen in der Sexarbeit, Menschen, die Drogen injizieren, Menschen aus Ländern mit höherer HIV-Prävalenz, für Trans- und nicht-binäre Menschen, generell für Menschen mit häufig wechselnden Sexualpartnern sowie für Frauen mit erhöhten Risiken für HIV gesehen – zumindest bestand ein hoher Bedarf nach mehr Informationen über PrEP und zu deren Zugang [11]. Denn hierbei geht es nicht darum, dass diese Gruppen unweigerlich die PrEP nutzen sollten, sondern zunächst einmal nur darum, ihnen das Wissen über die PrEP nicht vorzuenthalten.

Zugangsbarrieren und Verbesserungsvorschläge

Neben unzureichender zielgruppenspezifischer Aufklärung gab es Hinweise darauf,

dass der PrEP-Bedarf in ländlichen Regionen infolge weniger Zentren, die PrEP verordnen, nicht ausreichend gedeckt war. Dieser Mangel außerhalb der Metropolen zeigte sich in mehreren Erhebungen als weitere Zugangsbarriere zur GKV-PrEP [11, 12]. Die bisherigen Versorgungsstrukturen geraten an die Kapazitätsgrenze und sind auch oft nicht inklusiv genug. Durch die Konzentration auf HIV-Schwerpunktzentren werden bestimmte Personengruppen, die von der PrEP profitieren könnten, nur schwer oder gar nicht erreicht. Dies gilt beispielsweise für promiske Heterosexuelle, für Menschen, die Drogen injizieren, für Personen aus afrikanischen Communities und weitere Gruppen, die diese Zentren seltener aufsuchen.

Weiterhin zeigte sich, dass die Angst vor Nebenwirkungen ein häufiger Grund für die Nichteinleitung der PrEP war. In den Daten zu den Gründen für Unterbrechung oder Abbruch der PrEP waren Nebenwirkungen jedoch selten, womit die Angst vor Neben-

wirkungen deutlich stärker ausgeprägt war als tatsächlich dokumentierte Nebenwirkungen [11]. Hieraus ergeben sich ebenfalls Aufklärungsbedarf, um an PrEP interessierte Menschen eine informierte, faktenbasierte Entscheidung zu ermöglichen, sowie das Potenzial für die weitere Verbreitung der PrEP unter Menschen mit erhöhtem HIV-Risiko. Daneben zeigten sich weitere irreführende Annahmen in Bezug auf PrEP, denen ebenfalls unbedingt durch Wissensvermittlung begegnet werden sollte. Dazu zählen unter anderem folgende Mythen:

- »PrEP ist nur für schwule Männer da, und auch nur für diese werden die Kosten übernommen«;
- »Wer solche Pillen [PrEP; Anm. d. Red.] nimmt, hat HIV«;
- »PrEP macht unweigerlich die Nieren kaputt«;
- »PrEP ist immer begleitet von zahlreichen Nebenwirkungen«;
- »PrEP ist nur für kondomfreien Sex da«.

Zusammenfassend wurden in EvE-PrEP sowie im Folgeprojekt PrEP-Surv die in **Tabelle 2** dargestellten wesentlichen Zugangsbarrieren ermittelt und konkrete Verbesserungsvorschläge erarbeitet, um diese Zugangsbarrieren zu verringern [17].

Doxy-PrEP/PEP

In der Diskussion rund um PrEP-Nutzung steht auch ihr Einfluss auf sexuell übertragbare Infektionen (STI). Dabei muss beachtet werden, dass Menschen, die PrEP nutzen, viel häufiger auf STI getestet werden und auch deutlich mehr wechselnde Sexualpartner haben als solche, die keine PrEP nutzen. In diesem Artikel soll ein weiterer Aspekt der Diskussion um STI beleuchtet werden, nämlich die Verwendung von Doxycyclin als Post- oder Prä-Expositionsprophylaxe. Die Daten hierzu stammen aus halbjährlichen Online-Befragungen bei 29 HIV-Schwerpunktzentren des dagnä-Netzwerks aus 11 Bundesländern, die im Rahmen von PrEP-Surv durchgeführt wurden. In der letzten Befragungsrunde haben die teilnehmenden Zentren unter anderem Fragen zu Anfragen und dem Meinungsbild der Zentren zur Doxycyclin-basierten Antibiotika-Präexpositionsprophylaxe (Doxy-PrEP) und zur Doxycyclin-basierten Antibiotika-Postexpositionsprophylaxe (Doxy-PEP) beantwortet. Dabei zeigte sich durchaus eine Veränderung beim Vergleich mit vorherigen Befragungen hierzu. Während die Mehrheit der Zentren Anfragen zur Doxy-PrEP (76%) und noch häufiger zur Doxy-PEP (93%) erhielt, ist das Meinungsbild hierzu weiterhin eher kritisch und die Durchführung findet zumeist nur in ausgewählten Fällen statt. Dennoch zeigte der Vergleich mit vorheri-

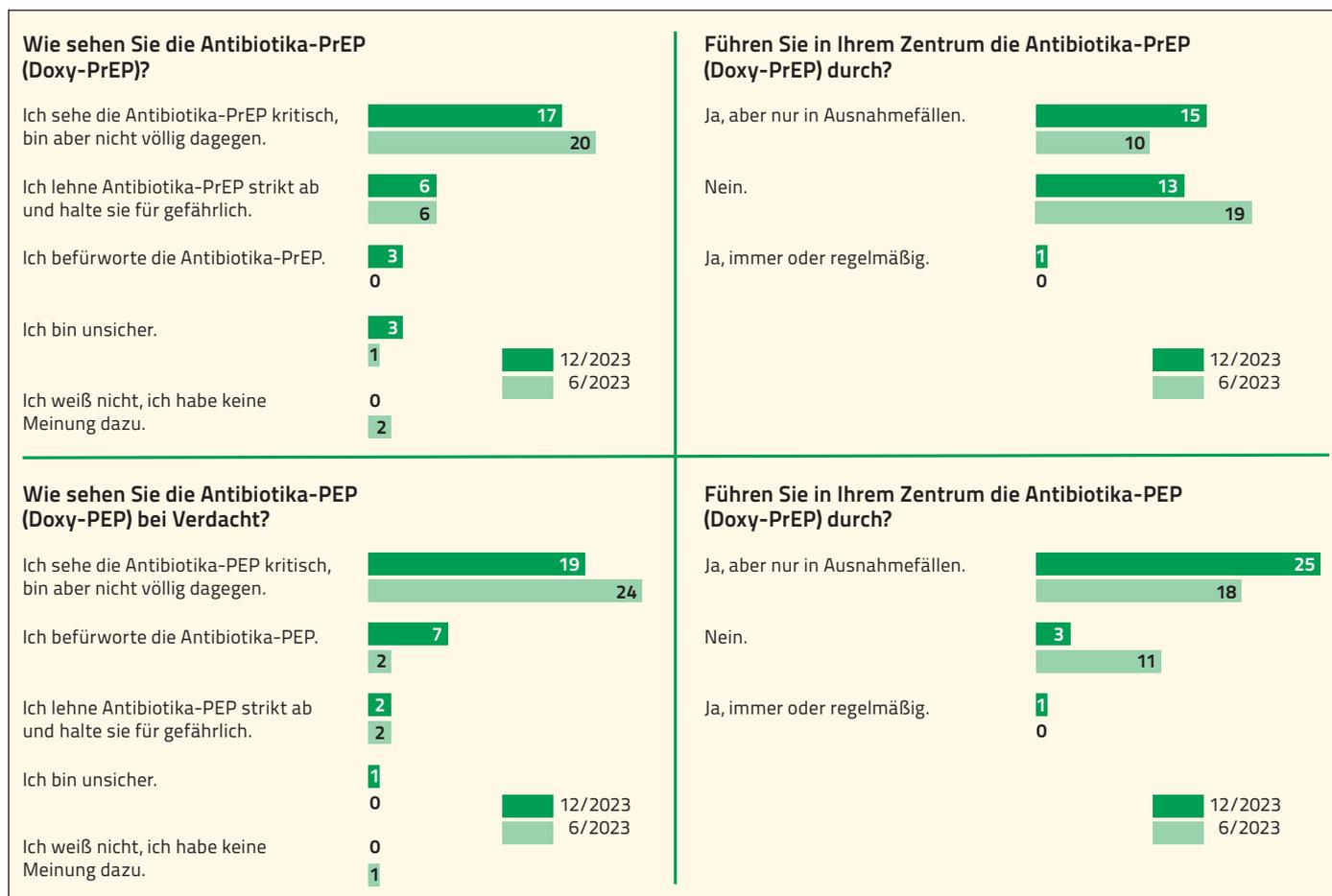


Abb. 4: Online-Befragung bei 29 HIV-Schwerpunktzentren aus 11 Bundesländern aus dem dagnä-Netzwerk. Vergleich zwischen der Befragung – bezogen auf das letzte Halbjahr 2023 – und vorheriger Befragung – bezogen auf das erste Halbjahr 2023 – für Meinungsbild und Durchführung der prophylaktischen Antibiotikatherapie: Doxy-PrEP und Doxy-PEP [13].

gen Befragungen in EvE-PrEP und PrEP-Surv einen eindeutigen Trend zu mehr Akzeptanz und Durchführung der Doxy-PrEP und noch deutlicher zur Doxy-PEP (**Abb. 4**). Mittlerweile führt die Mehrheit der Zentren die Doxy-PrEP durch. Auch bei der Doxy-PEP gab es zunehmend Zentren, die diese befürworteten und durchführen. Die wesentliche Änderung in Bezug auf Doxy-PrEP war, dass in der aktuellen Befragung drei Zentren Doxy-PrEP befürworteten, wohingegen in der vorherigen Befragung kein Zentrum dies angab. Außerdem führte mittlerweile eine Mehrheit der Zentren die Doxy-PrEP durch, was sich in der vorherigen PrEP-Surv-Befragung noch gegenteilig darstellte. Immerhin ein Zentrum gab an, Doxy-PrEP immer oder regelmäßig durchzuführen, was in der letzten PrEP-Surv-Befragung kein Zentrum angab [13].

Diskussion und Zusammenfassung

Die Evaluation der Einführung der HIV-PrEP als GKV-Leistung (EvE-PrEP) sowie das Folgeprojekt Surveillance der Versorgung mit der HIV-PrEP (PrEP-Surv) machten deutlich, dass die PrEP ein erfolgreiches Instrument zur Verhinderung von HIV-Infektionen ist.

Verschiedene Erhebungen und Datenquellen zeigten die effektive Schutzwirkung. Die HIV-Inzidenz lag bei rund 0,1%, womit die HIV-Infektion im Zusammenhang mit PrEP-Nutzung ein sehr seltenes Ereignis blieb. Darüber hinaus fanden HIV-Infektionen fast ausnahmslos in Zeiten ohne PrEP-Einnahme statt, etwa während PrEP-Pausen oder nicht adhärenter, anlassbezogener PrEP-Einnahme. Die PrEP-Einnahme findet zwar zu rund 70% täglich statt, dennoch ergibt sich hieraus ein Bedarf nach entsprechender Aufklärung zur anlassbezogenen Einnahme und den Einnahmeschemata. Der HIV-Test im Rahmen des PrEP-Screenings zeigte sich als wichtig, um HIV-Infektionen schnell aufzudecken.

Damit ist die PrEP eine wichtige HIV-Präventionsmethode neben Kondomen und Schutz durch HIV-Therapie. Allerdings wird sie bisher fast ausschließlich von der MSM-Gruppe genutzt, die rund 98% der Menschen ausmachen, die PrEP nutzen, während auch weitere Gruppen durchaus von der PrEP profitieren könnten: z.B. Menschen in der Sexarbeit, Menschen, die Drogen injizieren, Menschen aus Ländern mit höherer HIV-Prävalenz, Trans- und nicht-binäre Menschen sowie generell alle Menschen mit

häufig wechselnden Sexualpartnern und erhöhten Risiken für HIV. Dabei geht es zum einen um dringenden Aufklärungs- und Informationsbedarf, zum anderen um Abbau struktureller Zugangsbarrieren – z.B. für Menschen ohne Krankenversicherung oder gültigen Aufenthaltstitel – sowie um die mangelnde Verfügbarkeit von Zentren, die PrEP verordnen, insbesondere abseits der Metropolen. Die bisherigen Versorgungsstrukturen sind bereits an der Kapazitätsgrenze und erreichen bestimmte Gruppen mit PrEP-Bedarf nicht ausreichend. Weitere Fachgebiete aus dem Bereich Gynäkologie, Allgemein- und Reisemedizin oder Psychiatrie könnten und sollten viel stärker in die PrEP-Versorgung eingebunden werden. Darüber hinaus könnten bestehende Community-Strukturen wie Checkpoints genutzt sowie PrEP im Öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) noch mehr ausgebaut werden. Der Ausbau und die Nutzung von Telemedizin inklusive E-Rezept und Heim-Test könnten ebenfalls helfen, PrEP in die Fläche zu bringen. Wichtig bleibt zu betonen, dass eine Verordnung auf Privat Rezept für jede Ärztin und jeden Arzt in Deutschland möglich ist und dass in einzelnen Situationen bei Menschen ohne Krankenversicherung

ein Privatrezept, kombiniert mit kostenfreier Begleitstestung im Checkpoint oder ÖGD, eine gangbare Lösung ist und besser sein kann als KEINE PrEP.

Neue Formen – wie langwirksame Medikamente für die PrEP (sog. *long acting* PrEP) – könnten eine weitere wichtige Ergänzung zu den bestehenden Optionen darstellen. Bereits seit September 2023 zugelassen, aber bisher nicht auf dem deutschen Markt erhältlich, ist Cabotegravir, ein Integraseinhibitor, der alle zwei Monate injiziert wird. Ebenfalls vielversprechend ist Lenacapavir, ein Kapsid-Inhibitor, der alle sechs Monate oder sogar nur jährlich injiziert wird [18, 19]. Die *long acting* PrEP kann Vorteile bieten, gerade in Settings, wo eine tägliche Tabletteneinnahme erschwert ist.

Auch das Thema STI spielt in der Diskussion rund um PrEP-Nutzung eine Rolle. In diesem Artikel wurde mit der Doxy-PrEP und Doxy-PEP ein Aspekt dieser Diskussion beleuchtet. Der Vergleich zwischen verschiedenen Befragungswellen in EvE-PrEP und PrEP-Surv zeigte einen eindeutigen Trend zu mehr Akzeptanz und Durchführung der Doxy-PrEP und noch deutlicher zur Doxy-PEP bei deutschen HIV-Schwerpunktzentren. Neue Erkenntnisse aus Studien wie Doxy-PEP und DOXYVAC könnten durchaus eine Rolle bei der Bewertung der Doxy-PEP spielen [20, 21]. Insgesamt gesehen sind Doxy-PrEP und Doxy-PEP ohne Erregernachweis aber durchaus nicht unproblematisch [22]. Übermäßiger *Off-Label*-Gebrauch von Antibiotika kann möglicherweise zu Resistenzentwicklungen führen und negative Auswirkungen auf das Mikrobiom haben. Aus medizinischer Sicht ist diese Praxis daher kritisch zu betrachten. Dieser Aspekt wird derzeit ausgiebig und kontrovers in der Fachwelt und der Community diskutiert. Die Deutsche STI-Gesellschaft spricht sich in einer Stellungnahme gegen eine breite Anwendung und Implementierung und für eine Anwendung nur in ausgewählten Einzelfällen aus [23].

Die Digitalisierung im Gesundheitswesen nimmt – trotz aller Anlaufschwierigkeiten und Kritik – Fahrt auf und bringt neben Herausforderungen auch neue Möglichkeiten. Das Projekt PrEP-Surv fokussierte auch stark auf diesen Bereich und es wurde ein Medizinisches Informationsobjekt (MIO) für die HIV-PrEP erarbeitet, das eine strukturierte Dokumentation und Interoperabilität ermöglichen soll. Auf diese Arbeiten wird hier aus Platzgründen nicht detaillierter eingegangen. Nähere Informationen hierzu können aber gern beim Autor angefragt werden.

Das Projekt PrEP-Surv wurde leider nicht über 2024 hinaus verlängert oder

verstetigt und endete zum 31.12. des Jahres 2024. Wir bedanken uns bei allen Personen und Einrichtungen, die am Projekt beteiligt waren.

Die weitere Entwicklung der PrEP-Nutzung und ihres Zugangs bleibt abzuwarten. Es bleibt zu hoffen, dass die PrEP weiterhin ihre Wirkkraft entfaltet und noch mehr Menschen mit PrEP-Bedarf erreicht.

Quellen

- 1 European Medicines Agency (EMA). First medicine for HIV pre-exposure prophylaxis recommended approval in the EU. 2018. [2021 Oct 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-medicine-hiv-pre-exposure-prophylaxis-recommended-approval-eu>
- 2 Federal Law Gazette (BGBl) (2019) Medicinal Products Act (Federal Law Gazette [BGBl.]) Part I p. 3394, last amended by Article 11 of the Act of 6 May 2019 (Federal Law Gazette I p. 646).
- 3 Koelsche Blister GmbH. Ihr Partner für sichere HIV-Prävention. Mit unserer Unterstützung das HIV-Risiko durch die Präexpositionsprophylaxe (PrEP) minimieren. 25.03.2025. Available from: <https://koelsche-blister.de/prep/>
- 4 Apotheke adhoc (2017). PrEP: Ratiopharm wird Preisbrecher. 25.03.2025. Available from: <https://www.apotheke-adhoc.de/nachrichten/detail/pharmazie/prep-ratiopharm-wird-preisbrecher-hiv-prophylaxe/>
- 5 Bundesministerium für Gesundheit. Terminservice- und Versorgungsgesetz (TSVG). 2019:Artikel 1 Nr. 9.
- 6 (DAIG) DA-G. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur HIV-Präexpositionsprophylaxe Version 2.0 vom 21.03.2024. In: (DAIG) DA-G, editor. 2024.
- 7 Anlage 33 zum Bundesmantelvertrag-Ärzte (BMV-Ä) Vereinbarung über die HIV-Präexpositionsprophylaxe zur Prävention einer HIV-Infektion gemäß § 20j SGB V vom 24. Juli 2019. [2021 Oct 6]. Available from: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/aerztliche_versorgung/bundesmantelvertrag_1/bmv_anlagen/BMV-Ae-Anlage_33_PreP_24-7-2019.pdf
- 8 Schmidt D. Projekthomepage: Evaluation der Einführung der HIV-Präexpositionsprophylaxe als Leistung der Gesetzlichen Krankenversicherung (EvE-PrEP). Robert Koch-Institut; 2019 25.03.2025. Available from: <https://www.rki.de/ev-prep>
- 9 Schmidt D. Projekthomepage: Surveillance der Versorgung mit der HIV-Präexpositionsprophylaxe innerhalb der GKV in Deutschland (PrEP-Surv). Robert Koch Institute; 2022 25.03.2025. Available from: <https://www.rki.de/hiv-prepsurv>
- 10 Schmidt D. Entwicklung der Anzahl der PrEP-Nutzenden in Deutschland. *Epid Bull* 2024;48:8-19. 2024.
- 11 Schmidt D, Kollan C, Schewe K, Hanhoff N, Rösenberg R, Friebe M, Schikowski T, Schink SB, Marcus U, Koppe U. Evaluation der Einführung der HIV-Präexpositionsprophylaxe als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (EvE-PrEP). *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 2023;1-11.
- 12 Schmidt D, Schikowski T, Friebe M, Kollan C, Bremer V, Bartmeyer B, Hanhoff N, Rösenberg R, Schewe K. Surveillance der Versorgung mit der HIV-Präexpositionsprophylaxe in Deutschland – Ergebnisse der halbjährlichen Befragung in HIV-Schwerpunktseinrichtungen. *Epidemiologisches Bulletin*. 2023;7/2023.
- 13 Schmidt D, Ates Z, Friebe M, Kollan C, Bremer V, Bartmeyer B, Hanhoff N, Schewe K. PrEP-Surveillance in Deutschland – Ergebnisse der vierten halbjährlichen Befragung in HIV-Schwerpunktseinrichtungen. *Epid Bull* 2024;48:8-19. 2024. <https://doi.org/10.25646/12927>
- 14 Marcus U, Schmidt D, Schink SB, Koppe U. Analysis of HIV pre-exposure prophylaxis (PrEP) needs and PrEP use among men who have sex with men in Germany. *Journal of Public Health*. 2022.
- 15 Schmidt D, Dupont Y, Kollan C, Marcus U, Iannuzzi S, von Kleist M. Dynamics of HIV PrEP use and coverage during and after COVID-19 in Germany. *BMC Public Health*. 2024;24(1):1691.
- 16 Schmidt D, Kollan C, Bartmeyer B, Bremer V, Schikowski T, Friebe M, Schellberg S, Scholten S, Bickel M, Hanhoff N. Low incidence of HIV infection and decreasing incidence of sexually transmitted infections among PrEP users in 2020 in Germany. *Infection*. 2022;1-14.
- 17 HIV-Präexpositionsprophylaxe (PrEP): Potenzielle entfallen – Versorgung sichern, verbessern und ausweiten. Stellungnahme & Forderungspapier des Community-Beirats im Projekt PrEP-Surv des Robert Koch-Instituts. 2023. Available from: https://www.aidshilfe.de/sites/default/files/documents/stellungnahme_communityboard_final.pdf
- 18 Jogiraju V et al (Singh R presenting). Pharmacokinetics and safety of once-yearly formulations of lenacapavir. Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, abstract 154, 2025.
- 19 Highleyman L. Once-yearly PrEP moves closer: experimental lenacapavir formulations show promise. *aidsmap*. 2025 09.04.2025. Available from: <https://www.aidsmap.com/news/mar-2025/once-yearly-prep-moves-closer-experimental-lenacapavir-formulations-show-promise>
- 20 Luetkemeyer AF, Donnell D, Dombrowski JC, Cohen S, Grabow C, Brown CE, Malinski C, Perkins R, Nasser M, Lopez C. Postexposure doxycycline to prevent bacterial sexually transmitted infections. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(14):1296-1306.
- 21 Molina J-M, Bercot B, Assoumou L, et al. Final Results of ANRS 174 DOXYVAC: A Randomized trial to Prevent STIs in MSM on PrEP In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); 2024 2024.
- 22 AWMF S2k Leitlinie Registernummer 059 – 006. Sexuell übertragbare Infektionen (STI) – Beratung, Diagnostik und Therapie. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/059-006>
- 23 Stellungnahme der Deutschen STI Gesellschaft: Antibiotische STI-Prophylaxe mit Doxycyclin (»Doxy-PEP«, »Doxy-PrEP«). Version 1.0, 26.06.2023.

Dr. rer. medic Daniel Schmidt
Robert Koch-Institut
Abteilung für Infektionsepidemiologie
Seestraße 10 · 13353 Berlin
schmidtd@rki.de



HTLV-1-Therapie: ein aktueller Überblick

1980 haben Poiesz et al. das erste humane Retrovirus von einem Patienten mit einem kutanen T-Zell-Lymphom isoliert. Seitdem wurden weitere drei Typen aus der Familie der HTLVs (*human T cell leukemia/lymphoma viruses*) – HTLV-2, -3 und -4 – entdeckt. Am besten untersucht sind HTLV-1 und -2. Die Zuordnung von Krankheitsfolgen für die HTLV-2-Infektion ist zweifelhaft und Infektionen mit HTLV-3 und HTLV-4 sind extrem selten, daher beschränkt sich dieser Überblick auf HTLV-1 (Humanes T-Zell Leukämie Virus-1) [1].

Weltweit gibt es geschätzt ca. 5 bis 10 Millionen HTLV-1-Träger, und es wurden mehrere endemische Gebiete ermittelt (**Abb. 1**): Japan, das Karibische Becken, Afrika, der Nahe Osten, Südamerika und Zentralaustralien.

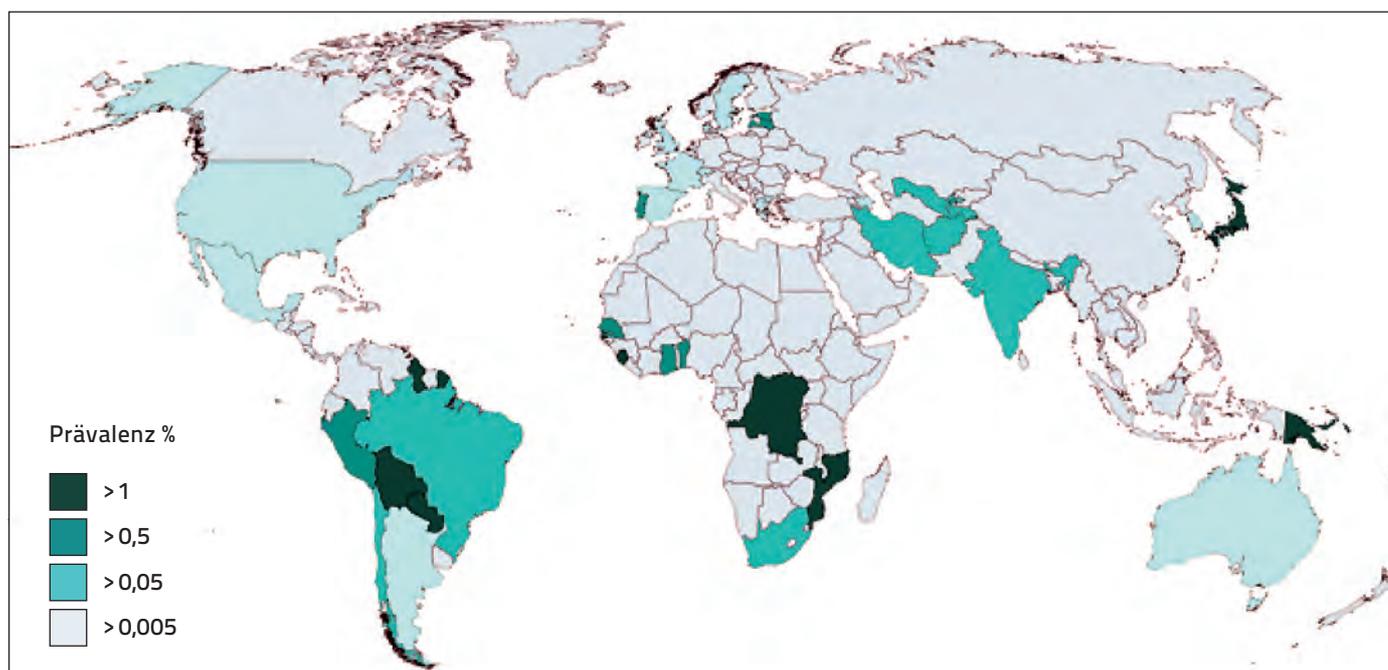


Abb. 1: Die weltweite Verbreitung von HTLV-1.

(Quelle: <https://cdn.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/blobs/f5c9/11512412/6fcb168d4426/viruses-16-01616-g001.jpg>)

Übertragungswege/Prävention von HTLV-1

Die Übertragung von HTLV-1 erfolgt durch den unmittelbaren Kontakt mit infizierten Zellen [2]. Es gibt drei Hauptübertragungswege:

- vertikale Übertragung (durch Stillen > 3 Monate oder selten vor und während der Geburt),
- sexuelle Übertragung und
- parenterale Übertragung durch zelluläre Blutprodukte und Organe.

Die genauen Mechanismen der HTLV-Übertragung durch Stillen und sexuellen Kontakt bleiben jedoch unklar, da für die Infektion direkte Zell-zu-Zell-Kontakte von T-Zellen notwendig sind (**Abb. 2**). Zellfreie Blutprodukte (Blutplasma, Immunglobuline etc.) sind bei Transfusion nicht infektiös. Die se-

xuelle Übertragung vom infizierten Mann auf die Frau ist deutlich effektiver als umgekehrt und damit nimmt die Durchseuchung im Laufe des Lebens bei Frauen in Endemiegebieten merklich zu.

HTLV-1-assoziierte Erkrankungen

HTLV-1-Infektionen persistieren lebenslang. Das Risiko, an einer HTLV-1-assoziierten T-Zell-Leukämie oder einem T-Zell-Lymphom (ATL) zu erkranken, wird bei HTLV-1-Trägern auf 1 bis 5% geschätzt, das Risiko für eine Erkrankung an einer HTLV-assoziierten Myelopathie/tropischen spastischen Paraparese (HAM/TSP) auf 3%. Daneben werden gehäuft Störungen des Immungeschehens (Suppression und Überaktivierung) durch die Infektion ausgelöst, wie z.B. seborrhoische Dermatitis, das Sjögren-Syndrom, Uveitis, Bronchiektasien u.a. [3, 4].

Aktuelle Antiretrovirale Therapie (ART) und Einschränkungen gegen HTLV-1

Die ART bei HIV wirkt gezielt auf verschiedene Stadien des viralen Vermehrungszyklus, einschließlich der Inhibition des viralen Eintritts, der Inhibition der reversen Transkription (RT), der Hemmung der Integrase (INT) und der Behinderung der Protease-Aktivität (PR). Für die Pathogenese bei HIV ist die Viruslast entscheidend und diese wird durch die ART beeindruckend gesenkt, aber die ART versagt bei der Elimination von HIV aus den Reservoiren. Dagegen spielt bei der HTLV-1-Infektion die Virusreplikation nur ganz zu Beginn eine Rolle, und folglich ist die Viruslast für die Pathogenese unerheblich. Eine Plasmaviruslast ist meistens gar nicht messbar. Entscheidend für die Pathogenese von HTLV-1 ist die Größe der klonalen Expansion infizierter Zellen, also

die provirale Last (PVL). In infizierten Zellen findet kaum mehr eine Virusreplikation statt, es werden zumindest kaum mehr Viren als infektiöse Partikel freigesetzt. Dies unterscheidet sich von der virionenbasierten Replikation bei HIV. Trotzdem gibt es Beobachtungen, dass in bestimmten Stadien der HTLV-1-Infektion die Hemmung der viralen Enzyme vorteilhaft ist. Daher lohnt sich ein Detailblick auf therapeutische Möglichkeiten:

1. NNRTIs (Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)

Die Struktur der RT von HTLV-1 ist noch nicht geklärt. Jedoch ergab die Vergleichsanalyse der Aminosäuresequenz zwischen der RT von HTLV-1 und HIV-1 eine Sequenzübereinstimmung von etwa 25% und eine Sequenzähnlichkeit von ca. 45% [5].

Obwohl beide Viren gemeinsame retrovirale Motive aufweisen, zeigt die Sequenz der HIV-1-NNRTI-Bindetasche deutliche Unterschiede zu HTLV-1, was die Anwendbarkeit der aktuellen NNRTIs in der HTLV-1-Therapie ausschließt [6].

2. NRTIs (Nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren)

Bioinformatische Analysen zeigen, dass NRTIs – wie Tenofovir-Alafenamid (TAF), Zidovudin (AZT) und in geringerem Maße Lamivudin (3TC) – in der Lage sein sollten, mit ähnlicher Affinität an die RT von HTLV-1 zu binden wie an die von HIV-1 [7]. Enzymatische Assays zeigen, dass HTLV-1 und HIV-1 ähnlich empfindlich gegenüber AZT sind [8]. In *in vitro*-Studien wurde die Resistenz von HTLV-1 gegenüber 3TC mehrfach beobachtet, was an einer anderen Konfiguration des zentralen Aminosäuremotivs im Zentrum der Reversen Transkriptase von HTLV-1 mit Tyrosin-Valin-Aspartat-Aspartat (YVDD) liegt. Dies entspricht genau der Resistenzvariante von HIV. Die inhibitorische Potenz ist dadurch im Vergleich zu AZT signifikant reduziert [9, 10]. Eine klinische Studie untersuchte die Kombinationstherapie von Zidovudin (AZT) und Lamivudin (3TC) bei der Behandlung der HTLV-1-assoziierten Myelopathie (HAM). Nach 24 Wochen zeigten

sich weder ein signifikanter Abfall der proviralen Last (PVL) in peripheren mononukleären Blutzellen (PBMCs) noch klinische Änderungen [11].

Die Kombinationstherapie aus AZT und Interferon (IFN)-alpha verbessert das Überleben und ist die Erstlinientherapie für bestimmte ATL-Typen, obwohl der Mechanismus unverstanden ist [12, 13]. Ein Bericht zeigte eine AZT/IFN-induzierte Hemmung der HTLV-1-RT bei ansprechenden, aber nicht bei resistenten Patienten mit ATL, was mit direkten antiviralen Effekten übereinstimmt. [14]

3. INSTIs (Integrase-Inhibitoren)

In vitro zeigen Raltegravir (RAL), Elvitegravir und Bictegravir ähnliche Hemmung der Zell-zu-Zell-Übertragung von HTLV-1. Dolutegravir zeigte *in vitro* antienzymatische Aktivität, die Wirksamkeit bei der Verhinderung der Infektion wurde aber nicht berechnet [15]. Bei zwei Patienten mit HAM reduzierte Raltegravir die provirale Last (PVL) in den ersten sechs Monaten, gefolgt von einem Rebound. Bei drei Patienten mit asymptomatischen Infektionen blieb die RAL-Therapie ohne Auswirkung auf die PVL [16, 17].

4. Protease-Inhibitoren (Ritonavir)

Die Kristallstruktur der HTLV-1-Protease (PR) weist eine sehr ähnliche dreidimensionale Faltung wie die HIV-1-Protease auf, obwohl die beiden Enzyme nur 26% Übereinstimmung mit der Aminosäuresequenz und 38% Ähnlichkeit mit der Aminosäuresequenz teilen [5]. *Ex vivo* hemmt Ritonavir das Wachstum von ATL-Zellen, allerdings war dies hauptsächlich auf die hemmenden Effekte zurückzuführen, die auf das NF- κ B-Ziel ausgeübt wurden, und nicht auf die PR [18].

5. Entry Inhibitoren

Daten zur Anti-HTLV-1-Aktivität anderer antiretroviraler Medikamente – wie CCR5-Korezeptor-Antagonist (Maraviroc), Fusionsinhibitor (Enfuvirtid), Anheftungsinhibitor (Fostemsavir) oder Post-Anheftungsinhibitor (Ibalizumab) – sind unbekannt. Die fehlende Wirksamkeit von Enfuvirtid und Fostemsavir gegen HIV-2, das dem HIV-1 genetisch sehr viel näher verwandt ist als HTLV-1, könnte auf eine Inaktivität gegen HTLV-1 hindeuten. Die fehlende Nutzung von CD4-Rezeptoren oder CCR5-Korezeptoren von HTLV-1 lässt eine Inaktivität von Ibalizumab sowie Maraviroc vermuten [19].

PEP/PrEP

NRTI und INSTI sind möglicherweise nicht ausreichend wirksam, um eine bereits bestehende HTLV-1-Infektion zu behandeln.

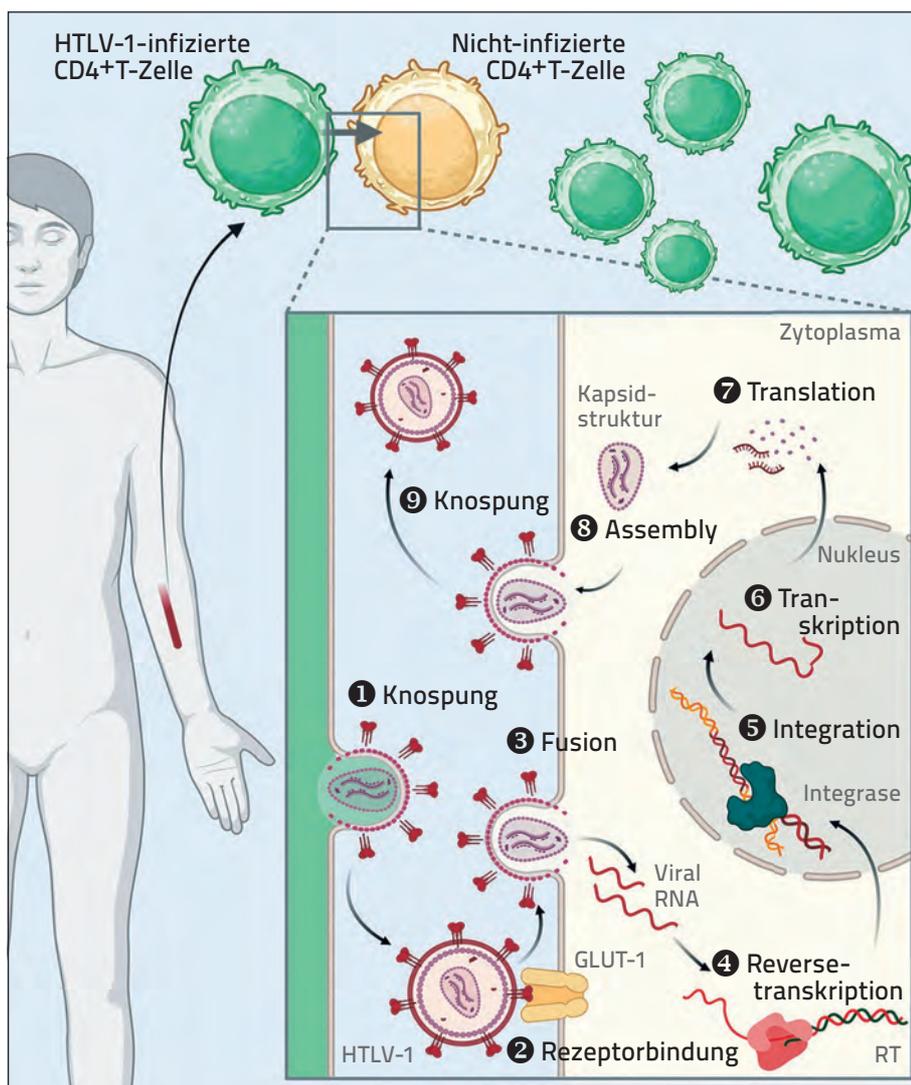


Abb. 2: Verlauf der Infektion nach Exposition.

Die Hinweise auf eine Verhinderung der Zell-zu-Zell-Übertragung, die vor allem für AZT, TDF und Bictegravir vorliegen, deuten jedoch auf deren mögliche Rolle als HTLV-1-PrEP oder Postexpositionsprophylaxe (PEP) hin. Allerdings wurden bisher keine Studien zur HTLV-1-PrEP durchgeführt, und die Informationen über HTLV-1-PEP beschränken sich auf Fallberichte.

■ Vertikale Übertragung

Eine vertikale Übertragung mittels Muttermilch ist mit 25% Übertragungswahrscheinlichkeit der effektivste Weg [20]. Ebenfalls möglich, aber etwa zehnmal weniger häufig vorkommend, ist eine intrauterine/perinatale Mutter-Kind-Übertragung. Die Datenlage zur Wirksamkeit der ART in der Prävention der vertikalen Transmission ist unzureichend. In einer britischen Kohorte von Müttern mit ATL wurde die Übertragung in einem Fall ohne ART beobachtet. In zwei Fällen, in denen die Mütter AZT/RAL erhielten und die Neugeborenen AZT bekamen, trat keine Übertragung auf [19, 21]. Durch Verzicht des Stillens ab dem dritten Lebensmonat lässt sich die Übertragung von HTLV-1 von der infizierten Mutter auf das Kind weitgehend reduzieren.

■ Organtransplantation

In einem Fallbericht wurde die ART mit AZT/3TC/RAL 24 Stunden nach einer Nierentransplantation von einem infizierten Spender für einen Monat begonnen. Nach Beendigung der PEP waren sowohl PVL als auch HTLV-Antikörper nicht nachweisbar. Zwei Monate später wurden hohe PVL und HTLV-1-Antikörper nachgewiesen, gefolgt von HAM. Die ART wurde wieder aufgenommen, aber HAM schritt trotzdem schnell fort [22]. Ein anderer Nierenempfänger wurde in den ersten zwei Monaten nach der Transplantation mit AZT/3TC/RAL behandelt. Bei ihm wurde das Transplantat nach einer Abstoßungsreaktion entfernt. Jedoch entwickelte er über einen Nachbeobachtungszeitraum von drei Jahren eine asymptomatische HTLV-1-Infektion [23]. Drei Organempfänger eines HTLV-1-positiven Spenders wurden mit AZT/RAL zwischen dem 17. und 26. sowie 43. und 80. Tag nach der Transplantation behandelt, nach-

dem eine niedrige PVL festgestellt worden war. Die maximale Verdopplungszeit der Proviruslast wurde an den Tagen 38 bis 45 erreicht, gefolgt von einem *Steady State*. HTLV-1-Antikörper wurden an den Tagen 16 bis 39 nachgewiesen. Die Ergebnisse deuteten trotz antiviraler Behandlung auf eine rasche Virusausbreitung hin – sowohl durch die frühe infektiöse Ausbreitung, als auch durch die mitotische Expansion. Es wurde kein rasch fortschreitendes HAM beobachtet [24].

■ Sexueller Kontakt

Es gibt keine Daten zur antiviralen Postexpositionsprophylaxe (PEP) nach sexueller Exposition gegenüber HTLV-1.

■ Berufliche Exposition

Es gibt aktuell keine generellen Empfehlungen für eine PEP nach Schnittverletzungen oder tiefen Nadelstichverletzungen mit zellulären Flüssigkeiten einer HTLV-1-positiven Person. Bei einer bekannt hohen proviralen Last von über $4 \times 10^2/10^4$ peripheren mononukleären Blutzellen (PVL) [19], also an Patienten mit ATL, HAM oder anderen klinischen Symptomen einer bekannten HTLV-1-Infektion diskutieren einige Spezialisten die Einnahme von AZT/3TC/Raltegravir für sechs Wochen [25], was aber bei der bekannten genetischen Resistenz von HTLV-1 gegen 3TC kritisch hinterfragt werden muss. Vielleicht wäre eine Kombination von TAF mit Bictegravir oder Cabotegravir sinnvoller [26].

Fazit

Aufgrund fehlender therapeutischer Strategien oder standardisierter Patientenversorgung zur Behandlung von HTLV-1-Infektionen besteht ein Bedarf an Weiterentwicklung der antiviralen Behandlungen. Die Entwicklung effektiver Therapien gegen HTLV-1 stellt aufgrund der komplexen Pathogenese und des Mangels an geeigneten Tiermodellen weiterhin eine Herausforderung dar. NRTIs, insbesondere AZT und Tenofovir, haben *in vitro* und in Kombination mit Interferon α bei ATL vielversprechende Ergebnisse gezeigt.

Quellen

- 1 Poiesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF, Bunn PA, Minna JD, Gallo RC (1980). Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. *Proc Natl Acad Sci* 77:7415–7419.
➔ <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415>
- 2 Yamamoto N, Okada M, Koyanagi Y, Kannagi M, Hinuma Y (1982). Transformation of Human Leukocytes by Cocultivation with an Adult T Cell Leukemia Virus Producer Cell Line. *Science* 217:737–739.
➔ <https://doi.org/10.1126/science.6980467>
- 3 Koga Y, Iwanaga M, Soda M, Inokuchi N, Sasaki D, Hasegawa H, Yanagihara K, Yamaguchi K, Kamihira S, Yamada Y (2010). Trends in HTLV-1 prevalence and incidence of adult T-cell leukemia/lymphoma in Nagasaki, Japan. *J Med Virol* 82:668–674.
➔ <https://doi.org/10.1002/jmv.21738>
- 4 Tanajura D, Castro N, Oliveira P, Neto A, Muniz A, Carvalho NB, Orge G, Santos S, Glesby MJ, Carvalho EM (2015). Neurological Manifestations in Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1)-Infected Individuals Without HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis: A Longitudinal Cohort Study. *Clin Infect Dis* 61:49–56.
➔ <https://doi.org/10.1093/cid/civ229>
- 5 Soltani A, Hashemy SI, Zahedi Avval F, Soleimani A, Rafatpanah H, Rezaee SA, Griffith R, Mashkani B (2019). Molecular targeting for treatment of human T-lymphotropic virus type 1 infection. *Biomed Pharmacother* 109:770–778.
➔ <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.139>
- 6 Wang TT, Hirons A, Doerflinger M, Morris KV, Ledger S, Purcell DJ, Kelleher AD, Ahlenstiel CL (2024). Current State of Therapeutics for HTLV-1. *Vir* uses 16:1616.
➔ <https://doi.org/10.3390/v16101616>
- 7 Tardiota N, Jaberolansar N, Lackenby JA, Chappell KJ, O'Donnell JS (2024). HTLV-1 reverse transcriptase homology model provides structural basis for sensitivity to existing nucleoside/nucleotide reverse transcriptase inhibitors. *Virol J* 21:14.
➔ <https://doi.org/10.1186/s12985-024-02288-z>
- 8 García-Lerma JG, Nidtha S, Heneine W (2001). Susceptibility of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 to Reverse-Transcriptase Inhibitors: Evidence for Resistance to Lamivudine. *J Infect Dis* 184:507–510.
➔ <https://doi.org/10.1086/322785>
- 9 Hill SA, Lloyd PA, McDonald S, Wykoff J, Derse D (2003). Susceptibility of Human T Cell Leukemia Virus Type 1 to Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors. *J Infect Dis* 188:424–427.
➔ <https://doi.org/10.1086/376531>
- 10 Balestrieri E, Forte G, Matteucci C, Mastino A, Macchi B (2002). Effect of Lamivudine on Transmission of Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 to Adult Peripheral Blood Mononuclear Cells *In Vitro*. *Antimicrob Agents Chemother* 46:3080–3083.
➔ <https://doi.org/10.1128/AAC.46.9.3080-3083.2002>
- 11 Taylor GP, Goon P, Furukawa Y, Green H, Barfield A, Mosley A, Nose H, Babiker A, Rudge P, Usuku K, Osame M, Bangham CR, Weber JN (2006). Zidovudine plus lamivudine in Human T-Lymphotropic Virus type-1-associated myelopathy: a randomised trial. *Retrovirology* 3:63.
➔ <https://doi.org/10.1186/1742-4690-3-63>
- 12 Gill PS, Harrington W, Kaplan MH, Ribeiro RC, Bennett JM, Liebman HA, Bernstein-Singer M, Espina BM, Cabral L, Allen S, Kornblau S, Pike MC, Levine AM (1995). Treatment of Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma with a Combination of Interferon Alfa and Zidovudine. *N Engl J Med* 332:1744–1748.
➔ <https://doi.org/10.1056/NEJM199506293322603>
- 13 Cook LB, Fuji S, Hermine O, Bazarbachi A, Ramos JC, Ratner L, Horwitz S, Fields P, Tanase A, Bumbea H, Cwynarski K, Taylor G, Waldmann TA, Bittencourt A, Marçais A, Suarez F, Sibon D, Phillips A, Lunning M, Farid R, Imaizumi Y, Choi I, Ishida T, Ishitsuka K, Fukushima T, Uchamaru K, Takaori-Kondo A, Tokura Y, Utsunomiya A,

Elif Apak, Assistenzärztin

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

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

apak@mvp.lmu.de



Matsuoka M, Tsukasaki K, Watanabe T (2019). Revised Adult T-Cell Leukemia-Lymphoma International Consensus Meeting Report. *J Clin Oncol* 37:677–687.

► <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00501>

14 Macchi B, Balestrieri E, Frezza C, Grelli S, Valletta E, Marçais A, Marino-Merlo F, Turpin J, Bangham CR, Hermine O, Mastino A, Bazarbachi A (2017). Quantification of HTLV-1 reverse transcriptase activity in ATL patients treated with zidovudine and interferon- α . *Blood Adv* 1:748–752.

► <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2016001370>

15 Barski MS, Minnell JJ, Maertens GN (2019). Inhibition of HTLV-1 Infection by HIV-1 First- and Second-Generation Integrase Strand Transfer Inhibitors. *Front Microbiol* 10:1877.

► <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01877>

16 Enose-Akahata Y, Billioux BJ, Azodi S, Dwyer J, Vellucci A, Ngouth N, Nozuma S, Massoud R, Cortese I, Ohayon J, Jacobson S (2021). Clinical trial of raltegravir, an integrase inhibitor, in HAM/TSP. *Ann Clin Transl Neurol* 8:1970–1985.

► <https://doi.org/10.1002/acn3.51437>

17 Treviño A, Parra P, Bar-Magen T, Garrido C, De Mendoza C, Soriano V (2012). Antiviral effect of raltegravir on HTLV-1 carriers. *J Antimicrob Chemother* 67:218–221.

► <https://doi.org/10.1093/jac/dkr404>

18 Dewan MZ (2006). Efficient intervention of growth and infiltration of primary adult T-cell leukemia cells by an HIV protease inhibitor, ritonavir. *Blood* 107:716–724.

► <https://doi.org/10.1182/blood-2005-02-0735>

19 Bradshaw D, Taylor GP (2022). HTLV-1 Transmission and HIV Pre-exposure Prophylaxis: A Scoping Review.

Front Med 9:881547.

► <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.881547>

20 Takahashi K, Takezaki T, Oki T, Kawakami K, Yashiki S, Fujiyoshi T, Usuku K, THE MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION STUDY GROUP, Mueller N, Osame M, Miyata K, Nagata Y, Sonoda S (1991). Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. *Int J Cancer* 49:673–677.

► <https://doi.org/10.1002/ijc.2910490508>

21 Ades AE (2000). Human T cell leukaemia/lymphoma virus infection in pregnant women in the United Kingdom: population study. *BMJ* 320:1497–1501.

► <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7248.1497>

22 Moreno-Ajona D, Yuste JR, Martín P, Gállego Pérez-Larraya J (2018). HTLV-1 myelopathy after renal transplant and antiviral prophylaxis: the need for screening. *J Neurovirol* 24:523–525.

► <https://doi.org/10.1007/s13365-018-0627-3>

23 Roc L, De Mendoza C, Fernández-Alonso M, Reina G, Soriano V, on behalf of the Spanish HTLV Network, Rodríguez C, Vera M, Del Romero J, Marcaida G, Ocete MD, Caballero E, Molina I, Aguilera A, Rodríguez-Calviño JJ, Navarro D, Rivero C, Vilariño MD, Benito R, Algarate S, Gil J, Ortiz De Lejarazu R, Rojo S, Eirós JM, San Miguel A, Manzano C, Miró JM, García J, Paz I, Poveda E, Calderón E, Escudero D, Trigo M, Diz J, García-Campello M, Rodríguez-Iglesias M, Hernández-Betancor A, Martín AM, Ramos JM, Gimeno A, Gutiérrez F, Rodríguez JC, Sánchez V, Gómez-Hernando C, Cilla G, Pérez-Trallero E, López-Aldeguer J, Fernández-Pereira L, Niubó J, Hernández M, López-Lirola AM, Gómez-Sirvent JL, Force L, Cifuentes C, Pérez S, Morano L, Raya C, González-Praetorius A, Pérez JL, Peñaranda M, Hernáez-Crespo S, Montejo JM,

Roc L, Martínez-Sapiña A, Viciano I, Cabezas T, Lozano A, Fernández JM, García-Bermejo I, Gaspar G, García R, Górgolas M, Vegas C, Blas J, Miralles P, Valeiro M, Aldamiz T, Margall N, Guardia C, Do Pico E, Polo I, Aguinaga A, Ezpeleta C, Sauleda S, Pirón M, González R, Barea L, Jiménez A, Blanco L, Suárez A, Rodríguez-Avial I, Pérez-Rivilla A, Parra P, Fernández M, Fernández-Alonso M, Reina G, Treviño A, Requena S, Benítez-Gutiérrez L, Cuervas-Mons V, De Mendoza C, Barreiro P, Soriano V, Corral O, Gómez-Gallego F (2019) Rapid subacute myelopathy following kidney transplantation from HTLV-1 donors: role of immunosuppressors and failure of antiretrovirals. *Ther Adv Infect Dis* 6:2049936119868028.

► <https://doi.org/10.1177/2049936119868028>

24 Cook LBM, Melamed A, Demontis MA, Laydon DJ, Fox JM, Tosswill JHC, De Freitas D, Price AD, Medcalf JF, Martin F, Neuberger JM, Bangham CRM, Taylor GP (2016). Rapid dissemination of human T-lymphotropic virus type 1 during primary infection in transplant recipients. *Retrovirology* 13:3.

► <https://doi.org/10.1186/s12977-015-0236-7>

25 Guidance: Human T-cell lymphotropic virus (HTLV) types 1 and 2: UK Health Security Agency. (2020). Available from:

► <https://www.gov.uk/guidance/human-t-cell-lymphotropic-virus-htlv-types-1-and-2>

26 Schneiderman BS, Barski MS, Maertens GN (2022). Cabotegravir, the long-acting Integrase Strand Transfer Inhibitor, potently inhibits Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 transmission in vitro. *Frontiers in Medicine, Sec. Infectious Diseases – Surveillance, Prevention and Treatment* Volume 9.

► <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.889621>

DER KLINISCHE FALL

HIV-positiver Patient mit HHV-8-assoziiertem Kaposi-Sarkom und Morbus Castleman mit Transformation in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

In Deutschland wird eine HIV-Infektion bei 34 % der Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert, häufig mit einer CD4-Zellzahl unter 200/ μ l [1]. Bei 17,7 % erfolgt die Diagnose erst im AIDS-Stadium, was mit einer erhöhten Mortalität verbunden ist. Neben opportunistischen Infektionen treten häufig HIV-assoziierte Malignome wie das Kaposi-Sarkom, aggressive B-Zell-Lymphome oder der multizentrische Morbus Castleman auf. Eine frühzeitige Diagnose und interdisziplinäre Therapie sind entscheidend für die Prognose.

Kasuistik

Ein 25-jähriger Patient wurde am 27. Mai 2023 aufgrund einer Lymphadenopathie und des Verdachts auf eine HIV-Infektion (Differentialdiagnose: Lymphom) stationär aufgenommen. Der deutschstämmige kaukasische Patient, der als Tankstellenmitarbeiter tätig war, berichtete über intravenösen Amphetaminkonsum einen Monat vor der stationären Aufnahme und gab an, in den vergangenen 12 Monaten ohne Sexualkontakte gelebt zu haben. Er zeigte

eine ausgeprägte B-Symptomatik mit Fieber, Nachtschweiß und ungewolltem Gewichtsverlust von etwa 10 kg innerhalb des letzten Monats. Zusätzlich klagte er über beidseitige Unterschenkelödeme, Belastungsdyspnoe, produktiven Husten und Durchfall. Bei der klinischen Untersuchung fielen druckdolente, verschiebliche inguinale Lymphknotenschwellungen auf.

Laborchemisch zeigten sich eine Leukopenie (Leukozyten 3,2 Tsd/ μ l), eine Thrombozytopenie (Thrombozyten 107 Tsd/ μ l) und eine normozytäre, normochrome An-

ämie (Hämoglobin 8,4 g/dl) (s. Tabelle 1 auf S. 14). Ein HIV-Test bestätigte die Infektion, und eine CT-Untersuchung offenbarte eine disseminierte Lymphadenopathie mit Milzinfiltration und Hepatosplenomegalie. Laboruntersuchungen auf Tuberkulose, Toxoplasmose und Syphilis fielen negativ aus. Jedoch wurde HHV-8-DNA (Humanes Herpesvirus 8) mittels PCR in Plasma und Blutzellen nachgewiesen.

Eine Punktion eines vergrößerten retroperitonealen Lymphknotens ergab die Diagnose eines multizentrischen Morbus

Tabelle 1: Laborwerteg des Patienten bei Aufnahme.

Kleines Blutbild	Einheit	Referenzbereich	Wert
Leukozyten	G/l	3,90 – 9,80	3,24
Erythrozyten	T/l	4,54 – 5,77	2,78
Hämoglobin	g/dl	13,5 – 17,5	8,4
Hämatokrit	l/l	0,396 – 0,506	0,244
MCV	fl	80,0 – 95,5	87,8
MCH	pg	27,6 – 32,8	30,2
MCHC	g/dl	32,8 – 36,6	34,4
Thrombozyten	G/l	146 – 328	107
Normoblasten (maschinell)	/100 Leu	≤ 1,0	< 0,1
RDW–CV	%	12,1 – 14,8	14,7
PDW	fl	10 – 16	11
MPV	fl	9,2 – 12,5	10

Differential–BB (maschinell)	Einheit	Referenzbereich	Wert
Unreife Granulozyten	%	≤ 1	1
Neutrophile Granulozyten	%	41 – 71	58
Lymphozyten	%	19 – 48	30
Monozyten	%	5 – 15	10
Eosinophile Granulozyten	%	≤ 8	< 1
Basophile Granulozyten	%	≤ 1	< 1
Neutrophile Granulozyten	G/l	1,78 – 6,23	1,88
Lymphozyten	G/l	1,05 – 3,24	0,98
Monozyten	G/l	0,26 – 0,87	0,33
Eosinophile Granulozyten	G/l	0,03 – 0,44	0,01
Basophile Granulozyten	G/l	0,01 – 0,08	0,01

Castleman. Die chirurgische Exstirpation eines axillären Lymphknotens bestätigte zusätzlich ein HHV-8-assoziiertes Kaposi-Sarkom. Eine Knochenmarkspunktion zeigte keine Hinweise auf weitere maligne hämatologische Systemerkrankung.

Im weiteren Verlauf zeigte die CT-Bildgebung eine generalisierte Lymphadenopathie, Hepatosplenomegalie sowie ausgedehnte bilaterale Pleuraergüsse, einen Perikarderguss, Aszites und Anasarka, was auf eine fortgeschrittene systemische Erkrankung hinwies.

Aufgrund der HIV-Infektion im CDC-Stadium C3 (CD4-Zellzahl 108/μl im externen Labor, *in-house* im Verlauf 217/μl, **Tabelle 2**) wurde eine antiretrovirale Therapie (ART)

mit Biktarvy® (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofovir-Alafenamid) eingeleitet. Zusätzlich erhielt der Patient eine wechselnde empirische antibiotische Therapie zur Behandlung eines Infekts mit unklarem Fokus.

Zur Therapie des Kaposi-Sarkoms und des Morbus Castleman wurden Ganciclovir (antivirale Therapie), Tocilizumab (IL-6-Rezeptor-Antagonist) sowie eine Chemotherapie mit liposomalem Doxorubicin und Rituximab (anti-CD20-Antikörper) eingesetzt. Wegen einer schweren Panzytopenie erfolgten wiederholt Transfusionen von Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentraten.

Vom 1. bis 5. Juli 2023 wurde der Patient auf der Intensivstation behandelt, entwickelte jedoch einen septischen Schock

mit Multiorganversagen. Trotz intensiver Therapie mit Antibiotika, Antimykotika und Hämofiltration verschlechterte sich sein Zustand zunehmend mit ansteigendem Katecholaminbedarf, Laktatämie und Zeichen des Zellerfalls. Der Patient verstarb am 5. Juli 2023.

Als Todesursache wurde ein lebergeführtes Multiorganversagen im Rahmen eines Tumorlyse-Syndroms festgestellt. Die Obduktion bestätigte eine generalisierte Lymphadenopathie bei multizentrischem Morbus Castleman mit Transformation in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom vor dem Hintergrund einer HIV-Infektion im CDC-Stadium C3.

Diskussionspunkte

1. Zeitpunkt der Einleitung der antiretroviralen Therapie (ART) bei HIV-Patienten mit HHV-8-assoziierten Erkrankungen

Die ART sollte bei HIV-Patienten mit einer HHV-8-assoziierten Erkrankungen wie dem Kaposi-Sarkom oder dem multizentrischen Morbus Castleman unverzüglich eingeleitet werden. Eine frühzeitige Therapie hemmt nicht nur das Fortschreiten der HIV-Infektion, sondern fördert auch die Immunrestitution, was sich positiv auf den Verlauf der HHV-8-assoziierten Erkrankungen auswirkt [4, 10].

Bei Patienten mit einer CD4-Zellzahl unter 200/μl ist die sofortige Einleitung der ART besonders wichtig, da das Risiko für opportunistische Infektionen und die Progression der HHV-8-assoziierten Erkrankungen deutlich erhöht ist [4].

2. Pathogenetische Rolle von HHV-8 bei Kaposi-Sarkom und Morbus Castleman

HHV-8 (Kaposi-Sarkom-assoziiertes Herpesvirus, KSHV) spielt eine zentrale Rolle bei der Entstehung des Kaposi-Sarkoms und des multizentrischen Morbus Castleman. Das Virus exprimiert onkogene Proteine, die zur unkontrollierten Proliferation von Endothelzellen (beim Kaposi-Sarkom) und B-Zellen (beim Morbus Castleman) führen [5, 12].

Beim Kaposi-Sarkom induziert HHV-8 die Bildung angiogener Faktoren, die Tumorwachstum und Gefäßneubildung fördern [5]. Beim Morbus Castleman verursacht das Virus eine Überproduktion von Interleukin-6 (IL-6), was zu chronischer Entzündung und unkontrollierter B-Zell-Proliferation führt [6, 12, 13].

3. Therapieoptionen bei HHV-8-assoziierten Erkrankungen

Die Behandlung umfasst eine Kombination aus ART, antiviralen Medikamenten und spezifischen onkologischen Therapien. Im beschriebenen Fall kamen folgende Ansätze zur Anwendung:

- **ART:** Die Therapie mit Biktarvy (Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralafenamid) wurde eingeleitet, um die Immunfunktion zu stärken und die Viruslast zu reduzieren [1].
- **Antivirale Therapie:** Ganciclovir wurde zur Hemmung der HHV-8-Replikation verabreicht [5, 6].
- **Chemotherapie:** Bei fortgeschrittenem Kaposi-Sarkom kam liposomales Doxorubicin zum Einsatz [7, 9].
- **Immuntherapie:** Rituximab (anti-CD20-Antikörper) und Tocilizumab (IL-6-Rezeptor-Antagonist) wurden zur Behandlung des Morbus Castleman verwendet [3, 10, 11].
- **Supportive Therapie:** Aufgrund einer schweren Panzytopenie wurden Erythrozyten- und Thrombozytenkonzentrate transfundiert [14, 15].

4. Risiko der Transformation des Morbus Castleman in ein diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom

Die Transformation in ein aggressives B-Zell-Lymphom ist selten, jedoch bei HIV-Patienten mit schwerer Immunsuppression erhöht. Sie geht einher mit einer schlechten Prognose, da die Erkrankung aggressiv verläuft und nur begrenzt auf Therapien anspricht [12, 13]. Eine frühzeitige ART und engmaschige Überwachung sind entscheidend, um das Risiko zu minimieren [4, 13].

5. Management des Tumorlyse-Syndroms (TLS) bei HIV-Patienten mit HHV-8-assoziierten Erkrankungen

Das TLS ist eine lebensbedrohliche Komplikation, die bei rascher Tumorzerstörung auftritt. Bei HIV-Patienten mit HHV-8-assoziierten Erkrankungen ist das Risiko aufgrund von Immunsuppression und fortgeschrittener Erkrankung erhöht [14, 15, 19]. Das Management umfasst:

- **Hydratation:** Förderung der renalen Ausscheidung [15, 19],

- **Allopurinol/Rasburicase:** Hemmung bzw. Abbau von Harnsäure [15, 19],
- **engmaschige Überwachung:** Kontrolle von Elektrolyten und Nierenfunktion [14, 15, 19].

6. Prognose bei HIV-Patienten mit HHV-8-assoziierten Erkrankungen

Die Prognose hängt vom Grad der Immunsuppression und dem Erkrankungsstadium ab. Fortgeschrittene Erkrankungen wie Kaposi-Sarkom oder multizentrischer Morbus Castleman, insbesondere bei Transformation in ein aggressives Lymphom, haben eine schlechtere Prognose [7, 12, 13]. Die frühzeitige Einleitung einer ART verbessert die Überlebensrate signifikant, indem sie die Immunfunktion stärkt und opportunistische Infektionen reduziert [4, 10].

7. Bedeutung der Immunrekonstitution bei der Behandlung von HHV-8-assoziierten Erkrankungen

Die Immunrekonstitution durch die ART ist entscheidend, da sie die Immunfunk-

Tabelle 2: Lymphozytendifferentialanalyse

Kenngroße	Wert	Referenzbereich
Lymphozytenzahl [Sysmex XN]	1.112 / μ l 34 % d. Leu.	1.050 – 3.240 / μ l 19 – 48 % d. Leu.
T-Zellen (T-Z) [CD45+, CD3+]	73 % d. Ly. 812 / μ l	60 – 85 % d. Ly. 620 – 2.020 / μ l
T-Helferzellen (T-H) [CD45+, CD3+, CD4+, CD8-]	20 % d. Ly. 217 / μ l	31 – 62 % d. Ly. 380 – 1.300 / μ l
T-zytotoxische/T-Suppressor-Zellen (T-S) [CD45+, CD3+, CD4-, CD8+]	52 % d. Ly. 578 / μ l	14 – 43 % d. Ly. 160 – 810 / μ l
Aktivierte T-zytotoxische/T-Suppressor-Zellen [CD45+, CD3+, CD4-, CD8+, CD38+]	28 % d. Ly. 312 / μ l	\leq 7 % d. Ly. \leq 124 / μ l
Aktivierte T-zytotoxische/T-Suppressor-Zellen [CD45+, CD3+, CD4-, CD8+, HLADR+]	36 % d. T-S 208 / μ l	\leq 62 % d. T-S \leq 350 / μ l
CD4/CD8-Ratio der T-Zellen [T-H / T-S]	0,37	0,9 – 3,9
Nicht-MHC-restringierte T-Zellen [CD45+, CD3+, CD16+ & CD56+]	3 % d. Ly. 33 / μ l	\leq 13 % d. Ly. \leq 210 / μ l
B-Zellen (B-Z) [CD45+, CD19+]	21 % d. Ly. 232 / μ l	6 – 20 % d. Ly. 70 – 420 / μ l
NK-Zellen [CD45+, CD16 & 56+, CD3-]	6 % d. Ly. 69 / μ l	4 – 30 % d. Ly. 50 – 510 / μ l

tion stärkt und zur Rückbildung von Kaposi-Sarkom-Läsionen sowie zur Reduktion des Morbus-Castleman-Risikos beitragen kann [5, 7, 10]. Es besteht jedoch das Risiko eines Immurrekonstitutionssyndroms (IRIS), das zu einer vorübergehenden Verschlechterung der Symptome führen kann [17, 20].

8. Rolle von IL-6 in der Pathogenese des Morbus Castleman

IL-6 spielt eine zentrale Rolle in der Pathogenese des Morbus Castleman, insbesondere der multizentrischen Variante. Es fördert die B-Zell-Proliferation und Entzündungsreaktionen, was zu Symptomen wie Lymphadenopathie, Fieber und Gewichtsverlust führt [6, 12, 13]. Die HHV-8-induzierte Überproduktion von IL-6 trägt maßgeblich zur Krankheitsprogression bei [6, 13].

Im beschriebenen Fall wurde Tocilizumab, ein IL-6-Rezeptor-Antagonist, eingesetzt, um die Entzündung zu kontrollieren und das Fortschreiten der Erkrankung zu verlangsamen [11, 13]. Diese gezielte Therapie hat sich insbesondere bei Patienten mit refraktärem Verlauf als wirksam erwiesen [11].

Fazit

Die Behandlung von HIV-Patienten mit HHV-8-assoziierten Erkrankungen wie Kaposi-Sarkom und multizentrischem Morbus Castleman erfordert einen multidisziplinären Ansatz. Die frühzeitige Einleitung der ART ist entscheidend, um die Immunfunktion zu stärken und den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen [4, 7, 10]. Zusätzlich stehen spezifische Therapien wie antivira-

le Medikamente (z.B. Ganciclovir), Chemotherapie (liposomales Doxorubicin) und Immuntherapien (Rituximab, Tocilizumab) zur Verfügung, die individuell angepasst werden müssen [5, 9, 11].

Trotz der modernen Therapien bleibt die Prognose bei fortgeschrittenen Erkrankungen und schwerer Immunsuppression oft ungünstig [7, 12, 13], insbesondere bei Transformation in ein aggressives Lymphom. Vielversprechende Ansätze wie gezielte Immuntherapien (IL-6-Hemmung) und neue Strategien gegen HHV-8 könnten zukünftig die Behandlungsergebnisse verbessern [11, 14, 18].

Quellen

- 1 Robert Koch-Institut. HIV/AIDS in Deutschland – Eckdaten und Trends. Verfügbar unter: <https://www.rki.de/DE/Themen/Infektionskrankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/H/HIV/AIDS/Eckdaten/Eckdaten.html>
- 2 Bower M, Newsom-Davis T, Naresh K. Clinical features and outcome in HIV-associated multicentric Castleman's disease. *J Clin Oncol.* 2011;29(18):2481-2486. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.34.1909>
- 3 Bower M, Powles T, Williams S. Brief communication: Rituximab in HIV-associated multicentric Castleman disease. *Ann Intern Med.* 2007;147(12):836-839. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-12-200712180-00003>
- 4 Zolopa A, Andersen J, Powderly W. Early antiretroviral therapy reduces AIDS progression/death in individuals with acute opportunistic infections: a multicenter randomized strategy trial. *PLoS One.* 2009;4(5):e5575. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005575>
- 5 Uldrick TS, Whitby D. Update on KSHV epidemiology, Kaposi Sarcoma pathogenesis, and treatment of Kaposi Sarcoma. *Cancer Lett.* 2011;305(2):150-162. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.02.006>
- 6 Polizzotto MN, Uldrick TS, Wyvill KM. Clinical features and outcomes of patients with symptomatic Kaposi sarcoma herpesvirus (KSHV)-associated inflammation: prospective characterization of KSHV inflammatory cytokine syndrome (KICS). *Clin Infect Dis.* 2016;62(6):730-738. <https://doi.org/10.1093/cid/civ996>
- 7 Gopal S, Patel MR, Yanik EL. Temporal trends in presentation and survival for HIV-associated Kaposi sarcoma in the antiretroviral therapy era. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(16):1221-1229. <https://doi.org/10.1093/jnci/djt158>
- 8 Lin L, Lee JY, Kaplan LD, Dezube BJ, Noy A, Krown SE, Levine AM, Yu Y, Hayward GS, Ambinder RF. Effects of chemotherapy in AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma on Kaposi's sarcoma herpesvirus DNA in blood. *J Clin Oncol.* 2009;27(15):2496-2502. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.1707>
- 9 Little RF, Pittaluga S, Grant N. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood.* 2003;101(12):4653-4659. <https://doi.org/10.1182/blood-2002-11-3589>
- 10 Uldrick TS, Polizzotto MN, Aleman K. Rituximab plus liposomal doxorubicin in HIV-infected patients with KSHV-associated multicentric Castleman disease. *Blood.* 2014;124(24):3544-3552. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-07-586800>
- 11 van Rhee F, Wong RS, Munshi N. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):966-974. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70319-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70319-5)
- 12 Oksenhendler E, Boulanger E, Galicier L. High incidence of Kaposi sarcoma-associated herpesvirus-related non-Hodgkin lymphoma in patients with HIV infection and multicentric Castleman disease. *Blood.* 2002;99(7):2331-2336. <https://doi.org/10.1182/blood.V99.7.2331>
- 13 Powles T, Stebbing J, Bazeos A, Hatzimichael E, Mandalia S, Nelson M, Gazzard B, Bower M. The role of immune suppression and HHV-8 in the increasing incidence of HIV-associated multicentric Castleman's disease. *Ann Oncol.* 2009;20(4):775-779. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn697>
- 14 Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Haematol.* 2004;127(1):3-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x>
- 15 Howard SC, Jones DP, Pui CH. The tumor lysis syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364(19):1844-1854. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0904569>
- 16 Mylona EE, Barabautis IG, Lekakis LJ, Georgiou O, Papastamopoulos V, Skoutelis A. Multicentric Castleman's disease in HIV infection: a systematic review of the literature. *AIDS Rev.* 2008;10(1):25-35.
- 17 Ortega L, Cooper CJ, Otoukesh S, Mojtahedzadeh M, Didia CS, Torabi A, Nahleh Z. Multicentric Castleman's Disease and Kaposi's Sarcoma in a HIV-Positive Patient on Highly Active Antiretroviral Therapy. *Rare Tumors.* 2014;6(3):5480. <https://doi.org/10.4081/rt.2014.5480>
- 18 Zaghoudi A, Harrabi H, Tiouiri Benaissa H. HHV-8 Linked to Kaposi's Sarcoma and Castleman's Disease in HIV-1-infected patient: Case Report and Review of the Literature. *Int J Hematol Oncol Stem Cell Res.* 2024;18(2):202-205. <https://doi.org/10.18502/ijhoscr.v18i2.15378>
- 19 Howard SC, Avagyan A, Workeneh B, Pui CH. Tumour lysis syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2024;10(1):58. <https://doi.org/10.1038/s41572-024-00542-w>
- 20 Castleman Disease Collaborative Network. Castleman HHV8 HIV Multizentrischer Morbus. Verfügbar unter: <https://castleman.eu/de/castleman-hhv8-hiv-multi-zentrischer-morbus/>

Dr. med. Sagar Dhital
Assistenzarzt für Innere Medizin,
Medizinische Klinik IV, LMU Klinikum
Campus Innenstadt:
Ziemssenstraße 5 · 80336 München
Campus Großhadern:
Marchioninistraße 15 · 81377 München
sagar.dhital@med.uni-muenchen.de



Dr. rer. nat. Isaac Lean Yi Peng
Assistenzarzt für Innere Medizin,
Medizinische Klinik IV, LMU Klinikum
Campus Innenstadt:
Ziemssenstraße 5 · 80336 München
Campus Großhadern:
Marchioninistraße 15 · 81377 München
isaac.lean@med.uni-muenchen.de



HIV und AIDS als Lebensthema – Bundesverdienstkreuz 1. Klasse für Prof. Gürtler



*Professor Lutz Gürtler (re.)
erhält das Verdienstkreuz 1. Klasse
aus den Händen
des Bayerischen Staatsministers
Dr. Blume.*

Am 20. November 2024 wurde Herr Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. habil. Lutz Gürtler für seine Arbeiten zur Bekämpfung der AIDS-Pandemie das Bundesverdienstkreuz 1. Klasse verliehen. Im Rahmen eines feierlichen Festakts wurde die Auszeichnung durch den Bayerischen Staatsminister Dr. Blume ausgehändigt.

Lutz Gürtler wandte sich nach seinem Medizinstudium in Erlangen und der Medizinalassistentenzeit der Grundlagenforschung zu. Er forschte am Max-Planck-Institut für Biochemie in Martinsried und dem Institut für Anthropologie und Humanogenetik der LMU. Herr Gürtler publizierte hochkarätig über Lektine und Cytochrome und habilitierte sich in der Humanbiologie. Ende 1983 kam Lutz Gürtler als Facharzt für Labormedizin ans Pettenkofer-Institut, um hier die zweite Facharztweiterbildung für Medizinische Mikrobiologie zu beginnen.

Der Start

Ab Sommer 1984 wurde Lutz Gürtler vom damaligen Leiter des Max von Pettenkofer-Instituts der LMU-München, Prof. Dr. Fritz Deinhardt, mit der Leitung einer kleinen Arbeitsgruppe betraut, die sich mit der Etablierung serologischer Nachweisverfahren für die neuentdeckte Infektion mit dem Immunschwächevirus des Menschen (HIV) beschäftigte. Schnell standen ein indirekter Immunfluoreszenztest (IF), ein Enzyme-Linked-Immunosorbent-Assay (ELISA) und ein Western-Blot (WB) zur Verfügung. Damit waren erste epidemiologische Studien möglich, mit denen die Übertragungswege geklärt werden konnten. Mit diesen Werkzeugen konnten aber auch die ab 1985 auf dem Markt erschienenen, industriellen HIV-Antikörpertests auf ihre Qualität überprüft und in den folgenden Jahren und Jahrzehnten immer wieder verbessert werden. Ergänzend optimierte die Arbeitsgruppe ab 1986 die Anzucht von HIV aus Patientenblut, etablierte direkte Nachweisverfahren für das HIV-p24-Antigen und die HIV-Reverse-Transkriptase. Dies wurde folgerichtig mit der Ernennung zu einem Referenzlabor für HIV der Weltgesundheitsorganisation (WHO) belohnt.

Diagnostik und Grundlagenforschung

Ab 1988 wurde mit der Entwicklung unzähliger PCR-Nachweise für verschiedenste molekulare Ziele der unterschiedlichen Viren das Testrepertoire vervollständigt. Damit konnten wertvolle Virusisolate seltener Varianten, beispielsweise HIV-2 und

HIV-1 Gruppe O für die Grundlagenforschung, aber auch für die Verbesserung der Zuverlässigkeit der Diagnostik gewonnen werden. Heutige HIV-Suchteste und molekulare Nukleinsäure-Nachweisverfahren (NAT, z.B. PCR) erkennen dank dieser Forschungsergebnisse alle zirkulierenden HIV-Varianten. Diese Forschung bereitete den Weg zur Entdeckung von HIV-1 Gruppe N und später Gruppe P und stimulierte die Infektionsforschung in afrikanischen Primaten. Sie vervollständigte schließlich unser Verständnis der Herkunft von HIV und half die frühen Ausbreitungsphasen in Afrika und weltweit zu verstehen.

Aufklärung und Pandemiekontrolle

In der Rolle als WHO-Referenzzentrum gehörte es u.a. zu den Aufgaben, im Austausch mit anderen nationalen oder regionalen WHO-Laboren die Testmöglichkeiten für HIV zu organisieren. Es gab Kooperationen mit anderen europäischen Ländern (u.a. Österreich, dem vereinten Königreich, Frankreich, Italien), dem damaligen Ostblock (DDR, Polen, Rumänien, UdSSR), Afrikanischen Staaten (Sao Tomé, Elfenbeinküste, Uganda, Nigeria, Malawi und Kamerun), Asien (Indien, China, Thailand, Japan, Kuwait, Saudi Arabien, Irak) und Südamerika (Brasilien, Paraguay). Wissenschaftler und Techniker aus vielen Nationen besuchten das von Prof. Gürtler geleitete Labor, erlernten diagnostische Verfahren und brachten Proben zur Analyse mit. Im Gegenzug waren häufig Reisen fällig, um die lokalen Bekämpfungsmaßnahmen der AIDS-Pandemie in Ländern rund um den Globus durch Vorträge und Labor-Workshops zu unterstützen.

Therapiebegleitung

Bereits ab Ende der 1980er Jahre erweiterte sich die Labortätigkeit auf die Erforschung von Therapiemöglichkeiten. Die Ergebnisse von Therapiestudien wurden aufmerksam verfolgt und unzählige Substanzen wurden im Sicherheitslabor von Prof. Gürtler im Zellkultursystem (*in-vitro*) auf ihre Wirksamkeit gegen HIV getestet. Darunter waren auch viele, die später in die erfolgreiche antivirale Kombinationstherapie (ART) Eingang fanden. Studien zur Resistenzentwicklung zeigten früh, wie HIV sich schnell an den Selektionsdruck durch Mutationen anpassen kann. Resistenzmutationen und -wege wurden sichtbar und legten die Grundlage für den in den 2000er Jahren zum Standard gewordenen genotypischen Resistenztest (z.B. HIV-Grade.de).

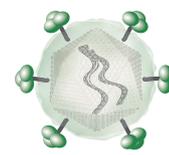
Das alles fand parallel zur AIDS-Aufklärung in Deutschland statt, zur täglichen Testroutine der Proben für das LMU-Klinikum und vieler nationaler Einsender und zur studentischen Lehre für Mediziner, Zahnmediziner, Pharmazeuten und Biologen.

Nach seiner Berufung auf den Lehrstuhl für Medizinische Mikrobiologie und Virologie in Greifswald im Jahr 1998 verschob sich der Schwerpunkt von Professor Gürtlers Tätigkeiten auf die Neuorganisation des Instituts in Greifswald, aber sein wissenschaftliches Augenmerk lag weiterhin bei HIV und AIDS. Bei der Etablierung für die Resistenztestung war er ein Pionier, Ideengeber und bis zu seiner Emeritierung kritischer Diskussionspartner für das Resistenznetzwerk HIV-Grade.

Ohne seine besonnene Art – bei gleichzeitig unerschöpflichem Fleiß und seinem stetigen Bemühen für Detailgenauigkeit – wären die Qualität der Diagnostik und die Möglichkeiten der Therapie für die Behandlung der HIV-Infektion nicht auf dem hervorragenden Stand, den wir heute kennen.

Wir gratulieren!

Eine Nachlese von Prof. i.R. Dr. med. Josef Eberle



NRZ Retroviren

München

Nationales Referenzzentrum für Retroviren

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:

PD Dr. med. Maximilian Münchhoff

Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler
PD Dr. med. Maximilian Münchhoff

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

» <https://www.mvp.uni-muenchen.de/diagnostik/referenzzentrum-retroviren/>

Grafische Gestaltung:

www.grafikstudio-hoffmann.de

Druck: www.stoba-druck.de

THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE*

- ▶ Auswirkungen der Änderungen am NIH und USAID auf die HIV-Forschung und die Versorgung HIV-positiver Menschen in Afrika
- ▶ Kasuistik

* Änderungen vorbehalten

WIR DANKEN



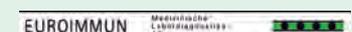
dem Robert Koch-Institut,
dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
und dem Förderverein Infektionsmedizin
München e.V., die die Arbeit des NRZ fördern,
sowie folgenden Firmen
für ihre freundliche Unterstützung:



Roche Diagnostics
Deutschland GmbH



Abbott
GmbH & Co. KG



EUROIMMUN
Medizinische Labordiagnostika AG



Gilead Sciences GmbH



Diasorin Deutschland GmbH