

INHALT

NACHRUF

- Abschied von Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler, Inhaber des Lehrstuhls für Virologie am Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München **S. 2**

DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- 25 Jahre »HIV und Schwangerschaft« – ein Update
Dr. med. Annette Haberl **S. 5**

DER KLINISCHE FALL

- Herausforderung für die Diagnostik bei avirämischer HIV-2-Infektion mit unvollständiger Serokonversion
PD Dr. med. Maximilian Muenchhoff,
Elif Apak, Assistenzärztin,
Dr. rer. nat. Christopher Dächert **S. 8**

FÜR SIE GELESEN

- Wie sich HIV durch Zuckerstrukturen auf infizierten Zellen vor dem Immunsystem versteckt
Prof. Dr. rer. nat. Hanna-Mari Baldauf,
Alexandra Koch, M.Sc.,
Yanis Pignot, M.Sc. **S. 11**



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,

die erste Ausgabe des »Retroviren Bulletins« im Jahr 2026 aus dem Max von Pettenkofer-Institut der LMU München überbringt leider eine traurige Nachricht: **Professor Dr. Oliver T. Keppler** ist nach langer schwerer Krankheit am 27. Januar 2026 viel zu früh verstorben. Mit ihm verliert die Virologie einen exzellenten Wissenschaftler, international anerkannten HIV-Experten und außergewöhnlichen Menschen. Langjährige Weggefährten – aus seiner Frankfurter Zeit vertreten durch **Prof. Dr. Annemarie Berger** und **Prof. Dr. Holger F. Rabenau**, aus München vertreten durch **Prof. Dr. rer. nat. Hanna-Mari Baldauf**, **Prof. i.R. Josef Eberle** und **PD Dr. med. Maximilian Muenchhoff** – geben einen Überblick über die wichtigsten beruflichen Stationen und Erfolge seines erfüllten Lebens.

Anlässlich des 25-jährigen Jubiläums der Fachtagung »HIV und Schwangerschaft« bietet **Dr. med. Annette Haberl** einen Rückblick auf die Entwicklungen in der Prävention der vertikalen HIV-Transmission von den Anfängen bis heute. Neben den bemerkenswerten Fortschritten der letzten Jahre beleuchtet sie auch das weiterhin kontrovers diskutierte Thema des Stillens.

Anhand eines ungewöhnlichen HIV-2-Falles zeigen **Dr. rer. nat. Christopher Dächert**, Assistenzärztin **Elif Apak** und **PD Dr. med. Maximilian Muenchhoff** die Fallstricke in der Diagnostik auf: Herkömmliche Testverfahren stoßen bei unklarem Infektionsstatus an Grenzen, eine Lösung gelingt letztlich durch molekulare Analysen.

Prof. Dr. rer. nat. Hanna-Mari Baldauf und zwei Master of Science, **Alexandra Koch** und **Yanis Pignot**, fassen eine Studie zusammen, die zeigt, wie sich HIV durch spezifische Zuckerstrukturen (Sialoglykane) auf infizierten Zellen vor der Erkennung durch das Immunsystem verstecken kann. Dies eröffnet potenzielle neue Therapieansätze.

Mit allen guten Wünschen,
PD Dr. med. Maximilian Muenchhoff

Abschied von Prof. Dr. med. Oliver Till Keppler

Prof. Dr. med. Oliver Till Keppler war zuletzt Inhaber des Lehrstuhls für Virologie am Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München.



Hintergrund und früher beruflicher Werdegang

Mit großer Trauer nehmen wir Abschied von Prof. Dr. med. Oliver Till Keppler, einem herausragenden Vertreter der medizinischen Virologie in Deutschland, insbesondere auf dem Gebiet der Retroviren. Oliver Keppler verstarb am 27. Januar 2026 nach schwerer Krankheit im Alter von 58 Jahren. Sein viel zu früher Tod hinterlässt eine tiefe Lücke – in der wissenschaftlichen Gemeinschaft, der klinischen Diagnostik und der Lehre, vor allem aber auch bei seinen Kolleginnen und Kollegen, Studierenden und Freunden, die ihn nicht nur als brillanten Wissenschaftler, sondern ebenso als außergewöhnlichen Menschen schätzten.

Oliver Keppler wurde am 3. Januar 1968 in Mannheim geboren und wuchs in Freiburg im Breisgau auf. Schon früh zeigten sich seine ausgeprägte Neugier für Naturwissenschaften sowie seine besondere Begabung für klares, analytisches Denken. Seine humanistische Bildung vertiefte er am Atlantic College in Wales, einer international geprägten Schule, die Offenheit gegenüber anderen Kulturen und ein starkes Verantwortungsbewusstsein vermittelte – Werte, die sein späteres Wirken nachhaltig prägten.

Sein Studium der Humanmedizin absolvierte er an den Universitäten Freiburg und Heidelberg. In Heidelberg erlangte er den Facharztstitel und habilitierte sich im Fach Virologie mit wegweisenden Arbeiten zu Retroviren. Bereits kurze Zeit später wurde Oliver Keppler auf den Lehrstuhl für Virologie an der Universität Frankfurt berufen, wo er auch die Leitung des Nationalen Referenzzentrums (NRZ) für Retroviren übernahm. Im Jahr 2016 wurde das Referenzzentrum an das Max von Pettenkofer-Institut in München verlagert – ebenfalls unter seiner Leitung.

Frankfurter Jahre

Am 1. April 2012 begann für das Institut für Medizinische Virologie in Frankfurt ein neuer Abschnitt: Oliver Keppler übernahm die Leitung als Ordinarius für Virologie und Direktor des Instituts am Universitätsklinikum Frankfurt. Die Aufgabe war anspruchsvoll: ein etabliertes Haus mit langer Tradition, eingespielten Strukturen und hohen Erwartungen. Er nahm diese Herausforderung mit Ruhe, Klarheit und großem Verantwortungsbewusstsein an.

Mit nach Frankfurt brachte er ein kleines, engagiertes Forschungsteam, das sich rasch integrierte und neue wissenschaftliche Impulse setzte. Oliver Keppler prägte das Institut in kurzer Zeit nachhaltig. Regelmäßige Diagnostikbesprechungen brachten Struktur, Transparenz und fachliche Tiefe in die Befunddiskussion, so wurden auch alle Befundtexte kritisch geprüft, präzisiert und – wo nötig – neu gedacht. Mit Kreativität und Sinn für Identität entwickelte er ein neues Logo für das Institut und führte eine einheitliche visuelle Linie für Vorlesungen und Präsentationen ein. Diagnostik, Lehre und Forschung verstand er stets als gleichwertige Säulen eines universitären Instituts.

Ein bedeutender Meilenstein seiner Frankfurter Zeit war die erfolgreiche Bewerbung als NRZ für Retroviren. Bereits zum 1. Oktober 2012 nahm das NRZ in Frankfurt seine Arbeit auf. Mit großem Engagement baute Oliver Keppler die notwendigen Strukturen und Kompetenzen auf und förderte gezielt die Weiterentwicklung seiner Mitarbeitenden. Dieses Referenzzentrum begleitete ihn später auch nach München, wo sein Institut vom Bundesgesundheitsministerium erneut zum NRZ berufen wurde – ein sichtbares Zeichen seiner wissenschaftlichen Expertise.

In seinem Führungsstil verband Oliver Keppler Sachlichkeit mit Wertschätzung. Wenn es notwendig war, fand er klare Worte und traf eindeutige Entscheidungen. Diskussionen über unumgängliche Maßnahmen kommentierte er gelegentlich mit dem inzwischen legendären Satz: »Das Leben ist kein Ponyhof«. Dieser Ausspruch hat sich bis heute im Labor erhalten – als humorvolle Erinnerung an seinen pragmatischen Realismus.

Zum Bedauern der Frankfurter folgte Oliver Keppler 2015 dem Ruf an die LMU München und übernahm dort die Leitung des Max von Pettenkofer-Instituts. Auch wenn seine Zeit in Frankfurt mit dreieinhalb Jahren vergleichsweise kurz war, hat er das Institut nachhaltig geprägt. Viele Strukturen, die er eingeführt hat, bestehen fort. Vor allem aber bleibt die Erinnerung an einen Chef, der förderte, forderte und vertraute; der Orientierung gab, ohne sich in den Vordergrund zu stellen und der wissenschaftliche Exzellenz stets mit menschlicher Fairness verband.

Abschnitt in München

Mit seinem Wechsel an die LMU München und der Leitung des Lehrstuhls für Virologie am Max von Pettenkofer-Institut begann für Oliver Keppler eine neue Phase, in der er nicht nur seine wissenschaftliche Arbeitsgruppe, sondern gleichzeitig die gesamte infrastrukturelle Grundlage einer modernen virologischen Diagnostik maßgeblich prägte. Ein Meilenstein war der Neubau eines zentralen Diagnostiktrakts in Großhadern, der speziell für moderne Infektionsdiagnostik konzipiert wurde. Die Inbetriebnahme der Labore konnte er noch im Sommer 2025 stolz miterleben.

Unter seiner Leitung wurden neue Räumlichkeiten für die Forschungslabore der Virologie erschlossen mit einem umfangreichen und erstklassig ausgestatteten S3**-Labor-Komplex in Großhadern. Aus Frankfurt folgten ihm hochmotivierte junge Wissenschaftler, welche die neu entstandenen Strukturen schnell mit Leben und exzellenter Wissenschaft ausfüllten. So transformierte er das Pettenkofer-Institut in einen national und international sichtbaren Leuchtturm der Retrovirologie, indem er das NRZ für Retroviren in der Diagnostik mit einem forschungsstarken Schwerpunkt auf HIV verknüpfte. Er spornte seine Mitarbeitenden fordernd, aber stets fördernd und wertschätzend, zu Höchstleistungen an.

»Dicke Bretter bohren« – mit dieser Devise und unerschöpflichem Engagement setzte er auch gegen Widerstände die Interessen des Instituts, der Wissenschaft und des Fachs Virologie konsequent und nachhaltig durch.

Während der SARS-CoV-2-Pandemie zeigte er beeindruckende Einsatzbereitschaft und fachliche Verantwortung. Er war als Experte in Bayern und bundesweit gefragt: im Austausch mit Kollegen und Wissenschaftlern wie auch mit Politik und Öffentlichkeit. Er engagierte sich in Verbänden wie Bay-VOC, in denen er maßgeblich zur Entwicklung der genomischen Surveillance beitrug. Für sein herausragendes Engagement in der Pandemiebewältigung und für die Stärkung der Virologie in Bayern bekam er 2022 den Bayerischen Verdienstorden. Diese Auszeichnung würdigt sowohl seine wissenschaftliche Exzellenz als auch seine Rolle als Gestalter institutioneller Strukturen und als verantwortungsbewusster Vermittler zwischen Wissenschaft, Klinik und Gesellschaft.

Wissenschaftliche Arbeiten zu Retroviren

Oliver Keppler publizierte mehr als 76 wissenschaftliche Arbeiten (Auswahl s.S.4) über Retroviren, insbesondere über HIV. Während seiner Postdoc-Zeit am Gladstone Institute in San Francisco (USA) untersuchte er gemeinsam mit Mark Goldsmith, ob sich Ratten als Kleintiermodell für die HIV-Forschung eignen könnten [1].

Darauf aufbauend entwickelten sie ein transgenes HIV-Rattenmodell. In diesen Ratten wurden menschliche Proteine in den HIV-Zielzellen exprimiert, sodass HIV diese Zellen infizieren und sich darin weitgehend vermehren kann [2].

Wieder in Deutschland zurück optimierten Oliver Keppler und sein Team dieses Modell weiter [3, 4]. Sie untersuchten außerdem, inwieweit sich das Rattenmodell präklinisch eignet, zum Beispiel zur Testung von HIV-Medikamenten und Impfstoffen [5, 6, 7, 8]. Neben dem Rattenmodell untersuchte Oliver Keppler auch, ob sich Mäuse und Kaninchen als alternative Tiermodelle für die HIV-Forschung eignen könnten [9, 10]. Oliver Keppler war sehr vielseitig und interessierte sich auch für das HIV-Protein Nef [11, 12, 13, 14, 15]. Dieses Protein erfüllt in HIV-infizierten Zellen mehrere Funktionen und trägt dazu bei, die Vermehrung des Virus zu fördern.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt seiner Arbeitsgruppe waren Tonsillen-Histokulturen, d.h. besondere Zell-



Prof. Oliver Keppler
und sein Team
am Institut für Medizinische
Virologie, Universitätsklinikum
Frankfurt a.M.



*Prof. Oliver Keppler
und sein Team
der Klinischen Virologie
am Max von Pettenkofer-Institut,
Ludwig-Maximilians-Universität
München.*

kultursysteme, die aus Patientenmaterial gewonnen werden. Sie ermöglichen es, im Labor Bedingungen nachzuahmen, die denen im menschlichen Körper ähneln, um so biologische Prozesse in einem realitätsnahen Kontext zu untersuchen. Hierbei konnten Oliver Keppler und sein Team zeigen, dass diese Kulturen mit HIV infiziert werden können, sogar mit Viren direkt aus Patienten [16, 17]. Außerdem fanden sie Hinweise darauf, dass bestimmte Pflanzenbestandteile den Eintritt des Virus in Zellen hemmen können [18].

Ein zentraler Schwerpunkt seiner späteren Forschungsarbeiten waren sogenannte Restriktionsfaktoren. Dabei handelt es sich um körpereigene Proteine, die eine HIV-Infektion auf unterschiedliche Weise blockieren können. Besonders beschäftigte sich seine Arbeitsgruppe mit CD317/Tetherin, SAMHD1 und SERINC [19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28].

In den letzten Jahren etablierte Oliver Keppler gemeinsam mit seinem Team neue Methoden, um T-Zellen und Makrophagen direkt aus Patientenmaterial genetisch zu verändern. Dadurch können neue Fragestellungen unmittelbar in diesen sogenannten Primärzellen untersucht werden. Ein Beispiel ist die Trogozytose, welche von HIV benutzt wird, um sich in T-Zellen weiter zu verbreiten [29, 30].

Seine Expertise als Grundlagenwissenschaftler konnte er außerdem auf die Krebsforschung ausweiten, indem er neue Behandlungskonzepte durch die Kombination von SAMHD1 mit Chemotherapeutika untersuchte [31, 32]. Mit dem Ausbruch der SARS-CoV-2-Pandemie leistete er als Virologe entscheidende wissenschaftliche Beiträge in Verbundnetzwerken mit *high-impact*-Publikationen, die seine Expertise und Kompetenz sowie Kreativität auch über Retroviren hinaus unter Beweis stellten [33, 34, 35].

Nachwort

Mit dem Tod von Oliver Keppler verliert die Virologie nicht nur einen herausragenden Forscher, sondern eine Persönlichkeit, die Wissenschaft, Verantwortung und menschliche Wärme in beeindruckender Weise miteinander verband. Sein Wirken bleibt bestehen: in wissenschaftlichen Arbeiten, die seine Gruppe veröffentlicht hat, in Patientinnen und Patienten, deren Behandlung durch seine Forschung und Diagnostik

nachhaltig verbessert wurde, in den vielen Kolleginnen und Kollegen, die von ihm lernten und von ihm geprägt wurden, und in den Köpfen und Herzen aller, die ihn gemocht und geschätzt haben. In großer Dankbarkeit erinnern wir uns an einen Menschen, der neugierig, kritisch und zugleich mit großer Empathie durch sein wissenschaftliches und berufliches Leben ging – und dessen Beitrag für Medizin und Gesellschaft weit über seinen Tod hinaus nachwirken wird.

*Prof. Dr. Annemarie Berger, Prof. Dr. Holger F. Rabenau
Institut für Medizinische Virologie,
Universitätsklinikum Frankfurt a.M.*

*Prof. Dr. rer. nat. Hanna-Mari Baldauf, Prof. i.R. Josef Eberle,
PD Dr. med. Maximilian Muenchhoff
Klinische Virologie, NRZ für Retroviren,
Max von Pettenkofer-Institut, Universität München (LMU)*

- 1 <https://doi.org/10.1128/jvi.75.17.8063-8073.2001>
- 2 <https://doi.org/10.1084/jem.20011549>
- 3 <https://doi.org/10.1186/1742-4690-4-53>
- 4 <https://doi.org/10.1186/1742-4690-6-2>
- 5 <https://doi.org/10.1073/pnas.0607414104>
- 6 <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.10.014>
- 7 <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2009.02.014>
- 8 <https://doi.org/10.1128/JVI.00683-09>
- 9 <https://doi.org/10.1186/1742-4690-5-58>
- 10 <https://doi.org/10.1128/JVI.01607-10>
- 11 <https://doi.org/10.1128/JVI.79.3.1655-1665.2005>
- 12 <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.02.058>
- 13 <https://doi.org/10.1189/jlb.0805461>
- 14 <https://doi.org/10.1091/mbc.e06-02-0117>
- 15 <https://doi.org/10.1128/JVI.01556-06>
- 16 <https://doi.org/10.1128/JVI.79.8.5220-5226.2005>
- 17 <https://doi.org/10.1128/JVI.00928-09>
- 18 <https://doi.org/10.1186/1742-4690-5-27>
- 19 <https://doi.org/10.1016/j.chom.2009.01.009>
- 20 <https://doi.org/10.1128/JVI.01549-09>
- 21 <https://doi.org/10.1128/JVI.01067-10>
- 22 <https://doi.org/10.1186/1742-4690-8-9>
- 23 <https://doi.org/10.1128/mBio.00036-11>
- 24 <https://doi.org/10.1073/pnas.1101684108>
- 25 <https://doi.org/10.1038/nm.2964>
- 26 <https://doi.org/10.1189/jlb.4HI0714-338RR>
- 27 <https://doi.org/10.1073/pnas.1613635114>
- 28 <https://doi.org/10.1159/000504888>
- 29 <https://doi.org/10.1038/s41592-021-01328-8>
- 30 <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2024.101483>
- 31 <https://doi.org/10.1038/nm.4255>
- 32 <https://doi.org/10.1073/pnas.1613635114>
- 33 <https://doi.org/10.1038/s43018-022-00502-x>
- 34 <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01715-4>
- 35 <https://doi.org/10.1007/s00430-022-00730-z>

25 Jahre »HIV und Schwangerschaft« – ein Update

Im vergangenen Jahr feierte die von der Infektiologie des Universitätsklinikums Frankfurt ausgerichtete Fachtagung »HIV und Schwangerschaft« ihr 25-jähriges Jubiläum. Ein zentrales Anliegen der jährlichen Treffen war und ist die interdisziplinäre Vernetzung der in Deutschland an der Versorgung von Schwangeren mit HIV beteiligten Akteuren. Über die Jahre hat sich die Tagung darüber hinaus zu einer international anerkannten Veranstaltung entwickelt, bei der in jedem Jahr auch internationale Beiträge auf der Agenda stehen. Die Schirmherrschaft für die Tagung »HIV und Schwangerschaft« haben vom ersten Treffen an die Deutsche AIDS-Gesellschaft (DAIG), die DAIG-Arbeitsgruppe *All Around Women Special* (AAWS), die Deutsche Arbeitsgemeinschaft ambulant tätiger Ärztinnen und Ärzte für Infektionskrankheiten und HIV-Medizin (dagnä) und das Kompetenznetz HIV/AIDS übernommen. Das Jubiläum der Tagung »HIV und Schwangerschaft« gibt Anlass für einen Rückblick auf die Entwicklungen in der Prävention der vertikalen HIV-Transmission von den Anfängen bis heute.

Vertikale HIV-Transmission – Meilensteine der Prävention

Den ersten Meilenstein in der Prävention der vertikalen HIV-Transmission markiert die PACTG-076-Studie (*Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076*), die Anfang der 1990er Jahre durchgeführt wurde. Schwangere mit HIV erhielten nach dem 1. Trimester fünfmal täglich das erste verfügbare HIV-Medikament Zidovudin (AZT). Zusätzlich bekamen die Schwangeren unter der Geburt AZT als Infusion. Die HIV-exponierten Neugeborenen wurden für sechs Wochen ebenfalls mit AZT behandelt. Dieses Therapieschema führte zu einer Reduktion der vertikalen HIV-Transmissionsrate um 68% im Vergleich zum Placeboarm der Studie. Die Transmissionsrate ohne Intervention lag bei 25,5%, unter AZT bei 8,3% [1]. In der PACTG-076-Studie wurde somit erstmals das Prinzip *Treatment as Prevention* demonstriert.

Die Kombination von AZT und einer elektiven Sectio führte wenig später zu einer weiteren Reduktion der vertikalen HIV-Transmissionsrate [2, 3]. Die Säulen für die Prävention einer vertikalen HIV-Transmission standen damit fest: die antiretrovirale Therapie der Schwangeren, der Geburtsmodus und die Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen (Neo-PEP).

In den Folgejahren gelang dann durch den Einsatz erster antiretroviraler Kombinationstherapien (ART) bei Schwangeren eine – im Vergleich zur Monotherapie mit AZT – effektivere Reduktion der mütterlichen Viruslast. Erstmals konnte dabei auch der entscheidende Zusammenhang zwischen der Höhe der mütterlichen Viruslast und dem Risiko einer vertikalen HIV-Transmission gezeigt werden [4].

Von einer ART in der Schwangerschaft, wie wir sie heute kennen, war man trotz

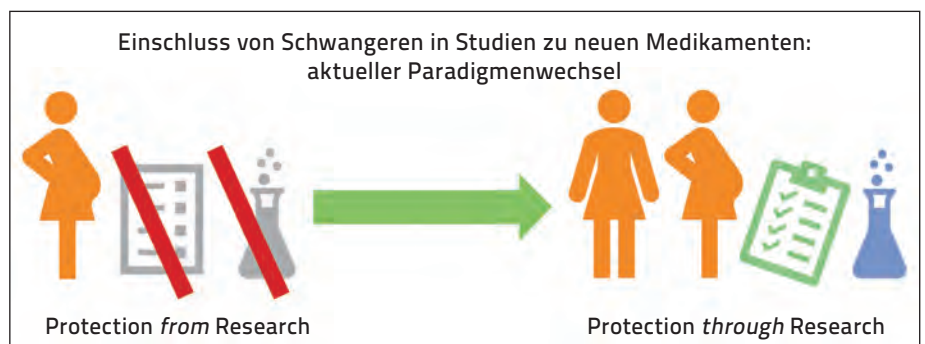


Abb. 1: Einschluss von Schwangeren in Medikamentenstudien.

des Wissens um die Bedeutung der mütterlichen Viruslast Anfang der 2000er Jahre allerdings noch weit entfernt. Die damals zur Verfügung stehenden Substanzklassen der Nukleosidanaloga (NRTI), der Nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) und der Proteaseinhibitoren (PI) wurden bei Schwangeren wesentlich zurückhaltender eingesetzt als bei nicht schwangeren Erwachsenen mit HIV. So war das bevorzugte antiretrovirale Regime gemäß der »Deutsch-Österreichischen Empfehlungen zur HIV-Therapie in der Schwangerschaft« vom Mai 2001 Combivir®, also eine Zweifachtherapie mit Zidovudin und Lamivudin. Die Behandlung sollte bei einer mütterlichen Viruslast <10.000 Kopien/ml erst nach abgeschlossener 32. Schwangerschaftswoche beginnen, bei höheren Viruslasten zwar früher, aber keinesfalls vor dem 2. Trimester. Wurden Frauen unter einer bereits bestehenden ART schwanger, sollte eine Therapiepause in den ersten 12 Wochen der Schwangerschaft in Erwägung gezogen werden. Die mütterliche Therapie wurde bei CD4-Werten >250/µl in der Frühschwangerschaft als reine Präventionsmaßnahme gesehen, und entsprechend wurde sie nach der Entbindung auch wieder

abgesetzt. Der Grund für den zurückhaltenden Einsatz antiretroviraler Substanzen in der Schwangerschaft lag in den fehlenden Sicherheitsdaten für die intrauterin exponierten Kinder. Auch heute noch kann es nach Zulassung eines neuen HIV-Medikaments Jahre dauern, bis Daten zum Einsatz in der Schwangerschaft vorliegen. Hauptgrund dafür sind die strikten Regularien, die den Einschluss von Schwangeren in Medikamentenstudien verhindern und auch Teilnehmende ausschließen, die während der laufenden Studie schwanger wurden. Es zeichnet sich allerdings ein Paradigmenwechsel ab (Abb. 1). Der Ansatz *Protection from research* wird zur Zeit – nicht nur im HIV-Bereich – abgelöst durch *Protection through research* [5]. So kann es gelingen, verlässliche Daten zum Einsatz neuer Medikamente in der Schwangerschaft früher zu erhalten, anstatt auf erste Fallberichte und Jahre später auf meist retrospektiv erhobene Registerdaten warten zu müssen.

Aktuelle Therapieempfehlungen für Schwangere

Die aktuelle »Deutsch-Österreichische HIV-Schwangerschaftsleitlinie« empfiehlt als

Tabelle 1: Empfohlene Therapieregime für therapienaive Schwangere mit HIV (Deutsch-Österreichische Empfehlungen 2025, www.daignet.de)

NRTI + INI
Tenofovir DF/Emtricitabin 300mg/200mg (TDF/FTC) OD + Dolutegravir 50mg (DTG) OD Tenofovirafenamid/Emtricitabin/Bictegravir 25mg/200mg/50mg (TAF/FTC/BIC) OD
NRTI + PI/r
TDF/FTC 300mg/200mg OD + Darunavir/Ritonavir 600mg/100mg (DRV/r) BID TAF/FTC 25mg/200mg OD + DRV/r 600mg/100mg BID
NRTI + NNRTI
TDF/FTC/Rilpivirin (RPV) 300mg/200mg/25mg OD TAF/FTC/RPV 25mg/200mg/25mg OD

Therapiebeginn in der Schwangerschaft eine Integraseinhibitor (INI)-, Proteaseinhibitor (PI)- oder NNRTI-basierte Dreifachkombination mit einem NRTI-Backbone, der vorzugsweise aus Tenofovir (TDF) bzw. Tenofovirafenamid (TAF) bestehen soll (Tabelle 1).

Dass ein früher ART-Beginn während der Schwangerschaft mit einer niedrigeren vertikalen Transmissionsrate assoziiert ist, konnte 2014 in einer Metaanalyse gezeigt werden [6]. Und zwei Auswertungen der *French Perinatal Cohort* von insgesamt mehr als 8.000 Schwangerschaften konnten 2023 und 2025 zeigen, dass *Undetectable = Untransmittable (U = U)* auch für die Schwangerschaft gilt, wenn die Schwangeren bereits zum Zeitpunkt der Konzeption unter ART eine supprimierte Viruslast hatten und eine erfolgreiche Therapie bis zur Entbindung des Kindes weitergeführt wurde [7, 8]. Entsprechend wird heute empfohlen, dass eine ART in der Schwangerschaft so früh wie möglich beginnen soll. Bei Schwangeren, die bereits eine ART einnehmen, werden Therapiepausen vermieden und das bestehende ART-Regime möglichst weitergeführt. Dies gilt auch für noch nicht in der Schwangerschaft empfohlene Substanzen. Hier sollten in Absprache mit den Schwangeren Vorteile und mögliche Risiken der Therapie sorgfältig gegeneinander abgewogen werden [9]. So können beispielsweise auch Therapien mit *Long Acting Injectables* im Einzelfall weitergeführt werden. Erste Daten zeigen auch bei Therapiebeginn von Cabotegravir und Rilpivirin intramuskulär in der Schwangerschaft gute Ergebnisse, vor allem bei Adhärenzproblemen unter oraler Therapie [10].

Zur Sicherheit der bislang eingesetzten antiretroviralen Substanzen hat eine Auswertung von Daten aus dem *Antiretroviral Pregnancy Registry (APR)* von 2006 bis 2023 insgesamt eine Fehlbildungsrate von 2,9% ergeben. Ein Wert, der im Bereich dessen liegt, was auch in der Allgemeinbevölkerung zu erwarten ist [11].

Geburt und Neo-PEP

Während in den Niederlanden bereits 1999 für Schwangere mit HIV bei supprimierter Viruslast unter ART die vaginale Entbindung empfohlen wurde, hat es 15 Jahre länger gedauert, bis auch die »Deutsch-Österreichischen Leitlinien« bei erfolgreicher ART dies empfahlen. In der Leitlinie von 2008 gab es immerhin bereits die Option, bei vollständig supprimierter mütterlicher Viruslast eine Spontangeburt »in Erwägung zu ziehen« [12]. Die Umstellung von der elektiven Sectio zur vaginalen Entbindung brauchte deutschlandweit Zeit. So gab es auch nach der 2014 verabschiedeten Leitlinie noch lange Kliniken, die Schwangere mit HIV weiterhin nur per Sectio entbunden haben. Das führte teilweise dazu, dass Schwangere mit HIV vor dem Geburtstermin zu weit entfernten Zentren reisen mussten, um dort auf natürlichem Weg entbinden zu können.

Seit 2014 wird in der »Deutsch-Österreichischen HIV-Schwangerschaftsleitlinie« keine intrapartale AZT-Prophylaxe mehr empfohlen, wenn die mütterliche Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt <50 Kopien/ml liegt.

Die risikoadaptierte Postexpositionsprophylaxe des Neugeborenen ist nach wie vor eine effektive Präventionsmaßnahme, wenn die mütterliche Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt nicht unter der Nachweisgrenze liegt. Umgekehrt empfiehlt die aktuelle »Deutsch-Österreichische Leitlinie« sie nicht mehr bei Vorliegen eines optimalen Szenarios, also der vollständig supprimierten mütterlichen Viruslast zum Zeitpunkt der Geburt. Damit ist Deutschland nach der Schweiz und Lettland das dritte Land, das bei nicht nachweisbarer Viruslast der Mutter auf die Neo-PEP verzichtet [13]. Die Schweiz – oft Vorreiter in der HIV-Prävention – hatte die Neo-PEP bereits 2016 abgeschafft [14].

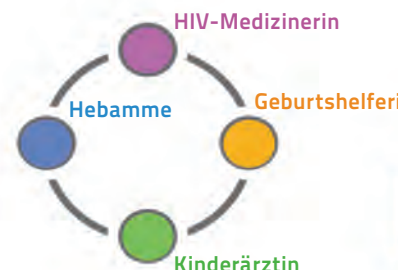
Durch den Wegfall der Neo-PEP bei einem optimalen Szenario haben Schwangere mit HIV auch die Möglichkeit, wohnortnah zu entbinden und sind nicht wie bislang auf vorzugsweise universitäre Zentren angewiesen. Die Nachbeobachtung der HIV-exponierten Neugeborenen sollte allerdings weiterhin in erfahrenen Zentren erfolgen, um eine vertikale Transmission sicher auszuschließen.

Stillen

Kaum ein Thema wird derzeit in der Prävention der vertikalen HIV-Transmission so lebhaft diskutiert wie das Stillen. Vor 25 Jahren in westlichen Industrieländern überhaupt nicht vorstellbar, ist durch die effektive antiretrovirale Therapie das Stillen heute auch bei uns eine mögliche Alternative zur Flaschennahrung für Kinder von Müttern mit HIV. Liegt das HIV-Transmissionsrisiko beim Stillen ohne jegliche Intervention bei 14 bis 29%, zeigen Daten aus Studien zum Stillen unter ART Transmissionsraten unter 1% (Abb. 2). Aus der DolPHIN-2 Studie wurden zwei postpartale

Säuglingsernährung: Auswahlmöglichkeiten anbieten

- Shared decision making
- Vor- und Nachteile des Stillens besprechen



- Voraussetzung für das Stillen: **< 50 Kopien/ml** (mind. 2 x vor Stillbeginn; letzte VL > 34. SSW)
- **Viruslastmonitoring** während der Stillzeit: **1 Monat** nach Stillbeginn, danach alle **2 bis 3 Monate**
- Keine Begrenzung der Stilldauer




Abb. 2: Aktuelle Empfehlungen zum Stillen mit HIV.

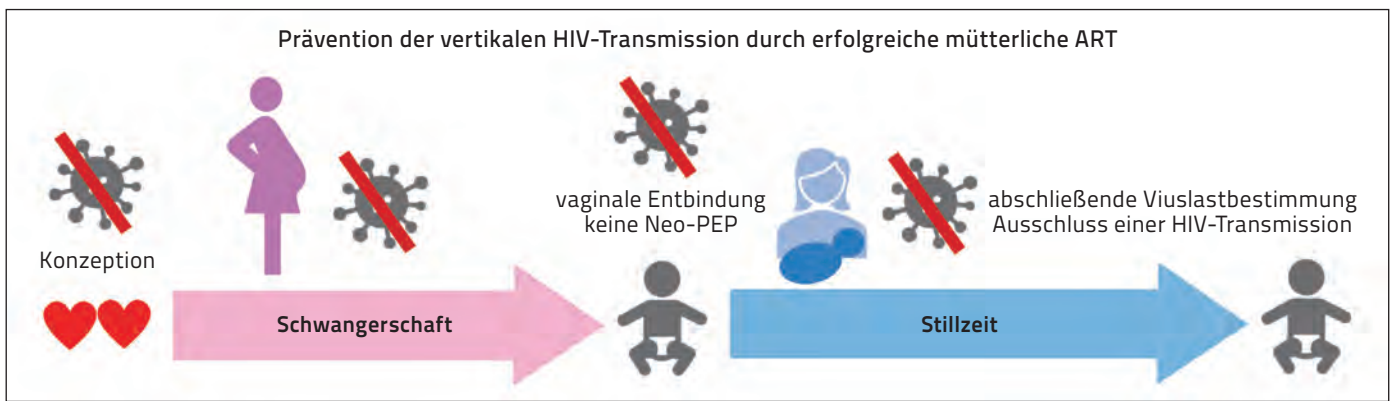


Abb. 3: Mehr Normalität für Schwangere mit HIV durch effektive ART.

HIV-Übertragungen berichtet, die unter supprimierter mütterlicher Viruslast diagnostiziert wurden. In beiden Fällen lag allerdings kein optimales Szenario vor. In einem Fall wurden Viruslastuntersuchungen beim Kind nicht wahrgenommen, so dass die Infektion beim Kind erst im Alter von 72 Wochen festgestellt werden konnte. Im anderen Fall hatte die Mutter zur Geburt, also zu Stillbeginn, noch eine nachweisbare Viruslast, da sie erst in der 33. Schwangerschaftswoche mit einer Viruslast > 100.000 Kopien/ml eine ART begonnen hatte [15, 16]. Die »Deutsch-Österreichische Leitlinie« definiert wie viele andere Industrieländer für das Stillen mit HIV ein optimales Szenario mit vollständig supprimierter mütterlicher Viruslast zur Geburt und während der gesamten Stillperiode mit entsprechendem Monitoring von mütterlicher und kindlicher Viruslast. Nach Abstillen ist eine abschließende Laboruntersuchung zum Ausschluss einer vertikalen Transmission beim Kind erforderlich. Obwohl bei den bislang publizierten Stillfällen unter erfolgreicher ART aus den USA, Großbritannien, Kanada, der Schweiz und Deutschland keine einzige vertikale Transmission aufgetreten war, bleibt die Frage, ob $U = U$ (Undetectable = Untransmittable bzw. NICHT nachweisbar = NICHT übertragbar) auch für das Stillen gilt, bis jetzt unbeantwortet [17, 18, 19, 20, 14, 21, 22]. Die Schweiz hat dennoch angesichts der vielen Vorteile des Stillens vor kurzem beschlossen, von der gemeinsamen Entscheidungsfindung – *Shared decision making* – zu einer Stillempfehlung überzugehen, wenn die optimalen Voraussetzungen gegeben sind [23].

Die Empfehlungen zur Neo-PEP bei gestillten Kindern von Müttern mit HIV unterscheiden sich in den Ländern, die Stillen mit HIV als eine Option in ihren nationalen Leitlinien adressieren, zum Teil deutlich. In Deutschland und der Schweiz beispielsweise ändert sich an der Empfehlung, keine Neo-PEP bei supprimierter mütterlicher Viruslast zu geben, auch durch eine Ent-

scheidung zum Stillen nichts. In Frankreich dagegen erhalten die Säuglinge während der gesamten Stillperiode eine Neo-PEP [24, 25, 26].

Zusammenfassung

Durch die Entwicklung der effektiven antiretroviralen Therapieregime haben sich die Optionen für Schwangere mit HIV in den letzten 25 Jahren entscheidend verbessert. Der Kinderwunsch von Paaren mit unterschiedlichem HIV-Status lässt sich auf natürlichem Weg realisieren (Abb. 3). In der Schwangerschaft sind unter erfolgreicher ART in der Regel keine Viruslastkontrollen zusätzlich zum üblichen Monitoring mehr notwendig. Für den Geburtsmodus und die Entscheidung zur Säuglingsernährung bietet eine supprimierte Viruslast der Schwangeren beziehungsweise dem Paar Wahlmöglichkeiten. Durch den Wegfall der Neo-PEP bei erfolgreicher mütterlicher Therapie haben Schwangere jetzt die Möglichkeit, auch nahe beim Wohnort zu entbinden. Insgesamt bedeuten die Entwicklungen bei der vertikalen HIV-Prävention mehr Normalität für Menschen mit HIV, die sich ein Kind wünschen.

Quellen

1 Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med.* 1994 Nov 3;331(18):1173–80. PubMed PMID: 7935654. <https://doi.org/10.1056/NEJM199411033311801>

2 Kind C, Rudin C, Siegrist CA, Wyler CA, Biedermann K, Lauper U, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. *Swiss Neonatal HIV Study Group.* *AIDS.* 1998 Jan 22;12(2):205–10. PubMed PMID: 9468370.

<https://doi.org/10.1097/00002030-199802000-00011>

3 International Perinatal HIV Group, Andiman W, Bryson Y, de Martino M, Fowler M, Harris D, et al. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1—a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med.* 1999 Apr 1;340(13):977–87. PubMed PMID: 10099139.

<https://doi.org/10.1056/NEJM199904013401301>

4 Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002 Apr 15;29(5):484–94. PubMed PMID: 11981365.

<https://doi.org/10.1097/00126334-200204150-00009>

5 call-to-action-to-accelerate-study-of-new-arv-for-pregnant-breastfeeding-women.pdf [Internet]. [cited 2025 Jul 24]. Available from:

https://cdn.who.int/media/docs/default-source/hq-hiv-hepatitis-and-stis-library/call-to-action-to-accelerate-study-of-new-arv-for-pregnant-breastfeeding-women.pdf?sfvrsn=5bb4febdc_14

6 Townsend CL, Byrne L, Cortina-Borja M, Thorne C, de Ruiter A, Lyall H, et al. Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000–2011. *AIDS.* 2014 Apr 24;28(7):1049–57. PubMed PMID: 24566097.

<https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000212>

7 Sibude J, Le Chenadec J, Mandelbrot L, Hocht A, Dollfus C, Faye A, et al. Update of Perinatal Human Immunodeficiency Virus Type 1 Transmission in France: Zero Transmission for 5482 Mothers on Continuous Antiretroviral Therapy From Conception and With Undetectable Viral Load at Delivery. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2023 Feb 8;76(3):e590–8. PubMed PMID: 36037040.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciac703>

8 Mandelbrot L, Tubiana R, Le Chenadec J, Dollfus C, Faye A, Pannier E, et al. No Perinatal HIV-1 Transmission From Women With Effective Antiretroviral Therapy Starting Before Conception. *Clin Infect Dis.* 2015 Dec 1; 61(11):1715–25.

<https://doi.org/10.1093/cid/civ578>

Dr. med. Annette Haberl

Universitätsmedizin Frankfurt a.M.
Medizinische Klinik 2 / Infektiologie

Theodor-Stern-Kai 7
60590 Frankfurt a.M.

annette.haberl@unimedizin-ffm.de



9 HIV-Leitlinien [Internet]. [cited 2026 Mar 22]. Available from:
 ▶ <https://daignet.de/leitlinien-und-empfehlungen/hiv-leitlinien/>

10 1015 - Long-Acting Cabotegravir/Rilpivirine in Pregnancy. CROI Conference [Internet]. [cited 2026 Mar 22]. Available from:
 ▶ <https://www.croiconference.org/abstract/3441-2025/>

11 Albano JD, Scheuerle AE, Watts DH, Beckerman KP, Mofenson LM, Pikis A, et al. The Antiretroviral Pregnancy Registry: Three decades of prospective monitoring for birth defects. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2024 Jun;33(6):e5801. PubMed PMID: 38798093.
 ▶ <https://doi.org/10.1002/pds.5801>

12 Aebi-Popp K, Mulcahy F, Rudin C, Hoesli I, Gintelmaier A, Lyons F, et al. National Guidelines for the prevention of mother-to-child transmission of HIV across Europe - how do countries differ? *Eur J Public Health.* 2013 Dec; 23(6):1053-8. PubMed PMID: 23478206.
 ▶ <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckt028>

13 Fernandes G, Chappell E, Goetghebuer T, Kahlert CR, Ansone S, Bernardi S, et al. HIV postnatal prophylaxis and infant feeding policies vary across Europe: results of a Penta survey. *HIV Med.* 2025 Feb;26(2):207-17. PubMed PMID: 39444189; PubMed Central PMCID: PMC11786621.
 ▶ <https://doi.org/10.1111/hiv.13723>

14 Crisinel PA, Kusejko K, Kahlert CR, Wagner N, Beyer LS, De Tejada BM, et al. Successful implementation of new Swiss recommendations on breastfeeding of infants born to women living with HIV. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2023 Apr;283:86-9. PubMed PMID: 36801775.
 ▶ <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.02.013>

15 Malaba TR, Nakatudde I, Kintu K, Colbers A, Chen T, Reynolds H, et al. 72 weeks post-partum follow-up of dolutegravir versus efavirenz initiated in late pregnancy (DolPHIN-2): an open-label, randomised controlled study.

Lancet HIV. 2022 Aug;9(8):e534-43. PubMed PMID: 35905752.
 ▶ [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00173-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00173-4)

16 Nakalema S, Namuddu D, Kyohairwe I, Nakatudde I, Malaba T, Myer L, et al. Infant HIV transmission despite maternal viral suppression: a case of post-weaning seroconversion. *J Antimicrob Chemother.* 2026 Mar 4; 81(4):dkag072. PubMed PMID: 41779441.
 ▶ <https://doi.org/10.1093/jac/dkag072>

17 Yusuf HE, Knott-Grasso MA, Anderson J, Livingston A, Rosenblum N, Sturdivant H, et al. Experience and Outcomes of Breastfed Infants of Women Living With HIV in the United States: Findings From a Single-Center Breastfeeding Support Initiative. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2022 Jan 27;11(1):24-7. PubMed PMID: 34888664; PubMed Central PMCID: PMC10410091.
 ▶ <https://doi.org/10.1093/jpids/piab116>

18 Levison J, McKinney J, Duque A, Hawkins J, Bowden EVH, Dorland J, et al. Breastfeeding Among People With Human Immunodeficiency Virus in North America: A Multisite Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2023 Nov 17;77(10):1416-22. PubMed PMID: 37078712; PubMed Central PMCID: PMC10654886.
 ▶ <https://doi.org/10.1093/cid/ciad235>

19 No vertical HIV transmissions in the UK from women eligible for supported breastfeeding | HIV i-Base [Internet]. [cited 2026 Mar 22]. Available from:
 ▶ <https://i-base.info/htb/45757>

20 Nashid N, Khan S, Loutfy M, MacGillivray J, Yudin MH, Campbell DM, et al. Breastfeeding by Women Living With Human Immunodeficiency Virus in a Resource-Rich Setting: A Case Series of Maternal and Infant Management and Outcomes. *J Pediatr Infect Dis Soc.* 2020 Apr 30;9(2):228-31. PubMed PMID: 30753640.
 ▶ <https://doi.org/10.1093/jpids/piz003>

21 Haberl L, Audebert F, Feiterna-Sperling C, Gyllor D, Jakubowski P, Jonsson-Oldenbüttel C, et al. Not Recom-

mended, But Done: Breastfeeding with HIV in Germany. *AIDS Patient Care STDs.* 2021 Feb;35(2):33-8. PubMed PMID: 33571048.
 ▶ <https://doi.org/10.1089/apc.2020.0223>

22 Feiterna-Sperling C, Krüger R, Bethke H, Siedentopf JP, von Weizsäcker K, Heinrich-Rohr M, et al. Breastfeeding in HIV-positive mothers under optimized conditions: 'real-life' results from a well-resourced healthcare setting. *J Perinat Med.* 2025 Jul 28;53(6):765-74. PubMed PMID: 40259774.
 ▶ <https://doi.org/10.1515/jpm-2025-0170>

23 Rudin C, Martinez de Tejada B, Paioni P, Crisinel PA, Wagner N, Nottter J, et al. Breastfeeding with HIV in a high-income setting: equipoise and beyond - time to question the zero-risk policy. *Swiss Med Wkly.* 2025 Nov 25;155:4537. PubMed PMID: 41528019.
 ▶ <https://doi.org/10.57187/s.4537>

24 Keane A, Haberl L, Aho I, Bernardi S, Mărdărescu M, Markowich AH, et al. European Guidelines on HIV and breastfeeding: 'Same, same, but different' - Results from a WAVE survey. *HIV Med.* 2025 Oct;26(10):1515-24. PubMed PMID: 40853074; PubMed Central PMCID: PMC12497933.
 ▶ <https://doi.org/10.1111/hiv.70072>

25 Fernandes G, Chappell E, Goetghebuer T, Kahlert CR, Ansone S, Bernardi S, et al. HIV postnatal prophylaxis and infant feeding policies vary across Europe: results of a Penta survey. *HIV Med.* 2025 Feb;26(2):207-17. PubMed PMID: 39444189; PubMed Central PMCID: PMC11786621.
 ▶ <https://doi.org/10.1111/hiv.13723>

26 Haute Autorité de Santé [Internet]. [cited 2026 Mar 22]. Grossesse et VIH : désir d'enfant, soins de la femme enceinte et prévention de la transmission mère-enfant. Available from:
 ▶ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3518878/fr/grossesse-et-vih-desir-d-enfant-soins-de-la-femme-enceinte-et-prevention-de-la-transmission-mere-enfant

DER KLINISCHE FALL

Herausforderung für die Diagnostik bei avirämischer HIV-2-Infektion mit unvollständiger Serokonversion

Während die Labordiagnostik zu HIV-1-Infektionen in Deutschland weit verbreitet und gut etabliert ist, stellt die Diagnose von HIV-2-Infektionen häufig eine Herausforderung dar. In Deutschland leben geschätzt lediglich 100 Personen mit einer HIV-2-Infektion [1]. Aufgrund dieser niedrigen Prävalenz sind spezialisierte Verfahren und Erfahrungen in der Diagnostik zu HIV-2 in vielen Laboren begrenzt. Zudem bestehen Unterschiede im Krankheitsverlauf einer HIV-2-Infektion im Vergleich zu HIV-1, insbesondere gekennzeichnet durch eine niedrige bis nicht nachweisbare Viruslast, wodurch die Diagnosestellung teils erschwert werden kann [1, 2]. Im folgenden Fallbericht wird die Bestätigung einer HIV-2-Infektion mittels molekularbiologischer Verfahren bei zuvor unklarer Laborkonstellation erörtert.

Kasuistik

Ein gesunder junger Mann lässt sich im Rahmen eines Angebotes des öffentlichen Gesundheitsdienstes mittels eines HIV-Suchtests untersuchen: mit positivem Ergebnis. Das zuständige Labor führt zur Bestätigung einen HIV-Immunoblot durch mit dem

Resultat einer »fraglichen HIV-2-Infektion«. Der türkischstämmige Mann ist in Deutschland aufgewachsen. Als Risikokontakte gibt der heterosexuell orientierte Familienvater sporadische Sexualkontakte zu professionellen Sexarbeiterinnen in Deutschland an. Der Patient wird zur weiteren Abklärung an ein medizinisches Versorgungszentrum

(MVZ) mit HIV-Schwerpunkt überwiesen. Dort erfolgt eine weitere Testung mittels Immunoblot mit zwei reaktiven Banden (p24 und gp36) sowie in einem externen Labor eine Testung auf HIV-2-RNA: Ergebnis negativ. Der Patient zeigte in der Zwischenzeit keinerlei Symptome, welche in Bezug zu einer HIV-Infektion stehen könnten, und

eine stabile CD4⁺-T-Zellzahl von zuletzt 1.115 Zellen/mm³ (43%). In Anbetracht der niedrigen HIV-2-Prävalenz in Deutschland und der damit einhergehenden geringen Wahrscheinlichkeit einer Ansteckung hierzulande, dem grenzwertigen Immunoblot-Ergebnis (**siehe Ausführungen hierzu im Folgenden**), dem negativen PCR-Ergebnis und dem blanden klinischen Verlauf wurde zur weiteren Abklärung des HIV-Status eine Probe an das Nationale Referenzzentrum für Retroviren (NRZ) verschickt.

In der Testung am NRZ zeigten sich ebenfalls reaktive Ergebnisse im HIV-Suchtest (143 Signal/Cut-off im Abbott Architect HIV Ag/Ab Combo Test, 25 Signal/Cut-off im Liaison XL Murex HIV Ab/Ag Test). Der HIV-Immunoblot (Fujirebio) zeigte auch hier ein Ergebnis mit lediglich zwei mittelstark reaktiven Banden (p24⁺⁺ und gp36⁺⁺) (**Abb. 1**). Gemäß der Testbeilage und auf Empfehlung des NRZ wurde aufgrund der Konstellation einer fraglichen HIV-2-Infektion nach drei Monaten eine Verlaufskontrolle durchgeführt, bei der ein nahezu identisches Bandenmuster festgestellt wurde (**Abb. 1**). Auch im Immunoblot eines anderen Herstellers (Mikrogen) zeigte sich dasselbe Muster. Die Untersuchung auf HIV-2-RNA aus EDTA-Plasma mittels quantitativer 1-step RT-qPCR war zu beiden Zeitpunkten negativ (*in house*-Verfahren, untere Nachweisgrenze 70 International Units/ml).

Bei einer frischen HIV-2-Infektion kann, wie auch für HIV-1, initial im Immunoblot häufig ein Ergebnis mit nur wenigen reaktiven Banden beobachtet werden. Im weiteren Verlauf erwartet man dann jedoch eine vollständige Serokonversion mit der Ausbildung mehrerer reaktiver Banden bei unbehandelten Infektionen. Nach Übereinkunft in Deutschland müssen für die serologische Diagnosestellung einer HIV-2-Infektion zwei der Glykoproteine gp130, gp105 und gp36 positiv sein [3]. Bei negativen PCR-Ergebnissen für HIV-2-RNA aus Plasma und dem Immunoblot-Ergebnis mit Banden lediglich für p24 und gp36 ließ sich diese Konstellation daher anhand der bis dahin durchgeführten Untersuchungen nicht abschließend klären. Diese Situation war für den Patienten verständlicherweise psychisch sehr belastend, u.a. auch in Bezug auf mögliche Risiken für seine Ehefrau hinsichtlich ungeschützten Geschlechtsverkehrs bei weiterem Kinderwunsch.

Zur weiteren Abklärung wurde daher eine Testung auf provirale HIV-2-DNA durchgeführt. Um die Sensitivität gegenüber einer Testung aus Vollblut zu erhöhen, wurden für eine anschließende DNA-Extraktion CD4⁺-T-Zellen aus EDTA-Blut angereichert. In der Testung mittels Real-Time-PCR für provirale HIV-2-DNA zeigte

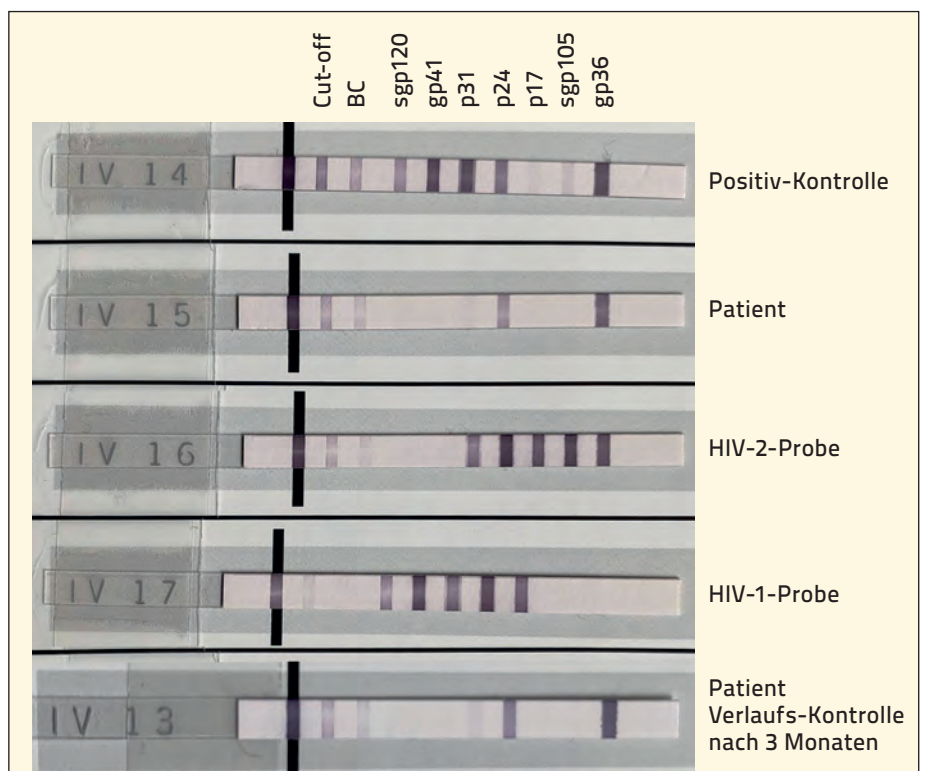
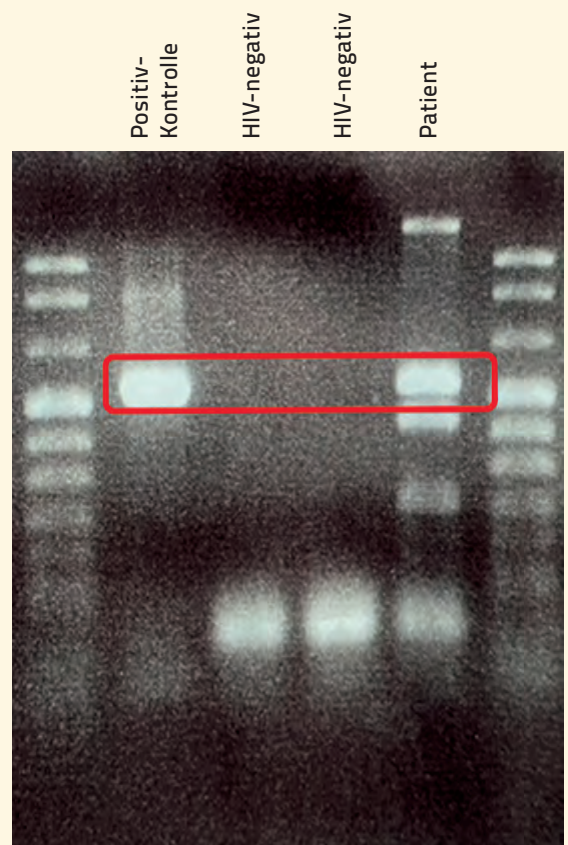


Abb. 1 (oben): Immunoblot-Ergebnisse des Patienten im Vergleich zu Kontroll-Proben. Die Ergebnisse des Patienten sind im Vergleich zur Positiv-Kontrolle des Testsystems (Fujirebio INNO-LIA® HIV I/II Score) sowie zu Seren von Patienten mit bestätigter HIV-1- bzw. HIV-2-Infektion dargestellt.

Abkürzungen:

- BC: background control
- sgp120: soluble glycoprotein 120
- gp41: glycoprotein 41
- p31: protein 31
- p24: protein 24
- p17: protein 17
- sgp105: soluble glycoprotein 105
- gp36: glycoprotein 36

Abb. 2 (rechts): Agarose-Gel-Elektrophorese der PCR-Reaktion der *nested PCR* im Bereich der HIV-2-Integrase. Aufgetragen sind die interne Positiv-Kontrolle, zwei Proben von HIV-negativen Spendern und die Patientenprobe in Relation zu einer DNA-Leiter.



sich hierbei ein positives Ergebnis mit Cp-Wert (*crossing-point*) von 36,7 (*in house*-Verfahren mit *single target*-Assay im HIV-2-LTR-Bereich auf dem *Roche Light Cycler 480*). Zur weiteren Bestätigung wurde eine *nested*-PCR für den Genombereich der Integrase im HIV-2-Pol-Gen durchgeführt (*in house*-Verfahren). In der Agarose-Gel-

Elektrophorese zeigte sich neben wenigen unspezifischen Banden auch eine spezifische Bande auf korrekter Höhe in der Patientenprobe (**Abb. 2**).

Zur weiteren Bestätigung wurde das PCR-Produkt mittels Sanger-Verfahren sequenziert. Dabei wurde eine Sequenz ermittelt, welche mittels phylogenetischer

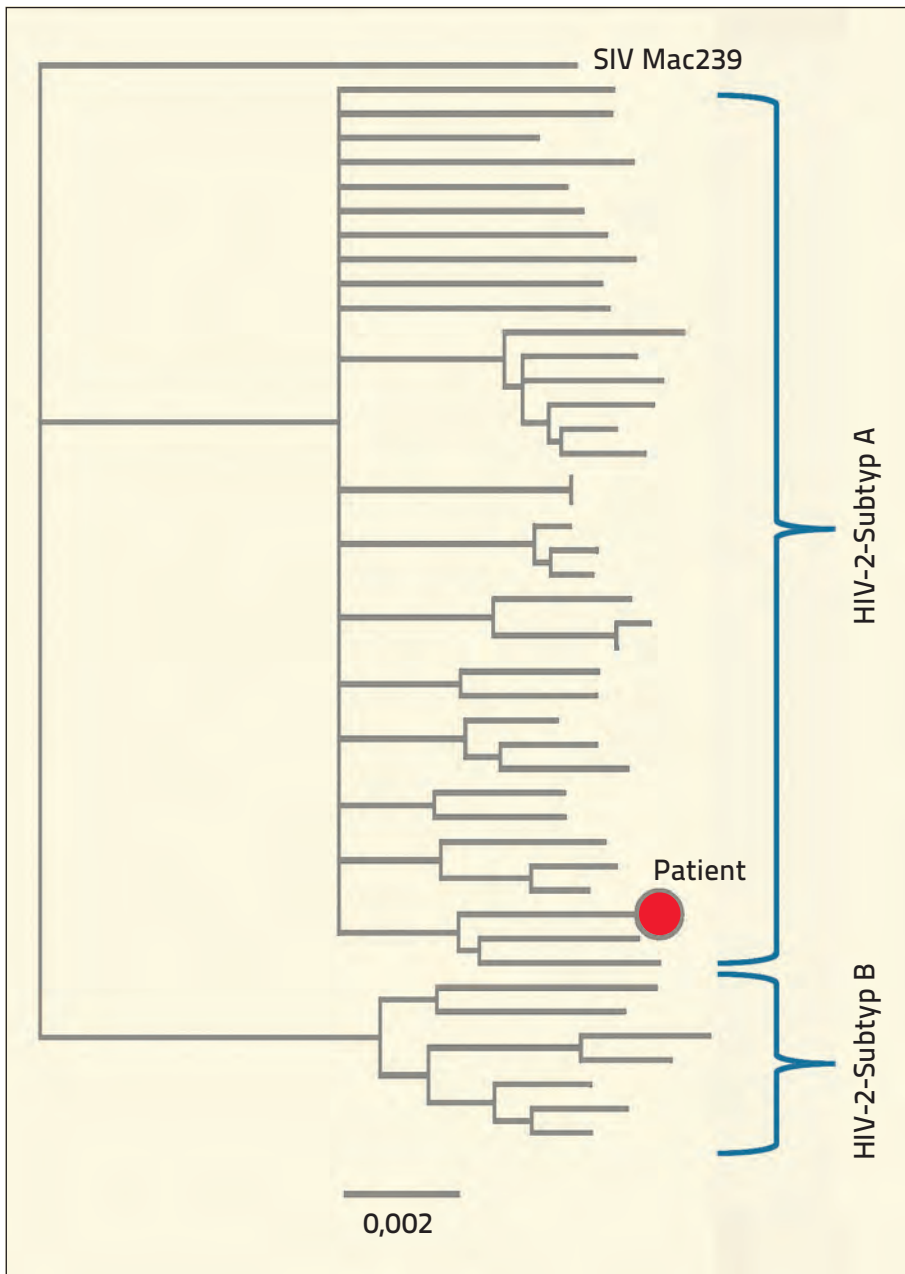


Abb. 3: Phylogenetische Analyse der Patientenprobe (roter Punkt) in Bezug zu einer Sammlung von HIV-2 Subtyp A- und Subtyp B-Sequenzen der Los Alamos Datenbank. Die Phylogenie wurde anhand der im Integrase-Bereich erhobenen Sequenz als *neighbour-joining tree* (Tamura-Nei-Methode) mit SIV Mac 239 als Außengruppe erstellt.

Analyse als HIV-2-Subtyp A klassifiziert wurde (**Abb. 3**). Im weiteren Abgleich mit der im Labor verwendeten HIV-2-Positivkontrolle und anderen zuvor untersuchten Patientenproben zeigte sich zudem eine deutliche genetische Distanz, wodurch eine Kontamination definitiv ausgeschlossen werden kann. Eine HIV-2-Infektion konnte somit durch den Nachweis sequenz-verifizierter, proviraler HIV-2-DNA eindeutig bestätigt werden. Der Patient ist weiterhin an das MVZ angebunden und wird dort regelmäßig kontrolliert hinsichtlich Viruslast und Immunstatus.

Fazit

Dieser Fall illustriert, welche Herausforderungen in der Diagnostik solch seltener HIV-2-Infektionen auftreten können. Auch bei unbehandelter HIV-2-Infektion liegt die Viruslast in 30 bis 50% der Fälle unterhalb der Nachweisgrenze der eingesetzten Verfahren [4, 5]. In seltenen Fällen kann die niedrige Antigenlast, wie hier beschrieben, zu einer ausbleibenden oder verzögerten Serokonversion führen. Dann kann die Testung auf provirale HIV-2-DNA am NRZ für Retroviren zu einer Bestätigung der Diagnose herangezogen werden.

Quellen

- 1 Berzow, D. & Eberle, J. HIV-2: Selten und anders, aber nicht harmlos. HIV&More online Ausgabe 3-2017
 ▶ <https://www.hivandmore.de/archiv/2017-3/hiv-2-selten-und-anders-aber-nicht-harmlos.shtml>
- 2 Popper, S.J. et al. Lower human immunodeficiency virus (HIV) type 2 viral load reflects the difference in pathogenicity of HIV-1 and HIV-2. J Infect Dis 180, 1116-1121; (1999).
 ▶ <https://doi.org/10.1086/315010>
- 3 Arbeitskreis Blut des Bundesministeriums für Gesundheit und Soziale Sicherung. Human immunodeficiency virus (HIV). Position of the Blood Professional Circle of the Federal Ministry of Health and Social Security. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 47, 83-95; (2004).
 ▶ <https://doi.org/10.1007/s00103-003-0753-8>
- 4 Popper, S. J. et al. Low plasma human immunodeficiency virus type 2 viral load is independent of proviral load: low virus production in vivo. J Virol 74, 1554-1557; (2000)
 ▶ <https://doi.org/10.1128/jvi.74.3.1554-1557.2000>
- 5 van der Loeff, M.F. et al. Undetectable plasma viral load predicts normal survival in HIV-2-infected people in a West African village. Retrovirology 7, 46; (2010).
 ▶ <https://doi.org/10.1186/1742-4690-7-46>

Klinische Virologie
 NRZ für Retroviren
 Max von Pettenkofer – Institut
 Universität München (LMU)
 Marchioninistraße 54
 81377 München

PD Dr. med. Maximilian Muenchhoff
 muenchhoff@mvp.lmu.de



Elif Apak, Assistenzärztin
 apak@mvp.lmu.de



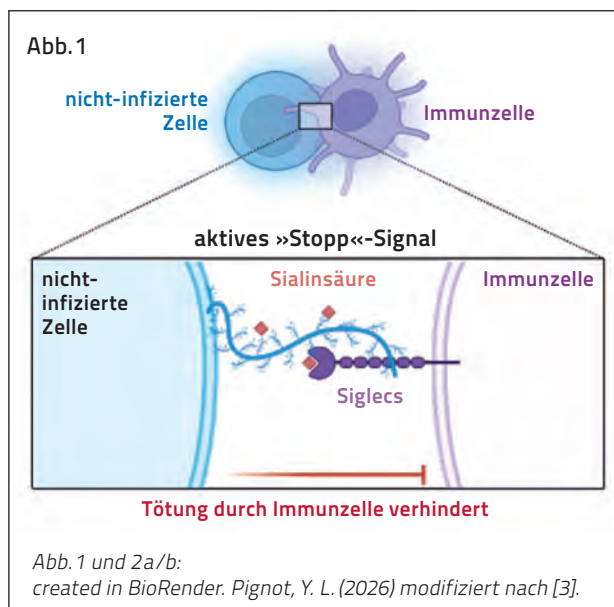
Dr. rer. nat. Christopher Dächert
 daechert@mvp.lmu.de

Wie sich HIV durch Zuckerstrukturen auf infizierten Zellen vor dem Immunsystem versteckt

Jahrelange HIV-Forschung hat dazu geführt, dass Menschen mit HIV unter Therapie problemlos mit dem Virus leben können, jedoch ist eine Heilung nur in äußerst seltenen Fällen möglich [1]. Um künftig bessere Therapiemöglichkeiten zu entwickeln und anwenden zu können, müssen die molekularen Mechanismen, die HIV-1 für seine Vermehrung benutzt, besser verstanden werden. Das menschliche Immunsystem erkennt Pathogene auf unterschiedlichsten Wegen und eliminiert diese gezielt. Als Antwort darauf haben viele Pathogene, unter anderem auch HIV-1, Strategien entwickelt, um die Erkennung durch das Immunsystem zu verhindern [2]. Wie entzieht sich also speziell HIV-1 der Reichweite des menschlichen Immunsystems? Wie eine im Dezember letzten Jahres durchgeführte Studie der Northwestern University in Chicago zeigte, spielen überraschenderweise Zuckermoleküle, die auf Oberflächen infizierter Zellen präsentiert werden, eine zentrale Rolle in der HIV-1-Immunevasion [3]. Im menschlichen Körper werden verschiedenste Zusammensetzungen von Zuckern benutzt, um unterschiedliche Signale an den Körper zu senden. Für das Immunsystem relevant sind vor allem sogenannte Sialoglykane. Dabei handelt es sich um verzweigte, kettenartige Strukturen aus Zuckern, die mit Sialinsäure gespickt sind. Diese Strukturen auf der Zelloberfläche senden ein »Stopp, ich bin kein Pathogen«-Signal an das Immunsystem, sodass dieses sie nicht angreift. Unsere Immunzellen registrieren dieses »Stopp«-Signal über eigene Rezeptoren, die sogenannten Siglecs. Diese binden spezifisch Sialoglykane nach dem »Schlüssel-Schloss-Prinzip« (Abb. 1) [4].

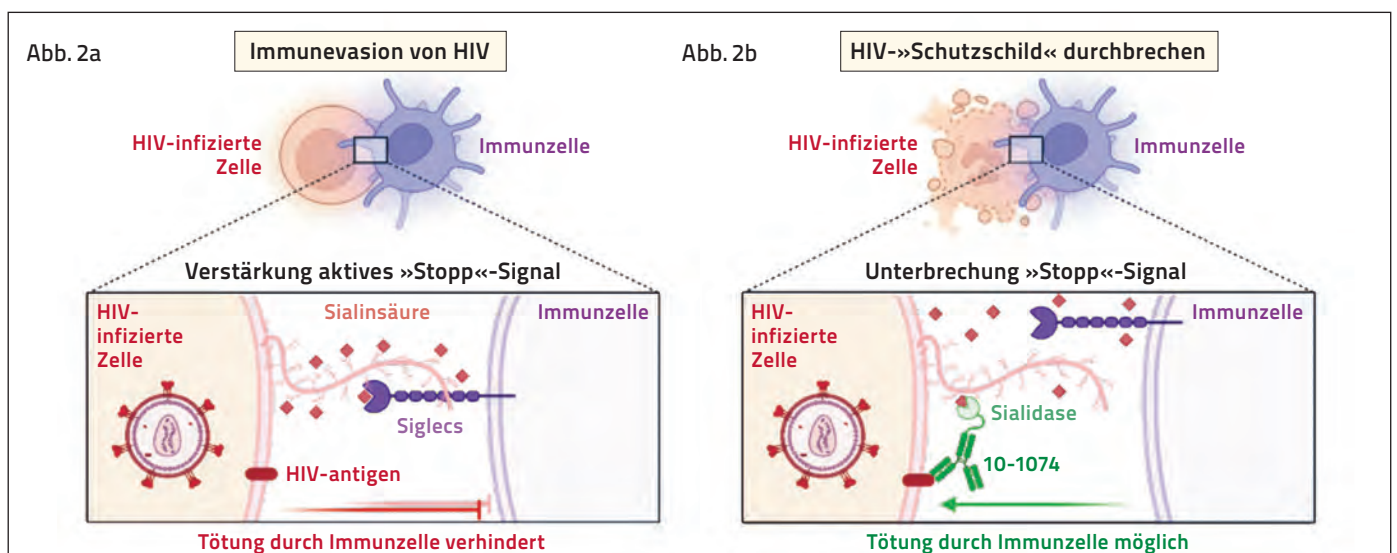
Abb. 1: Nicht-infizierte Zellen signalisieren mittels »Stopp«-Signal auf der Zelloberfläche dem Immunsystem: Nicht töten!
 ► <https://BioRender.com/f1exilo>

Abb. 2a/b: HIV verstärkt in infizierten Zellen die Präsentation von »Stopp«-Signalen auf der Zelloberfläche und versteckt sich so vor dem Immunsystem (a). Dieser »Schutzschild« kann durch einen potentiellen Therapieansatz zerstört werden: Der Antikörper 10-1074-SiaD entfernt die »Stopp«-Signale auf HIV-infizierten Zellen und das Immunsystem kann diese abtöten (b).
 ► <https://BioRender.com/ppxq0ol>



HIV-1 erhöht »Stopp«-Signale auf infizierten Zellen

Um herauszufinden, wie sich HIV-1 vor dem Immunsystem versteckt, untersuchten Forscher aus Chicago, welche »Stopp«-Signal-Rezeptoren (Siglecs) für Immunzellen relevant sind. Es zeigte sich, dass vier Siglecs bei Menschen, die mit und ohne HIV-1 leben, stark vertreten sind. Passende »Stopp«-Signale für drei dieser vier Siglecs wurden in Zellkulturexperimenten nach Infektion isolierter CD4⁺-T-Zellen häufig gefunden. Durch Stoffwechselanalysen der infizierten Zellen erkannten die Forscher, dass HIV-1 vor allem den Zuckerstoffwechsel stark verändert und die Wirtszelle dazu bringt, mehr Sialoglykane – also mehr »Stopp«-



Signale – zu bilden. Die Folge war, dass infizierte Zellen in Zellkulturexperimenten nicht mehr von den Immunzellen getötet wurden.

Aus diesem Grund hemmten die Forscher die Siglecs auf den Immunzellen mithilfe von Antikörpern. Dies führte dazu, dass das »Stopp«-Signal auf der infizierten Zelle nicht mehr von den Immunzellen erkannt wurde und diese die infizierten Zellen wieder töten konnten.

Entwicklung eines neuen Therapieansatzes für HIV-1

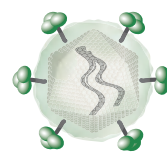
Basierend auf dem neuentdeckten HIV-1-Immunevasions-Mechanismus entwickelten die Forscher einen gegen HIV-1 gerichteten Antikörper, gekoppelt an eine Sialidase (10-1074-SiaD). Dieses Enzym entfernt spezifisch die Sialinsäure von Sialoglykanen. Durch die gezielte Entfernung von Sialinsäuren auf infizierten Zellen wird deren »Schutzschild« durchbrochen, wodurch Immunzellen diese besser erkennen und effektiver abtöten können, während gesunde Zellen weitgehend unbeeinträchtigt bleiben (Abb. 2, S. 11). Auch in humanisierten Mausmodellen zeigte die Behandlung eine signifikante Reduktion der Viruslast. Insgesamt belegen die Daten eine verbesserte Immunantwort bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Dies unterstreicht das Potenzial dieser Strategie zur gezielten Stärkung der Immunüberwachung bei einer HIV-Infektion.

Dieser Ansatz stellt einen wichtigen Schritt in Richtung neuer, möglicherweise sogar kurativer HIV-Therapien dar, da er nicht nur die Virusvermehrung hemmt, sondern auch gezielt infizierte Zellen für das

Immunsystem sichtbar macht und deren Eliminierung fördert. Damit unterscheidet er sich grundlegend von bisherigen Therapieansätzen, die das Virus zwar kontrollieren, aber nicht beseitigen können [1]. Dennoch stehen einer klinischen Anwendung Herausforderungen im Weg, da bisherige Ergebnisse ausschließlich aus Labor- und Tierexperimenten stammen. Zudem müssen die Verträglichkeit des 10-1074-SiaD-Antikörpers sowie eine effiziente und zielgerichtete Verabreichung im Körper gewährleistet werden. Noch ist unklar, wie gut dieser Ansatz in Kombination mit bestehenden Therapien funktioniert und ob er tatsächlich zur vollständigen Eliminierung des Virus beitragen kann. Neue Ansätze wie der hier vorgestellte geben dennoch Hoffnung auf eine absehbare kurative Therapie für HIV.

Quellen

- 1 Siliciano JD, Siliciano RF (2024). HIV cure: The daunting scale of the problem. *Science* 383:703–705.
▶ <https://doi.org/10.1126/science.adk1831>
- 2 Finlay BB, McFadden G (2006). Anti-Immunology: Evasion of the Host Immune System by Bacterial and Viral Pathogens. *Cell* 124:767–782.
▶ <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.01.034>
- 3 Singh S, Islam SMS, Liu R, Adeniji OS, Simons LM, Saini P, Tateno H, Danesh A, Denton PW, Giron LB, Jones RB, Hultquist JF, Xiao H, Abdel-Mohsen M (2025). HIV-induced sialoglycans on infected CD4⁺ T cells promote immune evasion from myeloid cell-mediated killing. *Nat Commun* 17:18.
▶ <https://doi.org/10.1038/s41467-025-66540-y>
- 4 Läubli H, Varki A (2020). Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectins (Siglecs) detect self-associated molecular patterns to regulate immune responses. *77:593–605*.
▶ <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03288-x>



NRZ Retroviren
München



Nationales Referenzzentrum für Retroviren

IMPRESSUM

Herausgeber:

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

Kommissarische Leitung:

PD Dr. med. Maximilian Muenchhoff
FA für Medizinische Mikrobiologie, Virologie
und Infektionsepidemiologie

Koordinator Diagnostik:

Dr. rer. nat. Christopher Dächert

Koordinator Öffentlichkeitsarbeit:

Dr. rer. nat. Natascha Grzimek-Koschewa

Koordinator Retroviren Bulletin:

Dr. rer. nat. Natascha Grzimek-Koschewa

Kontakt:

Max von Pettenkofer-Institut
Marchioninstr. 54 · 81377 München

Tel.: + 49 89 / 21 80 - 7 28 08

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*

- ▶ Integrierte genomische Surveillance (IGS) von HIV
- ▶ Kasuistik

* Änderungen vorbehalten

Virologie und NRZ für Retroviren
Max von Pettenkofer-Institut
Universität München (LMU)

Feodor-Lynen-Str. 23
81377 München

Prof. Dr. rer. nat. Hanna-Mari Baldauf
baldauf@mvp.lmu.de



Alexandra Koch, M.Sc.
koch@mvp.lmu.de



Yanis Luca Pignot, M.Sc.
pignot@mvp.lmu.de

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