

## INHALT

## DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- Präsentation der ersten Daten zur 2-Komponenten-Kombinationstherapie von Doravirin und Dolutegravir (»DoDo«) auf dem 10. Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress 2021

PD Dr. med. Ulrich Seybold **S. 2**

## IN EIGENER SACHE

- Squirrel-Monkey-Retrovirus – vom ungebetenen Laborgast zum interessanten Forschungsprojekt

Dr. rer. nat. Marcel Stern **S. 4**

## FÜR SIE GELESEN

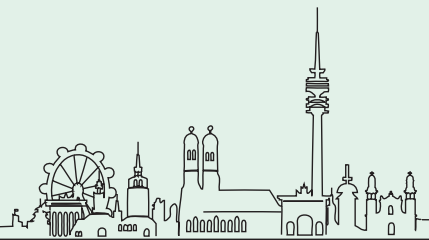
- Der HIV-Replikationszyklus 2.0

PD Dr. rer. nat. habil. med.  
Hanna-Mari Baldauf **S. 5**

## DER KLINISCHE FALL

- Fallbericht: HIV-Erstdiagnose bei Burkitt-Lymphom

Ignaz Briegel, Assistenzarzt **S. 7**



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, Ihnen im Anschluss an den 10. Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress, der Ende März unter dem Motto »40 Jahre HIV/AIDS – Pandemien gestern und heute« erstmals Coronavirus-Pandemie-bedingt digital stattfand, die erste Ausgabe des »Retroviren Bulletins« des Jahres 2021 vorzustellen.

Im Nachgang zu seiner Präsentation beim diesjährigen DÖAK berichtet in einem Leitartikel **PD Dr. Ulrich Seybold** vom LMU-Klinikum über das Konzept und erste Daten einer 2-Komponenten-Kombinationstherapie aus Doravirin und Dolutegravir (»DoDo«). Insbesondere scheinen die Effektivität auch bei stark vorbehandelten Menschen mit einer HIV-Infektion der einfache Einsatz und die gute Verträglichkeit ein Plus von DoDo zu sein.

**Dr. Marcel Stern** stellt eine neue Forschungsaktivität des NRZ für Retroviren vor. Das Squirrel-Monkey-Retrovirus (SMRV) ist wiederholt als Kontamination von humanen Zelllinien aufgefallen. Obgleich nach jetzigem Datenstand wohl keine Gefahr von diesem Retrovirus für Menschen ausgeht, hat es doch einen bemerkenswerten Tropismus für verschiedene Zelllinien humanen Ursprungs. Es infiziert diese Zellen produktiv und kann durch bestimmte antiretrovirale Medikamente gehemmt werden. Ein ungebetener Laborgast, den wir weiter im Auge behalten werden.

**PD Dr. Hanna-Mari Baldauf** vom Max von Pettenkofer-Institut beleuchtet in der Rubrik »Für Sie gelesen« hochaktuelle Aspekte zum Verständnis des HIV-Replikationszyklus. Das Eindringen des sogenannten HIV-Präintegrationskomplexes in den Zellkern ist ein essentieller Schritt, aber gleichzeitig auch eine schwierig zu untersuchende Etappe. Noch greifen hier keine der gängigen Medikamente an. Forschern aus Heidelberg und Frankfurt sind bei ihrer Kooperation faszinierende Einblicke gelungen.

**Ignaz Briegel**, Assistenzarzt am LMU-Klinikum, stellt den spannenden Fall eines *late presenters* mit HIV-Erstdiagnose bei Burkitt-Lymphom mit ZNS-Befall vor, der eine hohe Interdisziplinarität und rasches therapeutisches Vorgehen erforderte.

Blieben Sie gesund! Mit allen guten Wünschen,

Ihr Professor Oliver T. Keppler

# Präsentation der ersten Daten zur 2-Komponenten-Kombinationstherapie von Doravirin und Dolutegravir (»DoDo«) auf dem 10. Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress 2021

Zur möglichen Reduktion unerwünschter Wirkungen der antiretroviralen Kombinationstherapie (cART) werden seit einigen Jahren neben Kombinationen aus drei Komponenten [1, 2] auch solche mit nur zwei Wirksubstanzen (duale Therapie, 2-Drug-Regimen, 2-DR) untersucht und entwickelt [3].

Mit der Kombination aus dem Integraseinhibitor Dolutegravir (DTG) und dem nicht-nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NNRTI) der 2. Generation Rilpivirin (RPV) steht seit Mai 2018 mit Juluca® (RPV/DTG) die erste 2-DR-Fixdosiskombination (FDC) zur Verfügung. Seit August 2019 ist DTG auch in Kombination mit dem nukleosidalen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Lamivudin (3TC) als FDC Dovato® (3TC/DTG) zugelassen und inzwischen als primär empfohlene Therapieoption u.a. in die deutsch-österreichischen Therapieleitlinien aufgenommen [2]. Sowohl 3TC/DTG als auch RPV/DTG kommen aber häufig nicht als Therapieoption in Frage. So führt die M184V-Mutation der reversen Transkriptase (RT), die bei den HI-Viren von bis zu einem Drittel der Menschen mit vorbehandelter HIV-Infektion in Deutschland vorliegt [4], zum Wirksamkeitsverlust von 3TC, so dass 3TC/DTG nicht mehr zulassungskonform eingesetzt werden kann. Neben selteneren Resistenzmutationen der RT wird dagegen der Einsatz von RPV/DTG v.a. durch die Notwendigkeit der gleichzeitigen Einnahme einer Mahlzeit und die Kontraindikation der gleichzeitigen Einnahme von Magensäure-reduzierenden Substanzen wie Protonenpumpeninhibitoren (PPI) [5] limitiert.

Seit November 2018 ist mit Doravirin (DOR) ein weiterer 2.-Generations-NNRTI zugelassen. DOR ist aber lediglich als Einzelsubstanz (Pifeltro®) zur Kombination mit weiteren Medikamenten [6] oder als FDC mit 3TC und Tenofoviridisoproxilfumarat (TDF) (Delstrigo®) [7, 8] verfügbar, eine 2-DR-FDC existiert nicht. Mit der Einnahme der Einzelsubstanzen DOR und DTG (»DoDo«) lässt sich dennoch eine zulassungskonforme 2-DR-Kombination erstellen, die erwartbar robust bzgl. präexistenten und zukünftigen Resistenzmutationen von HIV ist [9], keine relevanten Interaktionen innerhalb der Kombination erwarten lässt [10], keine Anforderungen an die Umstände der Tabletteneinnahme stellt (Tageszeit, nüchtern bzw. mit Mahlzeit) [11] und auch wenig erwartbare Wechselwir-

kungen mit eventueller Komedikation hat [12]. Insbesondere wird weder die Wirksamkeit von DOR [13] noch von DTG [14] durch die Einnahme von PPI beeinträchtigt. Aus diesen Gründen wird diese Kombination im klinischen Alltag immer wieder eingesetzt. Im Unterschied zum umfangreichen klinischen Studienprogramm für RPV/DTG [15] liegen aber für DOR/DTG mangels Koope-

ration der Herstellerfirmen keine Daten aus größeren Studien vor.

## Erste monozentrische Dokumentation der Erfahrung mit »DoDo«

Mit dem Ziel, über anekdotische Erfahrungen und Einzelfallberichte hinausgehende, besser belastbare Evidenz für den Einsatz

**Tabelle:** Charakteristika von 31 Menschen mit HIV-Infektion bei Umstellung der antiretroviralen Therapie auf Doravirin/Dolutegravir (»DoDo«).

Charakteristika bei Switch auf DoDo, N = 31		n	%
■ Geschlecht	weiblich	7	23 %
	männlich	24	77 %
■ HIV-assoziierte Erkrankungen	CDC Kat. B	9	29 %
	AIDS	12	39 %
■ Alter (Jahre), Median (Spanne)	56	(19 bis 79)	
■ CD4-Nadir (/µl), Median (Spanne)	181	(1 bis 543)	
■ Jahre ART, Median (Spanne)	21	(1 bis 28)	
■ Vortherapien, Median (Spanne)	7	(2 bis 22)	
■ ART-Erfahrung	NRTI	31	100 %
	NNRTI	27	87 %
	PI	24	77 %
	INSTI	27	87 %
	T20	2	6 %
	MVC	1	3 %
■ Switch von	RPV/DTG	9	29 %
	dokumentierte RAM		
	reverse Transkriptase	18	58 %
	NNRTI (non-DOR)	13	42 %
	Protease	17	55 %
	Integrase	0	0 %
■ Tropismus-Testung (V3-Loop-Analyse)	CCR5	5	16 %
	dual/mixed	1	3 %
	CXCR4	3	10 %

**CDC** = Centers for Disease Control and Prevention Klassifikation von 1993 · **CD4** = CD4-positive T-Helferzellen · **ART** = antiretrovirale Therapie · **NRTI** = nukleosidale/nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren · **NNRTI** = nicht-nukleosidale RTI · **PI** = Protease-Inhibitoren · **INSTI** = Integrase-(Strang-Transferase-)Inhibitoren · **T20** = Enfuvirtide · **MVC** = Maraviroc · **RPV/DTG** = Rilpivirin/Dolutegravir · **RAM** = Resistenz-assoziierte Mutationen · **DOR** = Doravirin · **CCR5** = CC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 5 · **CXCR4** = CXC-Motiv-Chemokin-Rezeptor 4

der theoretisch attraktiven Substanzkombination DOR/DTG zu dokumentieren, soll im Rahmen einer beobachtenden Studie eine strukturierte Datenbasis geschaffen werden. Hierzu werden Menschen mit HIV-Infektion, deren antiretrovirale Therapie nach Abwägung aller möglichen Optionen auf die 2-DR-Kombination DOR/DTG umgestellt wurde, in eine retrospektiv dokumentierte Kohortenstudie eingeschlossen. Erste Daten konnten wir kürzlich auf dem Deutsch-Österreichischen AIDS-Kongress (DÖAK) vorstellen [16]:

Bis März 2021 stimmten sieben weibliche und 24 männliche Patienten unserer Ambulanz einer Auswertung der Daten zu, durch diese 31 lagen insgesamt 334 Personenmonate Erfahrung mit DOR/DTG vor. Sie waren mit median 56 Jahren mehr als 10 Jahre älter als der Durchschnitt der Ambulanzpatienten und überwiegend schon viele Jahre mit multiplen Kombinationen vorbehandelt (**Tabelle**). Bei 20 (65%) waren im Rahmen von genotypischen Untersuchungen Resistenz-assoziierte Mutationen (RAM) bestätigt worden, davon bei 13 (42%) auch solche, die mit einer reduzierten Wirksamkeit anderer NNRTI assoziiert sind. Dies ist wichtig, da sich dadurch aufgrund des Zulassungstextes ein *off-label-use* für DOR ergibt, selbst wenn dessen volle Wirksamkeit angenommen werden kann. Die häufigsten Gründe für eine Therapieumstellung auf DOR/DTG waren der Versuch der Verbesserung der Tolerabilität der Therapie (n=10, 32%), das Management von Wechselwirkungen (n=10, 32%) sowie die Reduktion des mit der Therapie assoziierten kardiovaskulären Risikos (n=6, 19%). Für 18 Personen (58%) lag aufgrund magensäurehemmender Medikation eine Kontraindikation für u.a. RPV vor. Bei 30 erfolgte die Umstellung bei bereits supprimierter Plasmaviruslast (VL <50 cp/ml), bei einer zeigte sich bei Nonadhärenz für den Tag der Umstellung retrospektiv eine VL von 160.000 Kopien/ml, die aber dann zwei Monate später unter DOR/DTG ebenfalls supprimiert war. Immunologisch lag mit einer medianen CD4-T-Helferzellzahl von 555/ $\mu$ l (Spanne 274 bis 1077) bei allen eine stabile Situation vor. Fünf (16%) beendeten im bisherigen Verlauf die Therapie mit DOR/DTG nach median zwei Monaten (0 bis 10) wieder, vier aufgrund persistierender, dem cART-Regime zugeschriebener Beschwerden und eine nach Beendigung der Einnahme von Pantoprazol, das initial zum Wechsel von Rilpivirin auf DOR geführt hatte. Die übrigen 26 (84%) nahmen für median neun Monate (0 bis 25) weiter DOR/DTG ein. Nach der Umstellung auf DOR/DTG trat bisher in keinem Fall ein virologisches Versagen der Therapie auf.

## Attraktives 2-DR – multizentrische Auswertung

Die bisherige Beobachtung zeigt, dass die Kombination DOR/DTG (»DoDo«) eine wertvolle 2-DR-Therapieoption darstellen kann. Besonders attraktiv erscheinen die Effektivität auch bei stark vorbehandelten Menschen mit HIV-Infektion, die gute Tolerabilität sowie der aufgrund des geringen Interaktionspotentials einfache Einsatz. Aufgrund der erfreulichen Resonanz von weiteren HIV-Behandlungszentren nach der Vorstellung dieser ersten Daten beim DÖAK soll die Studie zukünftig Patientinnen und Patienten im gesamten deutschen Sprachraum einschließen. Dem entsprechenden Amendment für die Umstellung des Protokolls auf ein multizentrisches Studiendesign hat die Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität kürzlich zugestimmt.

## Quellen

- 1 Carpenter CC, Fischl MA, Hammer SM, et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. Updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 1997; 277: 1962-9.
- 2 Deutsche AIDS-Gesellschaft. Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-1-Infektion, Version 9. 2020; verfügbar unter: <https://daignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>
- 3 Greenberg L, Ryom L, Neesgaard B, et al. Clinical outcomes of two-drug regimens vs. three-drug regimens in antiretroviral treatment-experienced people living with HIV. *Clin Infect Dis* 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1878>
- 4 Schmidt D, Kollan C, Fatkenheuer G, et al. Estimating trends in the proportion of transmitted and acquired HIV drug resistance in a long term observational cohort in Germany. *PLoS One* 2014; 9: e104474. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0104474>
- 5 Crauwels H, van Heeswijk RP, Stevens M, et al. Clinical perspective on drug-drug interactions with the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor rilpivirine. *AIDS Rev* 2013; 15: 87-101.
- 6 Molina JM, Squires K, Sax PE, et al. Doravirine versus ritonavir-boosted darunavir in antiretroviral-naive adults with HIV-1 (DRIVE-FORWARD): 96-week results of a randomised, double-blind, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet HIV* 2020; 7: e16-e26. [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30336-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30336-4)

7 Orkin C, Squires KE, Molina JM, et al. Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate is Non-inferior to Efavirenz/Emtricitabine/Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment-naive Adults With Human Immunodeficiency Virus-1 Infection: Week 48 Results of the DRIVE-AHEAD Trial. *Clin Infect Dis* 2019; 68: 535-544.

<https://doi.org/10.1093/cid/ciy540>

8 Johnson M, Kumar P, Molina JM, et al. Switching to Doravirine/Lamivudine/Tenofovir Disoproxil Fumarate (DOR/3TC/TDF) Maintains HIV-1 Virologic Suppression Through 48 Weeks: Results of the DRIVE-SHIFT Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2019; 81: 463-472.

<https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000002056>

9 Sterrantino G, Borghi V, Callegaro AP, et al. Prevalence of predicted resistance to doravirine in HIV-1-positive patients after exposure to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53: 515-519.

<https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.02.007>

10 Anderson MS, Khalilieh S, Yee KL, et al. A Two-Way Steady-State Pharmacokinetic Interaction Study of Doravirine (MK-1439) and Dolutegravir. *Clin Pharmacokinet* 2017; 56: 661-669.

<https://doi.org/10.1007/s40262-016-0458-4>

11 Behm MO, Yee KL, Liu R, Levine V, Panebianco D and Fackler P. The Effect of Food on Doravirine Bioavailability: Results from Two Pharmacokinetic Studies in Healthy Subjects. *Clin Drug Investig* 2017; 37: 571-579.

<https://doi.org/10.1007/s40261-017-0512-5>

12 Khalilieh S, Yee KL, Sanchez RI, et al. Results of a Doravirine-Atorvastatin Drug-Drug Interaction Study. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61: e01364-16.

<https://doi.org/10.1128/AAC.01364-16>

13 Khalilieh SG, Yee KL, Sanchez RI, et al. A Study to Evaluate Doravirine Pharmacokinetics When Coadministered With Acid-Reducing Agents. *J Clin Pharmacol* 2019; 59: 1093-1098.

<https://doi.org/10.1002/jcph.1399>

14 Patel P, Song I, Borland J, et al. Pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor S/GSK1349572 co-administered with acid-reducing agents and multivitamins in healthy volunteers. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 1567-72.

<https://doi.org/10.1093/jac/dkr139>

15 Aboud M, Orkin C, Podzamczar D, et al. Efficacy and safety of dolutegravir-rilpivirine for maintenance of virological suppression in adults with HIV-1: 100-week data from the randomised, open-label, phase 3 SWORD-1 and SWORD-2 studies. *Lancet HIV* 2019; 6: e576-e587.

[https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(19\)30149-3](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(19)30149-3)

16 Seybold U, Gottwald FE, Ibarra Fonseca GJ and Bogner JR. The DoDo Experience: an Alternative 2DR of Doravirine and Dolutegravir. *Infection* 2021; 49 S1:S10-S11.

<https://doi.org/10.1007/s15010-021-01588-8>

PD Dr. med. Ulrich Seybold

Sektion Klinische Infektiologie  
Medizinische Klinik und Poliklinik IV  
LMU-Klinikum München

Pettenkoferstraße 8a · 80336 München

[useybold@med.lmu.de](mailto:useybold@med.lmu.de)



# Squirrel Monkey Retrovirus – vom ungebetenen Laborgast zum interessanten Forschungsprojekt

Im Jahr 2007 wurde in Forschungslaboren eine bis dato unbekannte Kontamination von menschlichen Zelllinien mit dem Squirrel Monkey Retrovirus (SMRV) festgestellt. In der Folge sprach die Zentrale Kommission für biologische Sicherheit (ZKBS) die Empfehlung aus, dass deutschlandweit Labore ihre Zelllinien auf eine Kontamination mit SMRV überprüfen sollten. 2008 wurde diese Empfehlung aufgehoben, nachdem nachgewiesen werden konnte, dass nur eine geringe Zahl (3 %) von Zelllinien, vornehmlich aus der Gruppe der B-Zellen, überhaupt betroffen waren [1, 2]. In den letzten 12 Jahren war es dann doch eher still um SMRV geworden. Vor kurzem haben wir im Zuge unserer HIV-Studien zufällig festgestellt, dass die häufig verwendete B-Zell-Leukämie-Zelllinie BLaER1 eine SMRV-Kontamination aufweist. Das hat uns auf den Plan gerufen!

In den Laboren der Virologie des Max von Pettenkofer-Instituts der LMU München forschen wir unter anderem am Einfluss von sogenannten zellulären Restriktionsfaktoren auf die Replikation von HIV. Hierfür werden neben direkt aus dem Blut von Spendern isolierten Immunzellen (CD4-T-Helferzellen und Monozyten/Makrophagen) häufig auch verschiedene humane Zelllinien verwendet. Makrophagen spielen eine wichtige Rolle in der Abwehr von Infektionen und vereinen in sich aus diesem Grund auch eine Vielzahl von natürlichen Schutzmechanismen gegen Viren [3]. Letztere erschweren aber auch die genetische Manipulation dieser Zellen im Labor und damit auch die Erforschung des Einflusses von Restriktionsfaktoren auf die HIV-Replikation. Die B-Zellleukämie-Linie BLaER1 trägt ein bestimmtes genetisches Element zur Reprogrammierung, welches nach Behandlung mit einem speziellen Hormoncocktail zu einer Trans-Differenzierung dieser Zellen in einen Makrophagen-ähnlichen Zelltyp führt [4]. Darüber hinaus können BLaER1-Zellen mit Hilfe der CRISPR/Cas9-Technologie effizient gezielt genetisch verändert werden und erfüllen somit alle Anforderungen an ein Zellmodell für die Untersuchung der Interaktionen zwischen HIV und Makrophagen.

## SMRV – der ungebetene Laborgast

Bei der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie sind verschiedene Möglichkeiten, die Infektionen nachzuweisen, in aller Munde. Ähnliche Testprinzipien kommen auch bei der HIV-Diagnostik zum Tragen, um virale Antigene oder das RNA-Erbgut nachzuweisen. Retroviren besitzen – wie allgemein bekannt ist – ein besonderes Enzym, welches für diese Virus-Klassen namensgebend war, die Reverse Transkriptase (RT). Dieses Enzym schreibt die genomische vi-



**Abb.:** Das Betaretrovirus SMRV wurde 1977 aus verschiedenen Biopsien des gewöhnlichen Totenkopffäffchens (*Saimiri sciureus*) isoliert. Die kleine Primatenart aus der Gruppe der sog. Neuweltaffen ist in den Wäldern des nördlichen Südamerika beheimatet. (Quelle: Stefano Fiorentino, istockphoto)

rale RNA in eine komplementäre DNA um, sodass sie nachfolgend in das Wirtsgenom integriert werden kann. Die Aktivität dieses essenziellen Enzyms kann im Labor mit einer speziellen PCR-Methode, dem sogenannten SG-PERT-Assay [5], nachgewiesen werden. Das Besondere an dieser Methode ist, dass sie die Enzymaktivität unabhängig von einer bestimmten HIV-RNA-Sequenz detektiert. Und das war der Schlüssel zur Zufallsentdeckung von SMRV bei uns: Mit großem Erstaunen konnten wir eine starke RT-Aktivität im Überstand von BLaER1-Zellen nachweisen. Nach Recherche und Sequenzierung konnten wir SMRV identifizieren als Quelle der RT.

Das Betaretrovirus SMRV wurde erstmals im Jahr 1977 beschrieben, nachdem es aus verschiedenen Geweben von Totenkopffäffchen (*Saimiri sciureus*, **Abbildung**) isoliert wurde. SMRV hat einen relativ breiten Wirtstropismus und ist dazu in der Lage, verschiedene Wirbeltier-Zelllinien zu infizieren. Auch wurden einige Studien zur strukturellen Organisation des Erbguts durchgeführt [6, 7]. Eine zoonotische Übertragung auf den Menschen oder gar eine klinisch manifeste Infektion konnte glücklicherweise bisher nicht nachgewiesen werden. Eine tiefere Charakterisierung dieses Retrovirus stand bisher aber noch aus.

## Grundlegende Charakterisierung von SMRV im HIV-Labor

Auf Grund unserer Expertise in der HIV-Forschung und in unserer Funktion als Nationales Referenzzentrum für Retroviren haben wir nun eine grundlegende Charakterisierung von SMRV begonnen. Wir konnten aufzeigen, dass BLaER1-Zellen infektiöse SMRV-Partikel abgeben, welche eine produktive, nicht-zytotoxische Infektion in einer Vielzahl humaner Zelllinien hämatopoetischen und epithelialen Ursprungs etablieren können. Dahingegen konnte keine Infektion von primären humanen CD4-T-Zellen und Makrophagen nachgewiesen werden. Trotz seines breiten Zelltropismus konnten wir keine weiteren unbeabsichtigten Kontaminationen anderer Zelllinien mit SMRV beobachten. Des Weiteren konnten wir nachweisen, dass alle gängigen Inaktivierungsmethoden für Retroviren auch SMRV-Partikel zerstören. Interessanterweise können bestimmte nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTIs) und Integrase-Inhibitoren (INIs), die fester Bestandteil der HIV-Therapie sind, auch die SMRV-Infektion unterbinden.

Noch genauere Untersuchungen der

BLaER1-Wirtszellgenome ergab multiple integrierte Kopien von SMRV als provirales Genom in der Erbinformation dieser Zellen. Beachtenswert ist zudem die Tatsache, dass – obwohl BLaER1-Zellen eine produktive SMRV-Ausscheidung aufweisen – keine Abwehrmechanismen der angeborenen Immunität in diesen Zellen aktiv zu sein scheinen. Dies weist möglicherweise auf einen unbekanntes *Stealth*(Versteck)-Mechanismus dieses Retrovirus hin. Somit ist das »BLaER1-SMRV-Projekt« ein gutes Beispiel dafür, wie sich aus dem ungebeten Laborgast SMRV ein interessantes Forschungsprojekt entwickelt hat!

3 Zhang L, Wang CC. Inflammatory response of macrophages in infection. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014 Apr; 13(2): 138-52.  
 ▶▶ [https://doi.org/10.1016/s1499-3872\(14\)60024-2](https://doi.org/10.1016/s1499-3872(14)60024-2)  
 PMID: 24686541.

4 Rapino F, Robles EF, Richter-Larrea JA, Kallin EM, Martinez-Climent JA, Graf T. C/EBP $\alpha$  Induces Highly Efficient Macrophage Transdifferentiation of B Lymphoma and Leukemia Cell Lines and Impairs Their Tumorigenicity. *Cell Rep.* 2017 May 9; 19(6): 1281.  
 ▶▶ <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.04.072>  
 Erratum for: *Cell Rep.* 2013 Apr 25; 3(4): 1153-63.  
 ▶▶ <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2013.03.003>  
 PMID: 28494875.

5 Vermeire J, Naessens E, Vanderstraeten H, Landi A, Iannucci V, Van Nuffel A, Taghon T, Pizzato M, Verhasselt B. Quantification of reverse transcriptase activity by real-time PCR as a fast

and accurate method for titration of HIV, lentiviral and retroviral vectors. *PLoS One.* 2012; 7(12): e50859.  
 ▶▶ <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050859>  
 Epub 2012 Dec 5.  
 PMID: 23227216; PMCID: PMC3515444.

6 Heberling RL, Barker ST, Kalter SS, Smith GC, Helmke RJ. Oncornavirus: isolation from a squirrel monkey (*Saimiri sciureus*) lung culture. *Science.* 1977 Jan 21; 195(4275): 289-92.  
 ▶▶ <https://doi.org/10.1126/science.63993>  
 PMID: 63993.

7 Colcher D, Heberling RL, Kalter SS, Schlom J. Squirrel monkey retrovirus: an endogenous virus of a new world primate. *J Virol.* 1977 Aug 23(2): 294-301.  
 ▶▶ <https://doi.org/10.1128/JVI.23.2.294-301.1977>  
 PMID: 69724; PMCID: PMC515831.

## Quellen

- 1 Bekanntmachung der Zentralen Kommission für die Biologische Sicherheit im Jahr 2007, Zentrale Kommission für biologische Sicherheit, April 2007.
- 2 Aktueller Sachstand zur Überprüfung der Zellkulturbestände auf SMRV-Kontaminationen, Bericht der Geschäftsstelle der ZKBS zu SMRV, Zentrale Kommission für biologische Sicherheit, Mai 2008.

Dr. rer. nat. Marcel Stern

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

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

[stern@mvp.uni-muenchen.de](mailto:stern@mvp.uni-muenchen.de)



## FÜR SIE GELESEN

# Der HIV-Replikationszyklus 2.0

Es ist lange bekannt, wie HIV durch die Interaktion zwischen den HIV-Glykoprotein-Trimeren (gp120/gp41) und den Wirtszellrezeptoren CD4 und CCR5 bzw. CXCR4 Kontakt mit seinen Zielzellen aufnimmt und es als Folge zur Fusion der viralen Lipidmembran mit der Zielzelle führt.

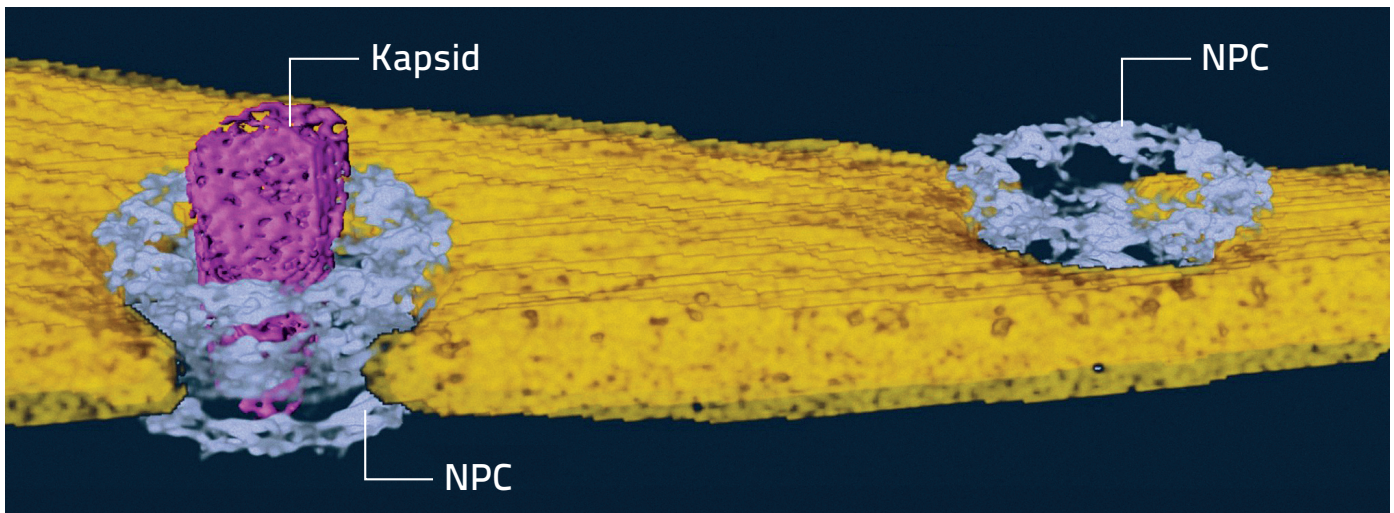
Für den nächsten Schritt wurde jahrzehntelang gelehrt, dass daraufhin die innere Kapsidhülle zerfällt, welches als *uncoating* bezeichnet wird, und die reverse Transkription der HIV-RNA in cDNA und Umwandlung des Reverse-Transkriptionskomplexes (RTC) in einen Präintegrationskomplex (PIC) im Zytoplasma stattfindet. Unterdessen wandert das RTC/PIC entlang des Zytoskeletts in die Nähe des Zellkerns und gelangt durch Interaktion mit Kernporen in den Zellkern, wo die Integration der proviralen DNA stattfindet. Allerdings waren die zeitliche Abfolge und der genaue Ort der Prozesse bisher unklar und immer wieder

Grundlage für Diskussionen. Noch vor zehn Jahren waren sich HIV-Forscher uneinig, ob der Prozess wie oben beschrieben stattfindet, oder ob – wie in einem zweiten Modell beschrieben – die Kapsidhülle für einen bestimmten Zeitraum noch intakt bleibt und *uncoating* erst sukzessive danach stattfindet [1]. Ein drittes Modell favorisierte, dass die Kapsidhülle bis zur Kernpore intakt ist und *uncoating* erst vor Eintritt in den Zellkern erfolgt [1]. Die unterschiedlichen Hypothesen bezüglich Viruseintritt und Integration waren einerseits bedingt durch Mikroskopie-basierte Analysen, bei denen HIV-Kapsidproteine indirekt detektiert

wurden [2, 3], beziehungsweise durch den Umstand, dass nur ein aus ca. 50 PICs zur produktiven Infektion führt [2].

### *uncoating* im Zellkern

Mit Hilfe neuester Technologien hat sich der Wissensstand bezüglich der frühen Phase der HIV-Replikation vor kurzem grundlegend verändert. Anstoß hierfür waren unter anderem Mikroskopie-basierte Analysen einzelner HIV-Partikel, die HIV-Kapsid im Nukleus detektieren konnten [4, 5]. Burdick und Kollegen haben diese Mikroskopie-basierten Analysen weiterentwickelt und eine



**Abbildung:** Ein intaktes HIV-Kapsid (magenta) durchdringt die Kernpore (NPC, grau), um im Zellkern zu zerfallen und so die weiteren Schritte in der HIV-Replikation zu ermöglichen. (Quelle: Beitrag in »Cell« vom 18. Februar 2021, Verlag Elsevier; siehe [11])

direkte Nachverfolgung (*tracking*) von HIV-Kapsiden mittels Lebendzell-Mikroskopie ermöglicht [6]. Damit konnten sie zeigen, dass (fast) vollständige Kapside in der Lage sind, in den Zellkern zu gelangen und dass *uncoating* in der Nähe der Integrationsstellen stattfindet [6]. Dharan und Kollegen konnten diese Analysen durch induzierbare Blockierung der Kernpore erweitern [7]. Hierbei konnten sie die Kinetik des nukleären Imports von HIV messen und zusätzlich aufzeigen, dass der nukleäre Import vor dem Abschluss der reversen Transkription und dem *uncoating* erfolgt [7]. Eine ähnliche Schlussfolgerung haben auch Forscher um Felipe Diaz-Griffero gezogen [8], die durch eine Kombination aus bildgebenden und biochemischen Fraktionierungsverfahren die reverse Transkription zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf einer HIV-Infektion gemessen haben [8]. Während des Eintritts in den Nukleus werden dabei Komplexe, bestehend aus viraler RNA und cDNA, in sogenannten *speckles* gebildet [8–10], welche auch in primären Makrophagen nachgewiesen werden konnten [10].

Bahnbrechende Analysen wurden jedoch kürzlich von Forschern aus Heidelberg und Frankfurt publiziert. Zila und Kollegen konnten in T-Zellen durch 3D-korrelative Lichtelektronenmikroskopie (CLEM)/cryo-Elektronentomographie die nukleäre Translokation von HIV-Kapsiden visuell darstellen [11]. Die Kapside behalten beim nukleären Import immer noch ihre *cone-shaped*-Struktur. Diese Analysen konnten zusätzlich zeigen, dass während des *uncoatings* das Kapsid aufbricht und nicht in einzelne Bestandteile abgebaut wird (**Abbildung**).

Zusammenfassend haben alle neueren Untersuchungen das mechanistische

Verständnis der HIV-Replikation zwischen Viruseintritt und Integration maßgeblich geändert und jahrzehntelange Dogmen revolutioniert.

### Quellen

- 1 Arhel N. 2010. Revisiting HIV-1 uncoating. *Retrovirology* 7: 96. <https://doi.org/10.1186/1742-4690-7-96>
- 2 Stultz RD, Cenker JJ, McDonald D. 2017. Imaging HIV-1 Genomic DNA from Entry through Productive Infection. *J Virol* 91: e00034–17. <https://doi.org/10.1128/JVI.00034-17>
- 3 Peng K, Muranyi W, Glass B, Laketa V, Yant SR, Tsai L, Cihlar T, Müller B, Kräusslich HG. 2014. Quantitative microscopy of functional HIV post-entry complexes reveals association of replication with the viral capsid. *Elife* 3: e04114. <https://doi.org/10.7554/eLife.04114>
- 4 Bejarano DA, Peng K, Laketa V, Börner K, Jost KL, Lucic B, Glass B, Lusic M, Müller B, Kräusslich HG. 2019. HIV-1 nuclear import in macrophages is regulated by CPSF6-capsid interactions at the nuclear pore complex. *Elife* 8: e41800. <https://doi.org/10.7554/eLife.41800>
- 5 Hulme AE, Kelley Z, Foley D, Hope TJ. 2015. Complementary Assays Reveal a Low Level of CA Associated with Viral Complexes in the Nuclei of HIV-1-Infected Cells. *J Virol* 89: 5350–61. <https://doi.org/10.1128/JVI.00476-15>
- 6 Burdick RC, Li C, Munshi M, Rawson JMO, Nagashima K, Hu WS, Pathak VK. 2020. HIV-1 uncoats in the nucleus near sites of integration. *Proc Natl Acad Sci U S A* 117: 5486–5493. <https://doi.org/10.1073/pnas.1920631117>
- 7 Dharan A, Bachmann N, Talley S, Zwickelmaier V, Campbell EM. 2020. Nuclear pore blockade reveals that HIV-1 completes reverse transcription and uncoating in the nucleus. *Nat Microbiol* 5: 1088–1095. <https://doi.org/10.1038/s41564-020-0735-8>
- 8 Selyutina A, Persaud M, Lee K, KewalRamani V, Diaz-Griffero F. 2020. Nuclear Import of the HIV-1 Core Precedes Reverse Transcription and Uncoating. *Cell Rep* 32: 108201. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108201>
- 9 Francis AC, Marin M, Singh PK, Achuthan V, Prellberg MJ, Palermino-Rowland K, Lan S, Tedbury PR, Sarafianos SG, Engelman AN, Melikyan GB. 2020. HIV-1 replication complexes accumulate in nuclear speckles and integrate into speckle-associated genomic domains. *Nat Commun* 11: 3505. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17256-8>
- 10 Rensen E, Mueller F, Scoca V, Parmar JJ, Souque P, Zimmer C, Di Nunzio F. 2021. Clustering and reverse transcription of HIV-1 genomes in nuclear niches of macrophages. *Embo j* 40: e105247. <https://doi.org/10.15252/embj.2020105247>
- 11 Zila V, Margiotta E, Turoňová B, Müller TG, Zimmerli CE, Mattei S, Allegretti M, Börner K, Rada J, Müller B, Lusic M, Kräusslich HG, Beck M. 2021. Cone-shaped HIV-1 capsids are transported through intact nuclear pores. *Cell* 184: 1032–1046. e18. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.025>

PD Dr. rer. nat. habil. med.  
Hanna-Mari Baldauf  
Virologie, NRZ für Retroviren  
am Max von Pettenkofer-Institut  
der LMU München  
Feodor-Lynen-Straße 23 · 81377 München  
[baldauf@mvp.lmu.de](mailto:baldauf@mvp.lmu.de)



# Fallbericht: HIV-Erstdiagnose bei Burkitt-Lymphom

Hintergrund: In Deutschland kommt das Burkitt-Lymphom nicht endemisch vor und wird in der Mehrzahl der Fälle im Rahmen einer HIV-Infektion diagnostiziert. Unter den an einem Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) erkrankten Erwachsenen macht es lediglich etwa 1 bis 2 % aus. Häufig finden sich bei Diagnosestellung vergleichsweise hohe CD4-Zellzahlen, selten dagegen opportunistische Infektionen. Das Malignom ist oft mit einer EBV-Reaktivierung vergesellschaftet. Obwohl es sich um ein hochaggressives Non-Hodgkin-Lymphom handelt, zeigt sich unter adäquater Therapie meist eine gute Therapieansprache. Klinische Remission nach Therapie wird in bis zu 80 % der Fälle beobachtet, allerdings versterben bis zu 11 % der Patienten in der Induktion.

## Fallbericht

Ein 31-jähriger, männlicher Patient stellte sich auf Einweisung des zuvor behandelnden Urologen in unserer Notaufnahme vor. Einweisungsgrund war eine seit zwei Wochen bestehende, progrediente Symptomatik mit Doppelbildern sowie Taubheitsgefühl und Kribbelparästhesien an der rechten Wange und Mundhälfte bei Abgeschlagenheit mit zunehmend ausgeprägter Fatigue.

Der Patient klagte bei Beschwerdebeginn über starke Kopfschmerzen mit Besserung unter nichtsteroidalem Antirheumatikum. Bei Vorstellung bestand keine Nausea, keine Emesis, keine Diarrhoe. Die Körpertemperatur war nicht erhöht, die Vitalwerte stabil. Neben Nachtschweiß entwickelte der Patient vermehrt abends Schüttelfrost und Schweißausbrüche. In den letzten vier Wochen verlor er 2 kg an Gewicht. Appetitlosigkeit bestand seit zwei bis drei Monaten, Stuhl- oder Urinunregelmäßigkeiten hatte er hingegen nicht bemerkt. Der Patient ist Raucher (ca. 13 py), Alkohol trinkt er selten, Allergien sind nicht bekannt. Der Patient ist Künstler und ohne relevante Reise- oder Familienanamnese.

Durch die vorbehandelnden Urologen war bei linksseitiger Hodenschwellung eine unilaterale Orchiektomie links durchgeführt worden. In der bei Einweisung bereits vorliegenden Histopathologie bestand der Verdacht auf ein aggressives Non-Hodgkin-Lymphom (NHL) mit diffuser Hodeninfiltration und periorchialer Ausdehnung, immunhistochemische Untersuchungen standen noch aus.

Ebenfalls bereits erfolgt war ein kranielles MRT (Abb. 1/2). Der Befund war vereinbar mit einer Meningeosis, der rechte Sinus cavernosus und die angrenzenden Siebbeinzellen waren durch eine tumorverdächtige Raumforderung infiltriert und es bestand der Verdacht auf eine Sinusvenenthrombose, welche im kranialen CT und einer späteren CT-Angiographie nicht zur

Darstellung kam. Ein erster Liquorbefund zeigte keine malignen Zellen, das Multiplex-PCR-Meningitispanel (E. coli, H. influenzae, L. monocytogenes, N. meningitidis, Str. agalactiae, Str. pneumoniae, CMV, Enterovirus, HSV-1, HSV-2, HHV-6, Parechovirus, VZV, C. neoformans/gattii) blieb negativ.

Bei Hirnnervenausfällen mit Diplopie, Taubheit der rechten Gesichtshälfte und Zunge sowie Schluckstörung wurde die Vorphasetherapie mit Dexamethason eingeleitet. Eine zweite Liquorprobe bei unter Dexamethason progredienter neurologischer Symptomatik mit Hyperreflexie und unerschöpflichen Kloni im rechten Bein zeigte nun eine klonale B-Zell-Population am Rande der Nachweisgrenze. Eine Siccapunktion des Beckenkamms zeigte im Trepanat 90 % Infiltration durch ein aggressives

B-Zell-NHL mit einem Ki-67 von nahezu 100%. Im peripheren Blut waren 5 % blastäre Zellen nachweisbar.

## Eine infektiologische Tumorgenese?

Im Serum war der HIV-Suchtest (Anti-HIV-1/-2 und p24-Antigen) reaktiv, der Immunoblot für Anti-HIV-1 positiv mit Nachweis von 220.000 RNA-Kopien/ml in der PCR. Das Ergebnis wurde mit einer zweiten Probe bestätigt. Es bestanden keine Resistenzen gegen nucleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, non-nucleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, Proteaseinhibitoren oder Integraseinhibitoren.

Im transthorakalen Echo zeigte sich eine Pumpfunktionseinschränkung mit septal betonter Hypokinesie und Relaxa-

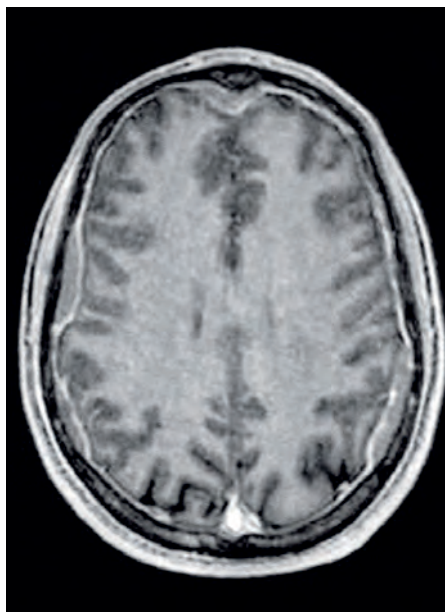


Abb. 1: cMRT meningeosis: Diffuse Leptomeningeale Tumorinfiltration im Sinne einer Meningeosis.

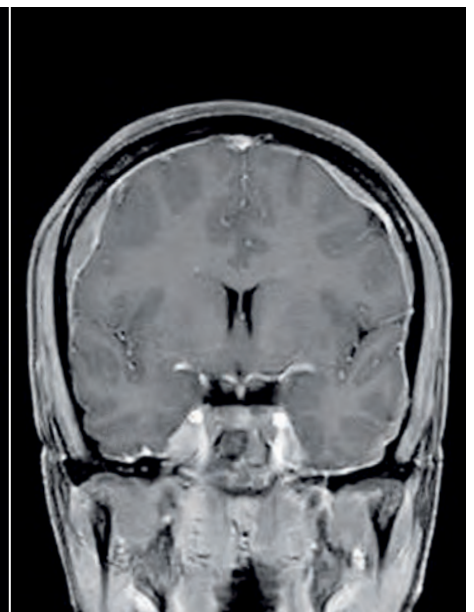


Abb. 2: cMRT Sinus ethmoidalis: Ausdehnung des Lymphoms rechts um den Sinus cavernosus.

(beide Bildrechte: PD Dr. med. W.G. Kunz)

tionsstörung. Im späteren Kardio-MRT fand sich eine tumorbedingte Verdickung des atrialen Septums und der atrialen Wand sowie eine beginnende dilatative Kardiomyopathie mit eingeschränkter Pumpfunktion ohne Hinweis auf Myokarditis.

### Erstdiagnose Burkitt-Lymphom

In der Zusammenschau der Befunde stellen wir die Diagnose einer HIV-1-Infektion im Stadium C (CDC 2014) bei Burkitt-Lymphom als AIDS-definierender Erkrankung trotz numerisch suffizientem Immunstatus. Das Lymphom befand sich bei Diagnosestellung laut Ann-Arbor-Klassifikation im Stadium IV B. Es bestand Lymphadenopathie infra- und supradiaphragmal sowie extranodaler Befall von ZNS, Leber, linkem Hoden, Herz und Knochen. EBV war im Lymphomgewebe diffus nachweisbar.

Es wurde notfallmäßig eine NHL-Therapie nach dem GMALL B-ALL/NHL-2002-Protokoll [1] mit Block A1 (Rituximab, Dexamethason, Vincristin, Methotrexat, Ifosfamid, Cytarabin, Etoposid) und intrathekaler Tripletherapie (Cytarabin, Dexamethason und Methotrexat) eingeleitet [2]. Zudem erfolgte die Einleitung einer antiretroviralen Therapie mit Bictegravir, Emtricitabin und Tenofovir-Alafenamidfumarat. Innerhalb von drei Wochen fiel die HIV-Last auf 260 RNA-Kopien/ml im Blutplasma. Die Chemotherapie wurde gut vertragen und es stellte sich ein rascher Therapieerfolg insbesondere hinsichtlich der neurologischen und kardiologischen Beschwerden ein.

In der Lymphozyten-Subpopulation vor Beginn der zytotoxischen Therapie lag die Lymphozytenzahl im Referenzbereich, die T-Zellen leicht erhöht mit CD4-positiven T-Helferzellen im Referenzbereich mit verstärkter Aktivierung anhand von CD38, CD4/CD8-Ratio und B-Zellen im Referenzbereich. Die Lymphozyten-Subpopulationen blieben in der Verlaufskontrolle annähernd im Normbereich.

Nebenbefundlich fand sich eine positive Syphilis-Serologie. Auf eine Liquorbestimmung zum Ausschluss einer Neurosyphilis wurde bei Thrombopenie und komplett regredienter neurologischer Symptomatik verzichtet.

In der Sexualanamnese ergab sich kein klarer Risikokontakt. Der Patient gab an, seit seiner Jugend nur mit Männern intime Kontakte gehabt zu haben, hierbei aber stets Schutzmaßnahmen ergriffen zu haben. Eine Partnerschaft lag aktuell nicht vor sowie laut Patient nur geringe Promiskuität.

Es bestand kein Hinweis auf eine frische, chronische oder abgelaufene Hepatitis-B-Infektion, keine Immunität gegen Hepatitis B, bei Immunität gegen Hepatitis A. Serologisch zeigte sich kein Anhaltspunkt für eine HCV-Infektion. CMV- und HSV-DNA waren im Liquor und peripheren Blut negativ. EBV-DNA war im peripheren Blut geringgradig nachweisbar mit 160 Geq/20.000 Zellen. Es bestand Durchseuchungs- bzw. Impftiter für EBV, CMV, Mumps-Masern-Röteln und VZV. Ein Quantiferon-Test für Tuberkulose und eine Toxoplasmen-Serologie waren negativ. Ein HLA-B57-Merkmal lag nicht vor.

### Fazit

Es kommen in der Aufarbeitung dieses Falles infektiologische wie hämato-onkologische Aspekte zusammen. Zusätzlich handelt es sich um eine in Westeuropa bei Erwachsenen seltene Lymphomentität. Auch wenn bei Diagnosestellung die Erkrankung weit fortgeschritten und eine Therapieeinleitung unmittelbar erforderlich war, so ist die Prognose bei Therapieansprache insgesamt gut. Entscheidend hierfür war im konkreten Fall eine reibungslose interdisziplinäre Zusammenarbeit zur Erstellung des komplexen und breit gelagerten Therapiekonzeptes.

### Quellen

1 Deutsches Leukämie-Studienregister, Studie: ALL GMALL B-ALL/NHL 2002. Available from:

► <https://www.kompetenznetz-leukaemie.de/trial/detail.html?id=12>

2 Pohlen M, Gerth HU, Liersch R, Koschmieder S, Mesters RM, Kessler T, et al. Efficacy and toxicity of a rituximab and methotrexate based regimen (GMALL B-ALL/NHL 2002 protocol) in Burkitt's and primary mediastinal large B-cell lymphoma. American journal of hematology. 2011; 86(12): E61-E4.

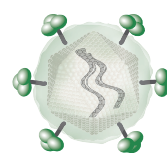
► <https://doi.org/10.1002/ajh.22165>

Ignaz Briegel, Assistenzarzt

Medizinische Klinik 5  
LMU-Klinikum München

Marchioninistraße 15 · 81377 München

[ignaz.briegel@med.uni-muenchen.de](mailto:ignaz.briegel@med.uni-muenchen.de)



**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:

Prof. Dr. med. Josef Eberle

#### Koordinatoren Öffentlichkeitsarbeit:

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

#### Koordinator Retroviren Bulletin:

Dr. rer. nat. Natascha Grzimek-Koschewa

#### Kontakt:

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

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

E-Mail: [nrzretroviren@mvp.lmu.de](mailto:nrzretroviren@mvp.lmu.de)

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

#### Grafische Gestaltung:

[www.grafikstudio-hoffmann.de](http://www.grafikstudio-hoffmann.de)

Druck: [www.stoba-druck.de](http://www.stoba-druck.de)

### THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE\*

- HIV-Nachwuchs-Forschungsgruppen stellen sich vor
- Interessante klinische Fälle

\* 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



Cepheid  
GmbH



EUROIMMUN  
Medizinische Labor-  
diagnostika AG



DiaSorin Deutschland GmbH