Nationales Referenz-
zentrum für Retroviren
München

Retroviren
BULLETIN 2_2026

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

INHALT

DIAGNOSTIK UND THERAPIE

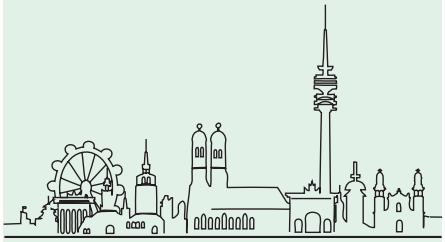
- Die HIV-Epidemie im Wandel – Einblicke aus der molekularen HIV-Surveillance in Deutschland
  Dr. rer. nat. Kirsten Hanke, Dr. rer. medic. Karolin Meixenberger, Dr. rer. nat. Uwe Koppe **S. 2**
- Optionen für Long-Acting-PrEP in Deutschland?
  Prof. Dr. med. Christoph D. Spinner, Dr. med. sci. Florian Voit **S. 5**

IN EIGENER SACHE

- Wissenschaftliches Symposium zum Gedenken an Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler
  am 9. April 2027 im Max von Pettenkofer-Institut der LMU München **S. 9**

FÜR SIE GELESEN

- Authentische Reservoir-Klone als Schlüssel zum Verständnis der HIV-1-Persistenz
  Dr. rer. nat. Xiaoling Liang **S. 10**



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

LMU LUDWIG-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT MÜNCHEN

EDITORIAL

Liebe Leserinnen und Leser,

ich freue mich sehr, Ihnen die zweite Ausgabe des »Retroviren Bulletins« 2026 aus dem Max von Pettenkofer-Institut der LMU München präsentieren zu dürfen. Sie spannt den Bogen von aktuellen Daten zur HIV-Epidemie in Deutschland über neue Optionen der HIV-Prävention bis hin zu grundlegenden Fragen viraler Persistenz und möglichen Heilungsstrategien. Außerdem verweist das Bulletin auf ein wissenschaftliches Symposium zum Gedenken an **Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler**, der bis zu seinem frühen Tod den Lehrstuhl für Virologie an unserem Institut innehatte.

Dr. Kirsten Hanke, **Dr. Karolin Meixenberger** und **Dr. Uwe Koppe** beleuchten die Bedeutung der integrierten genomischen HIV-Surveillance am Robert Koch-Institut. Die Auswertung molekularer Daten von über 11.000 HIV-Neudiagnosen zeigt eine zunehmende genetische Diversität sowie einen leichten Anstieg übertragener Resistenzen, insbesondere gegenüber NNRTI. Der Artikel verdeutlicht, welchen Gewinn die Verknüpfung molekularer und epidemiologischer Daten hinsichtlich Prävention, Diagnostik und Versorgung bieten kann.

Die Perspektiven langwirksamer Präventionsstrategien mit Cabotegravir und Lenacapavir diskutieren **Prof. Christoph Spinner** und **Dr. Florian Voit**. Die orale Präexpositionsprophylaxe (PrEP) mit Tenofovir-Disoproxil und Emtricitabin (TDF/FTC) bleibt zwar etablierter Standard, ihre Effektivität ist jedoch wesentlich an eine zuverlässige Einnahme gebunden. Langwirksame PrEP kann besonders für Menschen mit eingeschränkter oraler Adhärenz oder relevanten TDF/FTC-Kontraindikationen zusätzlichen Nutzen bieten. Zugleich werden die derzeitigen Herausforderungen bei Marktverfügbarkeit, Kostenerstattung und praktischer Umsetzung im deutschen Versorgungssystem aufgezeigt.

Dr. Xiaoling Liang fasst Erkenntnisse einer neuen Plattform zusammen, die langlebige, replikationskompetente HIV-Reservoir-Klone aus ART(Antiretrovirale Therapie)-supprimierten Menschen mit HIV analysiert. Die Ergebnisse zeigen, dass einzelne Reservoir-Klone trotz transienter Virusantigenexpression einer Eliminierung durch HIV-spezifische zytotoxische T-Zellen entgehen können. Die Studie liefert wichtige Hinweise auf zellintrinsische Resistenzmechanismen und neue Ansatzpunkte für Strategien zur gezielten Reduktion des HIV-Reservoirs.

Unser Team wünscht Ihnen anregende und informative Lektüre.
Mit den besten Grüßen,
PD Dr. med. Maximilian Muenchhoff

Die HIV-Epidemie im Wandel – Einblicke aus der molekularen HIV-Surveillance in Deutschland

Seit mehr als vier Jahrzehnten stellt HIV weltweit eine bedeutende Herausforderung für die öffentliche Gesundheit dar. Trotz enormer Fortschritte in Prävention, Diagnostik und Therapie bleibt die HIV-Epidemie dynamisch und verändert sich kontinuierlich. Dazu tragen unter anderem die hohe genetische Vielfalt des Virus und unterschiedliche Ausbreitungsdynamiken bei. Um diese Entwicklungen besser zu verstehen, ergänzt die molekulare HIV-Surveillance die klassische epidemiologische HIV-Surveillance.

Die klassische epidemiologische HIV-Surveillance liefert wichtige Informationen und Zahlen zu Neudiagnosen, zu demografischen Merkmalen und wahrscheinlichen Übertragungswegen. Molekulare Daten eröffnen darüber hinaus einen noch detaillierteren Blick auf das Infektionsgeschehen und ermöglichen es, Veränderungen der Virusvarianten, Resistenzmuster und Übertragungsdynamiken zu untersuchen.



Abb. 1: Molekulare HIV-Epidemiologie am RKI – Ziele der IGS-HIV und HIV-1 Serokonverterstudie.

Molekulare HIV-Surveillance am Robert Koch-Institut

Am Robert Koch-Institut (RKI) werden molekulare und epidemiologische Daten seit 2013 im Rahmen der molekularen bzw. integrierten genomischen Surveillance von HIV-Neudiagnosen (IGS-HIV) verknüpft. Die IGS-HIV basiert auf Proben von Menschen mit einer in Deutschland neu diagnostizierten HIV-Infektion. Diagnostiklabore stellen dafür Restmaterial aus Serum- oder Plasmaproben zur Verfügung. Am RKI werden aus dem Probenmaterial Virussequenzen generiert, welche anschließend pseudonymisiert mit den epidemiologischen Informationen zusammengeführt werden. Dieser Ansatz wird kontinuierlich methodisch und inhaltlich weiterentwickelt und an neue Fragestellungen der molekularen HIV-Surveillance angepasst [1].

Ergänzt wird die molekulare HIV-Surveillance durch die seit 1997 durchgeführte HIV-1 Serokonverterstudie. In dieser multizentrischen, prospektiven Langzeitbeobachtungsstudie werden unter anderem virale Einflussfaktoren auf den Verlauf der HIV-Infektion, antiretrovirale Therapie und Resistenzentwicklung sowie Koinfektionen untersucht [2-4].

Anhand der gewonnenen viralen Genomsequenzen lassen sich HIV-Varianten wie Subtypen und rekombinante Formen sowie Resistenzmutationen bestimmen [5]. Mithilfe phylodynamischer und phylogeographischer Analysen der Virussequenzen können Ausbreitungsdynamiken sowie Transmissionsnetzwerke und Ausbrüche erkannt werden [6, 7]. Auch die Infektionsdauer kann anhand der Diversität der Viruspopulation innerhalb einer Person abgeschätzt werden (**Abb. 1**, Ziele 1 bis 5) [8]. Zusammen liefern sie wichtige Informationen, um Veränderungen des HIV-Infektionsgeschehens frühzeitig und differenziert zu erkennen und Prävention, Diagnostik und Therapie evidenzbasiert weiterzuentwickeln. Damit tragen sie auch dazu bei,

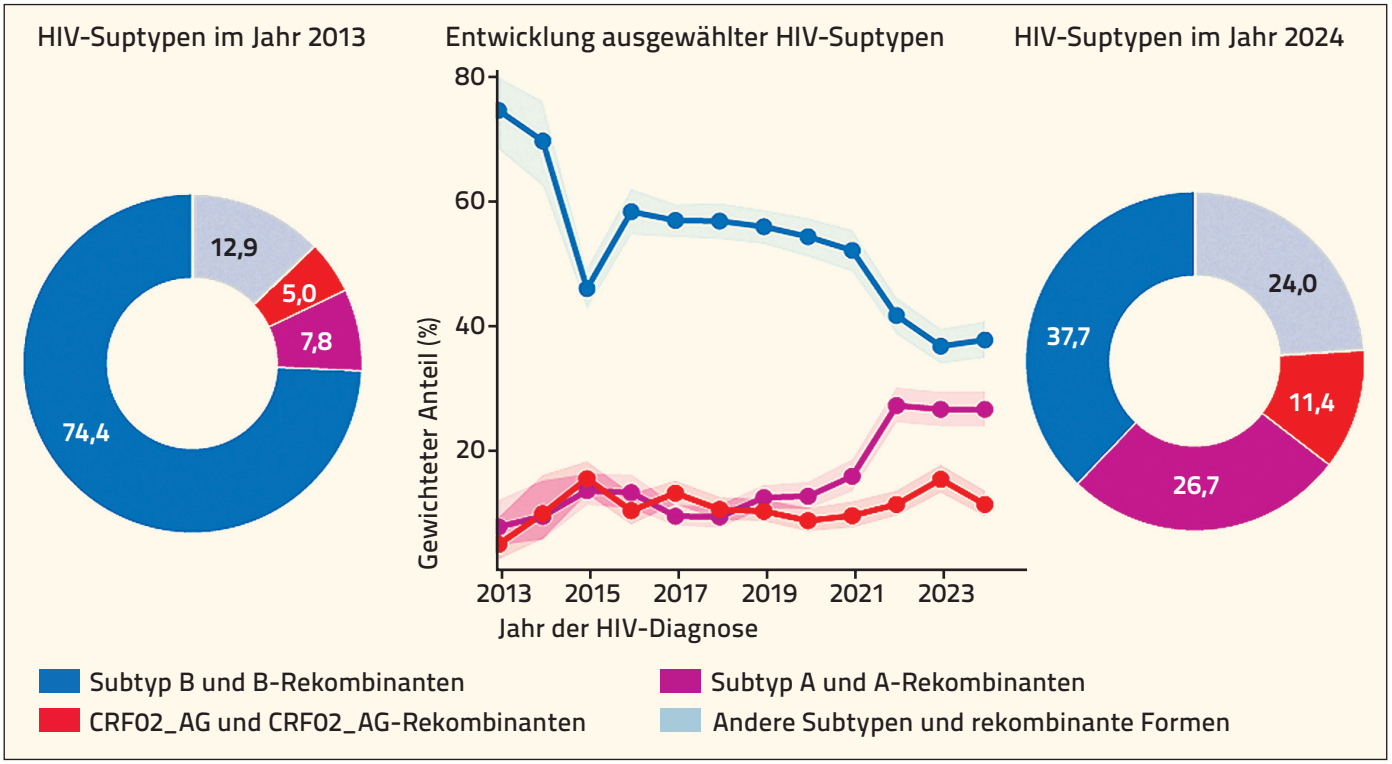


Abb. 2: Entwicklung ausgewählter HIV-Subtypen unter HIV-Neudiagnosen im Zeitraum 2013 bis 2024. Dargestellt sind gewichtete Anteile (%). Zusätzlich zeigt das Liniendiagramm gewichtete Anteile (%) mit 95 %-Konfidenzintervallen.

die Versorgung von Menschen mit HIV in Deutschland zu verbessern.

Mehr als 11.000 HIV-Neudiagnosen molekular untersucht

Für die aktuelle Analyse im Rahmen der IGS-HIV wurden Daten von 11.239 Personen mit Informationen zum HIV-Subtyp sowie von 11.280 Personen mit Informationen zur HIV-Primärresistenz – also einer übertragenen Resistenz – ausgewertet. Damit lagen für rund 30 % der zwischen 2013 und 2024 in Deutschland gemeldeten 37.653 HIV-Neudiagnosen molekulare Daten vor.

Die Probenabdeckung variierte über die Jahre und zwischen Transmissionsgruppen. Um diese Unterschiede zu berücksichtigen, wurden die Analysen gewichtet, sodass die Ergebnisse die Verteilung der gemeldeten HIV-Neudiagnosen im Beobachtungszeitraum abbilden. Für ausgewählte Analysen wurden die Ergebnisse nach den häufigsten Transmissionsgruppen stratifiziert: MSM (Männer, die Sex mit Männern haben), PWID (Personen, die Drogen injizieren) und HET (heterosexuelle Übertragungen).

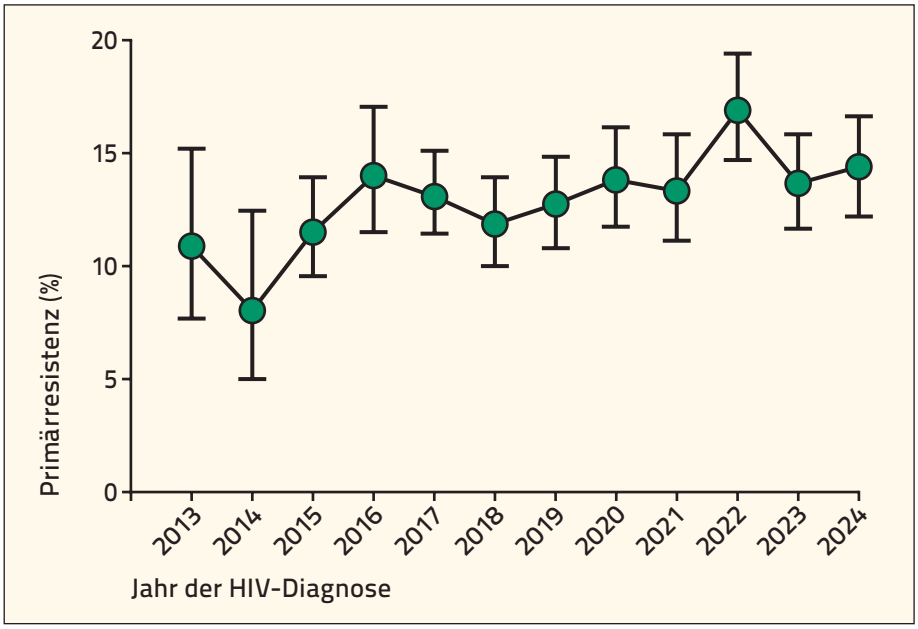


Abb. 3: Entwicklung der Primärresistenz gegen mindestens eine der Wirkstoffklassen Protease-Inhibitoren (PI), nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) unter HIV-Neudiagnosen im Zeitraum 2013 bis 2024. Die Daten sind als gewichtete Anteile (%) mit 95 %-Konfidenzintervallen dargestellt.

Die genetische Vielfalt von HIV nimmt zu

Im vergangenen Jahrzehnt hat sich die Verteilung der HIV-Subtypen in Deutschland deutlich verändert. So machten Subtyp B und B-Rekombinanten im Jahr 2013 noch 74,4 % der HIV-Neudiagnosen aus, während ihr Anteil im Jahr 2024 nur noch bei 37,7 % lag. Gleichzeitig nahm der Anteil von Subtyp A und A-Rekombinanten sowie von CRF02_AG und CRF02_AG-Rekombinanten zu. Insgesamt zeigt sich damit eine zunehmende genetische Vielfalt der in Deutschland diagnostizierten HIV-Infektionen (**Abb. 2**).

Unterschiede zwischen den Transmissionsgruppen

Auch zwischen den Transmissionsgruppen zeigten sich Unterschiede in der Verteilung und Entwicklung der HIV-Varianten. Subtyp B und B-Rekombinanten waren weiterhin besonders häufig unter MSM vertreten. Der Anteil von Subtyp A und A-Rekombinanten nahm dagegen in allen

betrachteten Transmissionsgruppen zu, besonders deutlich unter PWID und bei heterosexuellen Übertragungen. Zu dieser Entwicklung hat seit 2022 auch die verstärkte Migration aus der Ukraine beigetragen, dort ist HIV-1 A6 die vorherrschende Virusvariante [9].

Die beobachteten Veränderungen verdeutlichen die hohe Dynamik der HIV-Subtypverbreitung in Deutschland. Zusätzliche Analysen der molekularen und epidemiologischen Daten weisen darauf hin, dass neben internationaler Migration auch die Weiterübertragung von Virusvarianten innerhalb Deutschlands zu dieser Entwicklung beiträgt.

Primärresistenzen nehmen zu

Neben der zunehmenden Subtypvielfalt zeigt sich ein weiterer wichtiger Trend: Der Anteil von HIV-Neudiagnosen mit einer Primärresistenz gegen mindestens eine der Wirkstoffklassen Protease-Inhibitoren (PI), nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) und nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI) nahm von 10,9 % im Jahr 2013 auf 14,3 % im Jahr 2024 zu (**Abb. 3**, Seite 3).

Dieser Anstieg wurde vor allem durch NNRTI-Resistenzen verursacht, wohingegen für PI- und NRTI-Resistenzen keine ausgeprägten zeitlichen Dynamiken beobachtet wurden.

Konsequenzen für die Versorgung

Trotz des Anstiegs der Primärresistenz bleiben die in Deutschland empfohlenen Initialtherapien weitgehend wirksam. Von der zunehmenden Primärresistenz sind daher vor allem Wirkstoffe betroffen, die für spätere Therapieoptionen relevant sein können.

Die Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung der genotypischen Resistenztestung bei einer HIV-Neudiagnose. Sie hilft dabei, eine wirksame Initialtherapie auszuwählen und mögliche Therapieoptionen für spätere Behandlungssituationen zu ermitteln.

Fazit: Veränderungen früh erkennen

Die aktuellen Ergebnisse der IGS-HIV zeigen, dass sich die HIV-Epidemie in Deutschland kontinuierlich verändert.

Der Anteil von Subtyp B nimmt ab, während Subtyp A und verschiedene rekombinante Formen an Bedeutung gewinnen. Diese Entwicklung wird durch das Zusammenspiel von internationaler Migration und lokaler Weiterübertragung geprägt.

Gleichzeitig haben HIV-Primärresistenzen zugenommen, vor allem aufgrund von NNRTI-Resistenzen. Die in Deutschland für die Initialtherapie empfohlenen Wirkstoffe sind davon jedoch nur wenig betroffen.

Die Ergebnisse unterstreichen den Wert einer kontinuierlichen molekularen Surveillance. Durch die Verknüpfung von Sequenzdaten mit epidemiologischen Informationen können relevante Veränderungen frühzeitig erkannt und Prävention, Diagnostik und Therapie gezielt an die sich wandelnde HIV-Epidemie angepasst werden.

Quellen

1 Hanke K, Rykalina V, Koppe U, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Heuer D, Meixenberger K (2024). Developing a next level integrated genomic surveillance: Advances in the molecular epidemiology of HIV in Germany. Int J Med Microbiol 314: 151606.
https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2024.151606

2 Krings A, Schmidt D, Kollan C, Meixenberger K, Bannert N, Munstermann D, Tiemann C, Bremer V, Gunsenheimer-Bartmeyer B, German HIVSSG (2024). Increasing hepatitis B vaccination coverage and decreasing hepatitis B co-infection prevalence among people with HIV-1 in Germany, 1996-2019. Results from a cohort study primarily in men who have sex with men. Hiv Med 25:201–11.
https://doi.org/10.1111/hiv.13554

3 Krings A, Schmidt D, Meixenberger K, Bannert N, Munstermann D, Tiemann C, Kollan C, Gunsenheimer-Bartmeyer B (2022). Decreasing prevalence and stagnating incidence of Hepatitis C-co-infection among a cohort of HIV-1-positive patients, with a majority of men who have sex with men, in Germany, 1996-2019. J Viral Hepat 29: 465–73.
https://doi.org/10.1111/jvh.13670

4 Machnowska P, Meixenberger K, Schmidt D, Jessen H, Hillenbrand H, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hamouda O, Kucherer C, Bannert N, German HIVSSG (2019). Prevalence and persistence of transmitted drug resistance mutations in the German HIV-1 Seroconverter Study Cohort. PLoS One 14: e0209605.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0209605

5 Fiebig U, Altmann B, Hauser A, Koppe U, Hanke K, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Bremer V, Baumgarten A, Bannert N (2023). Transmitted drug resistance and subtype patterns of viruses from reported new HIV diagnoses in Germany, 2017-2020. BMC Infect Dis 23: 673.
https://doi.org/10.1186/s12879-023-08649-3

6 Hanke K, Fiedler S, Grumann C, Ratmann O, Hauser A, Klink P, Meixenberger K, Altmann B, Zimmermann R, Marcus U, Bremer V, Auwarter V, Bannert N (2020). A Recent Human Immunodeficiency Virus Outbreak Among People Who Inject Drugs in Munich, Germany, Is Associated With Consumption of Synthetic Cathinones. Open Forum Infect Dis 7: ofaa192.
https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa192

7 Pouran Yousef K, Meixenberger K, Smith MR, Somogyi S, Gromoller S, Schmidt D, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Hamouda O, Kucherer C, von Kleist M (2016). Inferring HIV-1 Transmission Dynamics in Germany From Recently Transmitted Viruses. J Acquir Immune Defic Syndr 73: 356–63.
https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001122

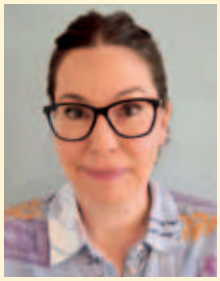
8 Golubchik T, Abeler-Dorner L, Hall M, Wymant C, Bonsall D, Macintyre-Cockett G, Thomson L, Baeten JM, Celum CL, Galiwango RM, Kosloff B, Limbada M, Mujugira A, Mugo NR, Gall A, Blanquart F, Bakker M, Bezemer D, Ong SH, Albert J, Bannert N, Fellay J, Gunsenheimer-Bartmeyer B, Gunthard HF, Kivela P, Kouyos RD, Meyer L, Porter K, van Sighem A, van der Valk M, Berkhout B, Kellam P, Cornelissen M, Reiss P, Ayles H, Burns DN, Fidler S, Grabowski MK, Hayes R, Herbeck JT, Kagaayi J, Kaleebu P, Lingappa JR, Ssemwanga D, Eshleman SH, Cohen MS, Ratmann O, Laeyendecker O, Fraser C, Hptn 071 Phylogenetics protocol team tBc, the Pc (2025). HIV-phyloTSI: subtype-independent estimation of time since HIV-1 infection for cross-sectional measures of population incidence using deep sequence data. BMC Bioinformatics 26: 212.
https://doi.org/10.1186/s12859-025-06189-y

9 Koppe U, Hanke K, Meixenberger K, Bremer V, Gunsenheimer-Bartmeyer B (2023). Einfluss des Krieges in der Ukraine auf gemeldete HIV-Neudiagnosen in Deutschland. Epid Bull 2023;47: 9–11.
https://doi.org/10.25646/11805

Fachgebiet 18 – sexuell übertragbare, bakterielle Erreger (STI) und HIV, HIV-Studienlabor:



Dr. rer. nat. Kirsten Hanke
hankek@rki.de



Dr. rer. medic. Karolin Meixenberger
meixenbergerk@rki.de



Fachgebiet 34 – HIV / AIDS und andere sexuell oder durch Blut übertragbare Infektionen:

Dr. rer. nat. Uwe Koppe
koppeu@rki.de

Robert Koch-Institut
Seestraße 10 · 13353 Berlin

Optionen für Long-Acting-PrEP in Deutschland?

Trotz erheblicher Fortschritte in Diagnostik, Therapie und Prävention bleibt HIV weltweit ein relevantes Public-Health-Problem. International kommt es weiterhin zu deutlich mehr als 1,3 Millionen HIV-Neuinfektionen pro Jahr [1]. Auch in Deutschland zeigen aktuelle Schätzungen keinen vollständigen Rückgang: Das Robert Koch-Institut schätzt die Zahl der HIV-Neuinfektionen für das Jahr 2024 auf 2.300 und damit auf etwa 200 mehr als 2023. Der beobachtete Anstieg betrifft nicht ausschließlich Männer, die Sex mit Männern haben, sondern auch Menschen mit injizierendem Drogengebrauch sowie heterosexuelle Übertragungswege. Darüber hinaus wird ein nach wie vor relevanter Anteil der HIV-Diagnosen erst spät gestellt – bei etwa jeder dritten Diagnose erst im Stadium AIDS [2].

Vor diesem Hintergrund bleibt neben der Intensivierung der HIV-Diagnostik, vor allem bei Vorhandensein von Indikatorerkrankungen, die HIV-Prävention eine zentrale Aufgabe der klinischen Versorgung und des öffentlichen Gesundheitswesens. Neben Teststrategien, früher Therapie und kondombasierter Prävention hat sich die medikamentöse HIV-Präexpositionsprophylaxe als hochwirksame, zielgruppenspezifische Intervention etabliert. Die wesentliche Frage lautet heute daher nicht mehr, ob PrEP wirksam ist, sondern welche PrEP-Strategie für welche Personen den größten Nutzen entfaltet.

Optionen und Chancen für Menschen mit relevantem Risiko und TDF-Kontraindikationen

Die vorliegende Arbeit ist ein narrativer Perspektiven- und Übersichtsbeitrag auf der Grundlage publizierter Zulassungs- und Studiendaten sowie aktueller epidemiologischer Berichte. Berücksichtigt wurden insbesondere deutsche Surveillance-Daten des Robert Koch-Instituts sowie die pivotalen Studien zu Cabotegravir (HPTN 083, HPTN 084) und Lenacapavir (PURPOSE 1 und PURPOSE 2) zur Wirksamkeit langwirksamer PrEP-Strategien.

Ziel des Beitrags ist die Einordnung des Stellenwerts langwirksamer PrEP im Vergleich zur etablierten oralen Standard-PrEP unter besonderer Berücksichtigung der gegenwärtigen Versorgungssituation in Deutschland. Im Fokus stehen Wirksamkeit, Adhärenz, potenzielle Zielgruppen und praktische Zugangsbarrieren.

Orale PrEP ist hochwirksam, aber adhärenzabhängig

Die orale HIV-PrEP mit Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin (TDF/FTC) ist bei zuverlässiger Einnahme hochwirksam und hat die Präventionslandschaft in den vergangenen Jahren grundlegend verändert. Sie erreicht bis zu 99 % Schutzwirkung, war in einzelnen Studien mit geringer Adhärenz jedoch nicht relevant wirksam. Ihr Erfolg im Versorgungsalltag hängt jedoch entscheidend davon ab, dass die PrEP konsequent eingenommen wird. Gerade hierin liegt die zentrale Schwäche der täglichen oralen Strategie: Biologische Wirksamkeit und praktische Effektivität fallen nur dann zusammen, wenn Adhärenz, Zugang und Akzeptanz dauerhaft gewährleistet sind (**Abb. 1**, S. 6).

Diese Voraussetzungen sind nicht in allen Populationen gleichermaßen gegeben. In vielen Kohorten mit guter Adhärenz sind vor allem Männer, die Sex mit Männern (MSM) haben, repräsentiert. So berichtet das Robert Koch-Institut, dass in Deutschland derzeit ca. 40.000 Menschen die HIV-PrEP nutzen, zwischen 2019 bis 2023 überwiegend männliche. HIV-Infektionen unter PrEP waren mit 0,07/100 Personenjahre selten. Dagegen bestehen für Frauen, migrantische Populationen, jüngere Menschen sowie Personen mit strukturellen Zugangsbarrieren weiterhin Versorgungslücken. Für diese Gruppen kann die tägliche Tabletteneinnahme durch Stigmatisierung, Lebensrealität, Diskretionserfordernisse oder medizinische Komorbiditäten erschwert sein.

Zur oralen PrEP ist auch Emtricitabin/Tenofoviralafenamid mit einem anderen Tenofovir-Prodrug in Studien wirksam, das sich durch bessere renale und ossäre Verträglichkeit auszeichnet. Der Einsatz zur HIV-PrEP ist in Deutschland praktisch nicht relevant, weil der pharmazeutische Unternehmer auf die Europa-Zulassung verzichtet hat und es daher im klinischen Versorgungsalltag nicht eingesetzt werden kann.

Langwirksames Cabotegravir ist der oralen PrEP in Studien überlegen

Mit Cabotegravir (CAB) steht eine langwirksame (CAB-LA), intramuskulär zu applizierende PrEP-Strategie zur Verfügung, die in zwei randomisierten Phase-III-Studien der oralen TDF/FTC-PrEP überlegen war. In HPTN 083 wurde bei cisgeschlechtlichen Männern und Transgender-Frauen, die Sex mit Männern haben, eine Überlegenheit von CAB-LA gegenüber oralem TDF/FTC gezeigt. Das Infektionsrisiko war unter CAB-LA 66 % reduziert (1,22 vs. 0,41/100 Personenjahre) [5]. Auch HPTN 084 belegte bei cisgeschlechtlichen Frauen in Subsahara-Afrika eine Überlegenheit von CAB-LA gegenüber oraler PrEP und reduzierte das Risiko um 88 % im Vergleich zur oralen PrEP (1,85 vs. 0,20/100 Personenjahre) [6].

Der klinische Mehrwert dieser Strategie liegt nicht allein in einer pharmakologischen Innovation, sondern vor allem in der Entkopplung der Schutzwirkung von der täglichen Tabletteneinnahme. Dadurch ist CAB-LA insbesondere für Populationen attraktiv, bei denen eine dauerhafte orale Adhärenz unwahrscheinlich ist oder die eine diskretere, weniger alltagsabhängige Präventionsform bevorzugen. Die Studien sprechen daher dafür, langwirksame PrEP nicht als Ersatz aller bisherigen Strategien zu verstehen, sondern als gezielte Erweiterung des Präventionsspektrums.

Lenacapavir erweitert die Perspektive der langwirksamen PrEP

Auch für den neuartigen HIV-Kapsidinhibitor Lenacapavir (LEN) liegen inzwischen wegweisende Daten vor. Die PURPOSE-1-Studie zeigte bei cisgeschlechtlichen Frauen in Uganda und Südafrika eine sehr hohe Schutzwirkung von zweimal jährlich appli-

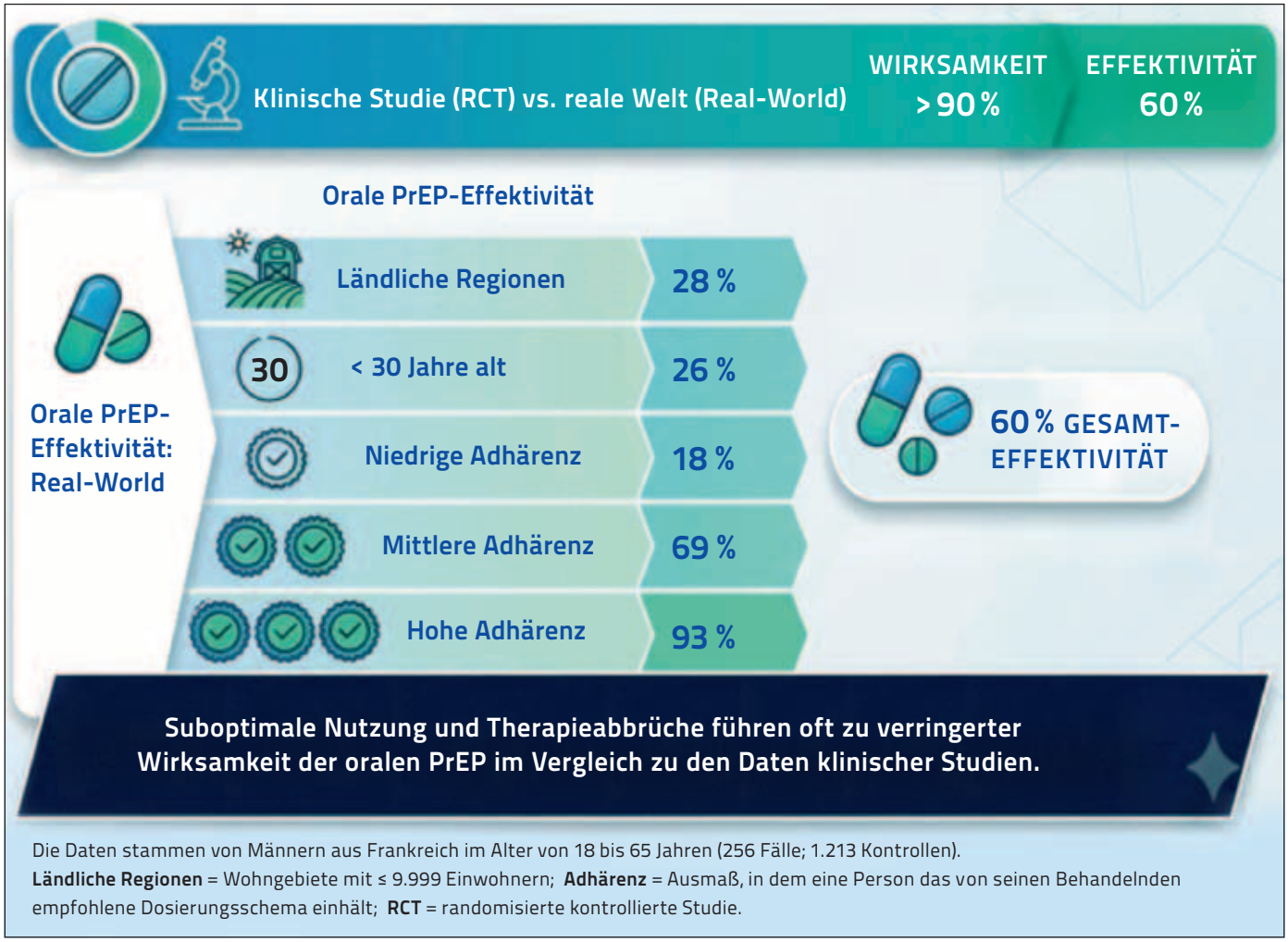


Abb. 1: Übersicht der Wirksamkeit der HIV-PrEP in verschiedenen Zielpopulationen und in Abhängigkeit der Adhärenz *(Abbildung KI-generiert mit Gemini, Google nach [3]).*

ziertem LEN mit bis zu 100 % Schutzwirkung, während die orale PrEP mit keiner relevanten HIV-Reduktionswirkung (bei geringer Adhärenz) in dieser Studie assoziiert war [7]. Auch die PURPOSE-2-Studie mit 3.265 teilnehmenden Personen bestätigte das Potenzial dieser Strategie bei cisgeschlechtlichen Männern, Transgender-Personen und nichtbinären Personen, die Sex mit Partnern männlichen Geschlechts haben. HIV-Infektionen traten bei nur zwei Teilnehmenden der LEN-Gruppe (0,10 pro 100 Personenjahre; 95 %-Konfidenzintervall, 0,01 – 0,37) und bei neun Teilnehmenden der TDF/FTC-Gruppe (0,93 pro 100 Personenjahre; 95 %–KI: 0,43 – 1,77) auf [8].

Damit verschiebt sich die Diskussion von der Frage der grundsätzlichen Machbarkeit hin zur praktischen Implementierung. Gerade bei Bevölkerungsgruppen, die mit einer täglichen Einnahme Probleme haben oder in denen orale PrEP bisher zu wenig genutzt wird, könnte eine halbjährliche Injektionsstrategie einen erheblichen Zusatznutzen bieten. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfiehlt beide Wirkstoffe zur Nutzung im Kontext PrEP [9]. Zugleich bleibt zu beachten, dass sich klinische Überlegenheit in Studien nicht automatisch in unmittelbare Versorgungspraxis übersetzt. Für beide Wirkstoffe existieren inzwischen EU-zugelassene PrEP-Präparate. Die praktische Verfügbarkeit und Erstattung im deutschen Versorgungskontext sind hiervon jedoch zu unterscheiden.

Relevanz für Deutschland: Fortschritt mit Einschränkungen

Für die Versorgung in Deutschland bleibt die orale PrEP mit generischem TDF/FTC auf absehbare Zeit der Standard. Sie ist etabliert, vergleichsweise niedrigschwellig verfügbar und im Rahmen der gesetzlichen Krankenversicherung als Leistungsbestandteil nach § 20j im SGB V abgedeckt. Demgegenüber ist der Zugang zu langwirksamer PrEP deutlich komplexer. Eine Übersicht aller Optionen bietet **Tabelle 1**.

Rechtlich ist zwischen den jeweils zur PrEP zugelassenen Präparaten und den therapeutischen Präparaten mit demselben Wirkstoff zu unterscheiden. Während Apretude® als CAB-LA-Präparat und Yeytuo® als LEN-Präparat EU-zugelassene PrEP-Optionen darstellen, ist die Verwendung der therapeutischen Präparate Vocabria® beziehungsweise Sunlenca® zur HIV-PrEP ein Gebrauch außerhalb der Zulassung. Für den deutschen Versorgungsalltag sind weniger die grundsätzliche EU-Zulassung als vielmehr die tatsächliche Marktverfügbarkeit, Erstattung und patientenbezogene Kostenübernahme im Einzelfall entscheidend.

Aufgrund der bislang fehlenden regulären Marktverfügbarkeit des zur PrEP zugelassenen Cabotegravir-Präparats in Deutschland kommt in der Praxis bei CAB-LA insbesondere eine patientenbezogene Versorgung als Einzelimport nach § 73 (3) AMG nach vorheriger Kostenübernahme durch den Kostenträger in Betracht. Alternativ kann im Einzelfall die Verwendung des in Deutschland verfügbaren Cabotegravir-Therapiepräparats außerhalb der zugelassenen PrEP-Indikation diskutiert werden. Auch hierfür ist eine vorherige Genehmigung zur Kostenübernahme erforderlich, zudem ergeben sich zusätzliche

Anforderungen an die ärztliche Aufklärung und die Dokumentation.

Plausibel erscheint ein CAB-LA-Einsatz vor allem bei relevanten medizinischen Einschränkungen gegenüber TDF (oder FTC), etwa bei chronischen Nierenerkrankungen oder relevanten Knochenstoffwechselerkrankungen. Erfahrungen aus unserer klinischen Praxis zeigen, dass die Kosten eines patientenbezogenen Einzelimports von Apretude® erheblich variieren und deutlich über den Kosten von Vocabria® liegen. Die bislang angefragten bzw. angebotenen Importkosten lagen je nach Bezugsweg bei ca. 2.000 bis 7.500 € netto zzgl. MwSt. pro Dosis (Stand vom Ende August 2026). Die praktische Einsatzmöglichkeit von CAB-LA bleibt im klinischen Alltag der Einzelfallprüfung durch den Kostenträger mit entsprechender Genehmigung vorbehalten, die Entscheidung über den Gebrauch außerhalb der Zulassung liegt in der Verantwortung der verschreibenden Ärztin bzw. des verschreibenden Arztes.

Für LEN besteht ebenfalls eine EU-zugelassene PrEP-Option. Die praktische Rolle im deutschen Versorgungskontext ist derzeit jedoch noch unklarer als bei CAB-LA, da bislang keine relevanten praktischen Erfahrungen zur patientenbezogenen Beschaffung, Erstattung und Anwendung im deutschen PrEP-Alltag vorliegen.

Hinweis:

Auf Anfrage kann bei den Verfassern dieses Artikels eine Vorlage zur Kostenübernahme im Einzelfall bei TDF-Kontraindikation angefragt werden. Ob alleinige Adhärenzprobleme ohne zusätzliche medizinische Kontraindikation eine Kostenübernahme begründen können, bleibt nach unserer bisherigen Erfahrung unklar.

Diskussionspunkte

Die orale PrEP ist weiterhin eine hochwirksame, etablierte und in Deutschland gut verfügbare Standardoption. Ihr zentraler limitierender Faktor ist jedoch die notwendige Adhärenz, und genau an dieser Stelle setzen langwirksame Präventionsstrategien an.

CAB-LA und perspektivisch auch LEN eröffnen die Möglichkeit, den Schutz vor HIV stärker an die Lebensrealität unterschiedlicher Populationen anzupassen. Dies ist insbesondere für Menschen relevant, die von der bisherigen PrEP-Versorgung strukturell oder individuell weniger gut erreicht werden. Der potenzielle Gewinn liegt damit nicht nur in einer besseren Wirksamkeit unter Studienbedingungen, sondern auch in einer gerechteren Präventionslandschaft.

Für Deutschland ist die unmittelbare praktische Konsequenz derzeit vor allem

Tabelle 1: Vergleich von oraler PrEP mit Tenofovirdisoproxil/Emtricitabin (TDF/FTC), langwirksamem Cabotegravir und Lenacapavir hinsichtlich Applikation, Evidenzlage, Zielpopulationen und aktueller praktischer Verfügbarkeit in Deutschland.

Merkmal	Orale PrEP mit TDF/FTC	Langwirksames Cabotegravir (CAB-LA)	Langwirksames Lenacapavir (LEN)
Applikation	Tägliche orale Einnahme	Intramuskuläre Injektion; initial zwei Injektionen im Abstand von einem Monat, danach alle zwei Monate	Subkutane Injektion alle sechs Monate; zum Start laut EMA zusätzlich Oral Lead-In
Zentrale Limitation	Hohe Wirksamkeit nur bei verlässlicher Adhärenz im Alltag	Erfordert Terminadhärenz und Injektionsinfrastruktur, reduziert aber die Abhängigkeit von täglicher Tabletteneinnahme	Erfordert ebenfalls strukturierte Anbindung an Versorgung; praktische Verfügbarkeit ist entscheidend
Studienlage	Etablierter Vergleichsstandard	HPTN 083 und HPTN 084 zeigten Überlegenheit gegenüber oralem TDF/FTC	PURPOSE 1 und PURPOSE 2 zeigten sehr hohe Wirksamkeit gegenüber TDF/FTC als aktivem Vergleich
Besonders relevante Zielgruppen	Personen mit guter Adhärenz	Personen mit erwartbar unzureichender Tabletten-adhärenz, Diskretionsbedarf oder Kontraindikationen gegen TDF	Besonders relevant für Gruppen mit niedriger oder schwieriger täglicher Adhärenz
Aktuelle Relevanz in Deutschland	Standardoption in der Versorgung; GKV-gestützt, breit etabliert	Praktisch relevante Einzelfalloption, da EU-Zulassung für PrEP vorliegt; Einsatz in Deutschland nur nach Einzelfallgenehmigung durch Kostenträger	Regulatorisch weit fortgeschritten: EMA empfahl die Zulassung für PrEP, die praktische Verfügbarkeit in Europa bleibt jedoch vom weiteren Marktzugang abhängig
Kernaussage	**Wirksam, etabliert, aber stark adhärenzabhängig**	**Klinisch derzeit wichtigste langwirksame PrEP-Option für ausgewählte Fälle**	**Zukunftsoption mit potenziell hohem Zusatznutzen, aber hohen erwarteten Kosten**

bei CAB-LA bei Personen mit TDF-Kontraindikationen zu sehen. Bei sorgfältiger Indikationsstellung und nach vorheriger Einzelfallentscheidung durch den Kostenträger kann diese Strategie bereits heute für ausgewählte Personen einen erkennbaren Mehrwert zum Schutz vor HIV bieten. Gleichzeitig bleibt die flächendeckende Implementierung langwirksamer PrEP an Fragen des Zugangs, der Erstattung, der Versorgungslogistik und der Auswahl geeigneter Zielgruppen gebunden. Hier besteht angesichts steigenden HIV-Neuinfektionszahlen auch in Deutschland gesundheitspolitischer Diskussionsbedarf.

Fazit

Die orale HIV-PrEP mit generischem TDF/FTC bleibt in Deutschland der etablierte Präventionsstandard und ist bei guter Adhärenz hochwirksam. Gleichzeitig bestehen im Versorgungsalltag Grenzen, etwa bei Adhärenzproblemen oder strukturellen Zugangsbarrieren.

Langwirksame parenterale Strategien mit CAB-LA und perspektivisch mit LEN erweitern das Präventionsspektrum und können für ausgewählte Populationen einen wichtigen Zusatznutzen bieten. Für Deutschland ist derzeit vor allem CAB-LA in begründeten Einzelfällen praxisrelevant, insbesondere bei relevanten TDF/FTC-Kontraindikationen und nach individueller Kostenübernahmeprüfung; LEN bleibt vorerst eine wichtige Zukunftsperspektive.

Redaktioneller Hinweis:

Dieser Artikel ist in modifizierter Form zuerst in der Zeitschrift HAUT 04/2026 im August 2026 erschienen. Artikel verfügbar unter:

https://www.der-niedergelassene-arzt.de/medizin-und-forschung/details/chancen-durch-langwirksame-parenterale-prep-ist-das-ende-der-oralen-hiv-prep-gekommen/1

Die angepasste Zweitveröffentlichung erfolgt mit Zustimmung des Verlags WPV, Wirtschafts- und Praxisverlag GmbH.

Quellen

1 UNAIDS 2025 Update, verfügbar unter:
https://www.unaids.org/en/UNAIDS-global-AIDS-update-2025

2 an der Heiden M, Koppe U, Kollan C, et al. Schätzung der Anzahl der HIV-Neuinfektionen im Jahr 2024 sowie der Gesamtzahl der Menschen, die Ende 2024 mit HIV in Deutschland leben, Epid Bull 2025; 47: 3-20, verfügbar unter:
https://edoc.rki.de/bitstream/handle/176904/13082/EB-47-2025_10-25646-13562.pdf

3 Jourdain H, de Gage SB, Desplas D, et al. Real-world effectiveness of pre-exposure prophylaxis in men at high risk of HIV infection in France: a nested case-control study. Lancet Public Health. 2022 Jun; 7(6): e529-e536.
https://doi.org/10.1016/S2468-2667(22)00106-2

4 Schmidt D, Kollan C, Schewe K, et al. Evaluation der Einführung der HIV-Präexpositionsprophylaxe als Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (EvE-PrEP). Bundesgesundheitsblatt 66, 1008–1018 (2023).
https://doi.org/10.1007/s00103-023-03733-0

5 Landovitz RJ, Donnell D, Clement ME, et al. Cabotegravir for HIV Prevention in Cisgender Men and Transgender Women. N Engl J Med. 2021; 385: 595-608.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101016

6 Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. HPTN 084 study group. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. Lancet. 2022 May 7; 399(10337): 1 779-1789.

7 Bekker LG, Das M, Abdool Karim Q, et al. from PURPOSE 1 Study Team. Twice-Yearly Lenacapavir or Daily F/TAF for HIV Prevention in Cisgender Women. N Engl J Med. 2024 Oct 3; 391(13): 1179-1192.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407001

8 Kelley CF, Acevedo-Quiñones M, Agwu AL, et al. from PURPOSE 2 Study Team. Twice-Yearly Lenacapavir for HIV Prevention in Men and Gender-Diverse Persons. N Engl J Med. 2025 Apr 3; 392(13): 1261-1276.
https://doi.org/10.1056/NEJMoa2411858

9 WHO-Empfehlungen zur Cabotegravir und Lenacapavir, verfügbar unter:
https://www.who.int/publications/i/item/9789240054097
sowie unter:
https://www.who.int/news/item/14-07-2025-who-recommends-injectable-lenacapavir-for-hiv-prevention

Prof. Dr. med. Christoph D. Spinner, MBA
Chief Medical Information Officer (CMIO)
Ärztliche Direktion

Leitender Oberarzt Infektiologie
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
TUM Klinikum Rechts der Isar

Ismaninger Straße 22 · 81675 München

christoph.spinner@mri.tum.de



Dr. med. sci. Florian Voit

Facharzt für Innere Medizin und Infektiologie, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II
TUM Klinikum Rechts der Isar

Ismaninger Straße 22 · 81675 München

florian.voit@mri.tum.de



Statement zu potentiellen Interessenkonflikten:

CDS hat Zuwendungen (auch mittelbar an den Arbeitgeber) im Rahmen von Forschungsvorhaben, Honorare für Vorträge, für Beratungen und/oder Vorträge und/oder Reisekostenunterstützung erhalten von:

AbbVie, Apeiron, Astra Zeneca, Bavarian Nordic, BBraun Melsungen, BioNtech, Cepheid, CSL Sequirus, Eli Lilly, FOMF, Formycon, Gilead Sciences, Glaxos Smith Kline, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Moderna, Molecular Partners, Pfizer, Roche, Shionogi, Synairgen, Swedish Orphan Biovitrum und ViiV Healthcare.

FV hat Zuwendungen (auch mittelbar an den Arbeitgeber) im Rahmen von Forschungsvorhaben, Honorare für Vorträge, für Beratungen und/oder Vorträge und/oder Reisekostenunterstützung erhalten von:

BBraun Melsungen, Dr. Falk Pharma GmbH, FOMF, Gilead Sciences, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Pfizer und ViiV Healthcare.

Wissenschaftliches Symposium zum Gedenken an Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler



Zum Gedenken an **Prof. Dr. med. Oliver T. Keppler**, der zuletzt den Lehrstuhl für Virologie am Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München innehatte, veranstalten wir ein eintägiges wissenschaftliches Symposium. Damit würdigen wir seine prägenden wissenschaftlichen Beiträge zur Virologie sowie seinen nachhaltigen Einfluss auf Forschung, Nachwuchsförderung und die wissenschaftliche Zusammenarbeit am Max von Pettenkofer-Institut – und darüber hinaus.

Weggefährtinnen und Weggefährten nehmen Sie mit zu einer Rückschau auf prägende Entwicklungen der jüngsten Vergangenheit und vermitteln gleichzeitig Ausblicke auf aktuelle Perspektiven der Forschung.

Ein **gemeinsames Get-together** rundet unser Programm ab und lädt zum persönlichen Austausch ein.

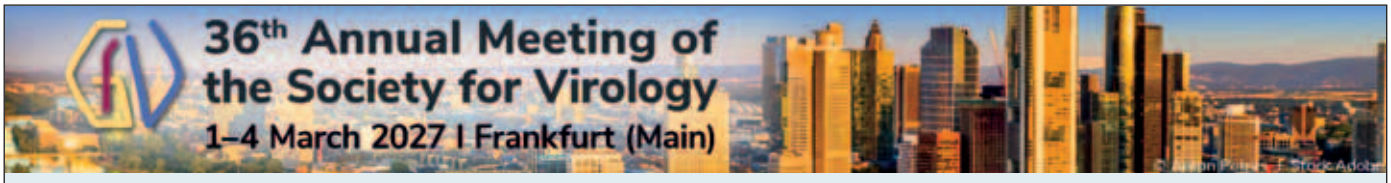
MVP MAX VON PETTENKOFER-INSTITUT

Veranstaltungsort
Hörsaal im Max von Pettenkofer-Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München
Pettenkoferstraße 9 a · 80336 München

Datum 9. April 2027 · **Beginn** 13.00 Uhr

Weitere Informationen
Details zum Programm und zu Referierenden finden Sie in Kürze auf unserer Webseite:
»https://www.mvp.uni-muenchen.de

Organisation
Prof. Sebastian Suerbaum · Prof. Hanna-Mari Baldauf · PD Dr. Barbara Adler · Dr. Dr. Paul R. Wratil · PD Dr. Maximilian Muenchhoff · vom Max von Pettenkofer-Institut der LMU München



Dear colleagues and friends,

it is our great pleasure to welcome you to the 36th Annual Meeting of the Society of Virology (GfV) at Johann Wolfgang Goethe University in Frankfurt am Main, taking place on Westend Campus from March 1 to March 4, 2027.

As in previous years, the meeting will cover a wide range of topics in basic, translational, and clinical virology. The program will feature keynote lectures by leading experts, as well as workshops and short oral presentations. This year, we intend to focus on key topics including virus evolution, emerging and reemerging viruses, virus-host interactions, structural virology, immunology and vaccinology.

We also look forward to creating many opportunities for networking, discussion, and idea exchange between sessions, at the poster area, and during the social events. In addition, we are pleased to provide a platform for young virologists represented by the »junge GfV« (jGfV).

Set against the impressive architecture and spacious atmosphere of the campus, we hope the meeting will provide an inspiring and enjoyable experience for all. We very much look forward to welcoming you to Frankfurt a.M.

Sandra Ciesek, John Ziebuhr, Friedemann Weber
Conference presidents

Liv Zimmermann
Scientific coordinator (GfV e.V.)

Contact:
Conventus Congressmanagement & Marketing GmbH
Carl-Pulfrich-Straße 1 · 07745 Jena Germany · **https://www.conventus.de**

Authentische Reservoir-Klone als Schlüssel zum Verständnis der HIV-1-Persistenz

HIV-1 persistiert trotz antiretroviraler Therapie (ART) in klonal expandierten CD4⁺-T-Zellen, die integrierte Proviren tragen, was nach Unterbrechung der ART meist zum viralen Rebound führt. Die HIV-1-Latenz in diesem Reservoir stellt daher die wesentliche Hürde für eine Heilung dar. Versuche, die Latenz zur Immun-Clearance umzukehren, zeigten in klinischen Studien nur begrenzten Erfolg [1, 2]; wirksamere Ansätze sind erforderlich. Das Verständnis des Zusammenspiels von Latenz, Proliferation und Immunüberwachung im Reservoir ist für die Therapieentwicklung entscheidend, doch die extreme Seltenheit latent HIV-infizierter Zellen im peripheren Blut (≈ 1 bis 100 pro Million CD4⁺-T-Zellen) hat Fortschritte erschwert. Kürzlich stellte die Arbeitsgruppe um Brad Jones am Weill Cornell Medical College in New York eine Plattform vor, mit der CD4⁺-T-Zellen mit integrierten, genetisch intakten, replikationskompetenten HIV-Proviren – sogenannte »authentische Reservoir-Klone« (ARCs) – von ART-supprimierten Menschen mit HIV (PWH) isoliert und über Monate hinweg in Kultur charakterisiert werden können [3].

ARCs bleiben trotz Aktivierung weitgehend latent

ARCs wurden durch TCRVβ-Anreicherung oder unbiased-Limiting-Dilution isoliert, gefolgt von Screening und Subklonierung von Zellen, die unter antiretroviraler Suppression HIV-Gag-Protein exprimieren (**Abb. 1A**). Zehn ARCs (sieben intakt, drei 5'-Leader-defekt) wurden erfolgreich von sechs PWH-Spendern isoliert, wobei einige sich auf hunderte Millionen Zellen expandieren ließen. Sechs von sieben ARCs mit intakten Proviren trugen provirale Integrate in ZNF-Genen oder heterochromatischen Regionen – »ruhigen« genomischen Stellen –, während bei ARCs mit 5'-Leader-defekten Proviren (dARCs) die Integrationsstellen in genreichen Regionen lagen, konsistent mit früheren Beobachtungen unter Immunselektionsdruck [4]. Bei Spender OM5334 wurden zwei intakte ARCs (ARC-Chr16, ARC-ZNF721) und ein dARC (dARC-COG5) über >12 Jahre ab Beginn der ART verfolgt. Jeder ARC machte initial <0,2 % der infizierten Zellen aus, blieb aber über die Zeit stabil (**Abb. 1B**). Alle intakten ARCs produzierten replikationskompetentes Virus und infizierten *in vitro* ko-kultivierte CD4⁺-Zielzellen, was auf Rebound-Potenzial hinweist.

Transkriptom-Analysen zeigten diverse Immunphänotypen: ARC-Chr16 wies ein Treg-Programm auf, während ARC-ZNF721 und dARC-COG6 vom selben Spender zytotoxische Th1-ähnliche Programme exprimierten. Nur ein kleiner Anteil aller ARCs exprimierte HIV-1-Antigen bei gleichzeitiger CD4-Herunterregulation; diese HIV-1-RNA⁺-Zellen teilten ein konserviertes transkriptionelles Programm, das auf TCR-verknüpfte Aktivierung bei gleichzeitiger proliferativer Suppression hindeutet. Dies offenbart ein koordiniertes Zusammenspiel zwischen Aktivierungswegen der Wirtszelle und durch das Virus hervorgerufenen zellulären Veränderungen.

Die Stimulation von ARCs mit anti-CD3/CD28 (die TCR-Aktivierung imitierend) oder PMA-I (Aktivierung der NF-κB-, NFAT- und AP-1-Wege) zeigte trotz Proliferation nur begrenzte eine Wirksamkeit bei der Latenzumkehr, was darauf hindeutet, dass die ARC-Proliferation von der Latenz entkoppelt ist.

Vulnerabilität proliferierender ARCs gegenüber autologen HIV-1-spezifischen zytotoxischen T-Lymphozyten (CTLs)

Nach einer Übernacht-Kokultur zeigten ARCs nur begrenzte Vulnerabilität gegenüber autologen HIV-1-spezifischen CTLs, vermutlich aufgrund der geringen Frequenz HIV-1-Gag-exprimierender Zellen (<2 %). Dennoch erfolgte CTL-vermittelte Elimination in siebentägigen *»Slowcure«-Kokultur-Assays* trotz nur geringer momentaner HIV-Gag-Expression. Dies unterstützt ein Modell, bei dem die Abfangreaktion transienter HIV-Expression bei ausreichend potenten CTLs zu einer allmählichen Reservoir-Erosion führt, was die ausgeprägte Reservoir-Reduktion bei Elite-Controllern erklären könnte. *Ex vivo* zeigten HIV-spezifische CD8⁺-T-Zellen des Spenders OM5334 jedoch eine beeinträchtigte Zytotoxizität, die durch IL-15-Vorbehandlung reversibel war, was auf einen möglichen Angriffspunkt zur Steigerung der CTL-Kapazität im klinischen Setting hindeutet.

Anhaltender CTL-Druck weist auf antigenische Vulnerabilität und intrinsische Resistenz hin

Während die meisten ARCs in *»Slowcure«-Assays* effizient eliminiert wurden, zeigte der Treg-Klon ARC-Chr16 des Spenders OM5334 nur eine moderate Elimination, was auf klonspezifische Resistenz hindeutet. Kompetitive *Killing-Assays* mit dARC-COG5 und bulk CD4⁺-T-Zellen, neu infiziert mit ARC-Chr16-abgeleitetem Virus (**Abb. 2**, S. 12), zeigten, dass CTLs neu infizierte Zellen und dARC-COG5 effizient eliminierten, jedoch nicht HIV-Gag⁺-ARC-Chr16-Zellen, was auf zelluläre statt virale Determinanten der Resistenz hinweist.

Transkriptom-Analysen zeigten in ARC-Chr16 im Vergleich zu dARC-COG5 niedrigere Expression von HIF1A, CD69 sowie eine geringere Aktivität von Modulen für oxidativen Stress. Solche Profile wurden mit CTL-Überleben in Verbindung gebracht, möglicherweise aufgrund reduzierten ROS-vermittelten Zelltods nach dem Granzym–Perforin-Weg [5]. Der Eisenchelator Deferoxamin (DFO), der hypoxischen Stress und ROS-Akkumulation induziert, überwand die CTL-Resistenz von ARC-Chr16 in *»Slowcure«-Assays* und bestätigte damit die zellintrinsische Resistenz.

Letztlich konnten die Forscher aus New York zeigen, dass ihre robuste ARC-Plattform eine mechanistische Untersuchung der HIV-Persistenz ermöglicht und Aufschluss darüber gibt, wie T-Zellen unter zytotoxischem Druck das Gleichgewicht zwischen Proliferation, Immunresistenz und Vulnerabilität regulieren. Allerdings isoliert diese Plattform vorrangig Klone, die

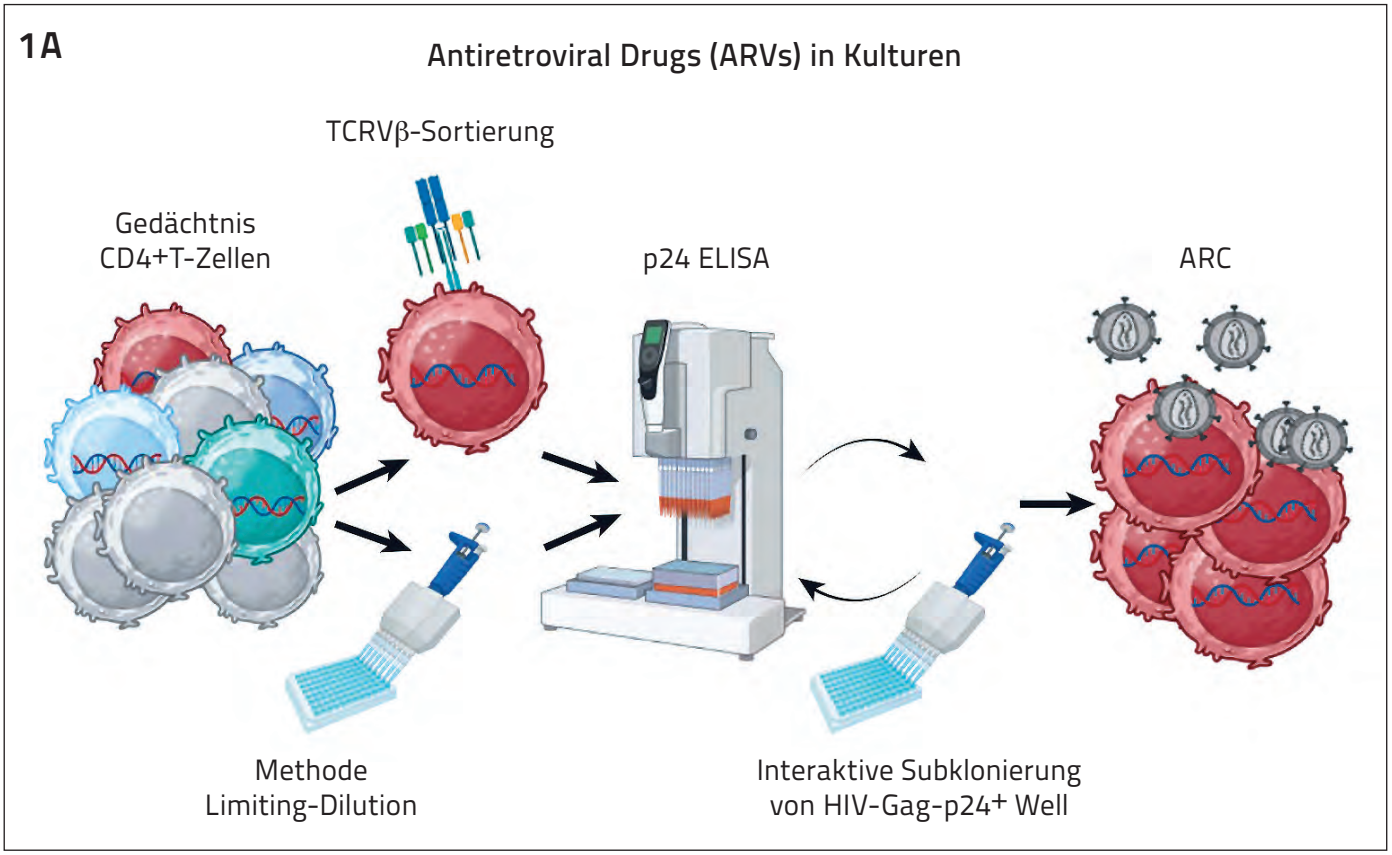
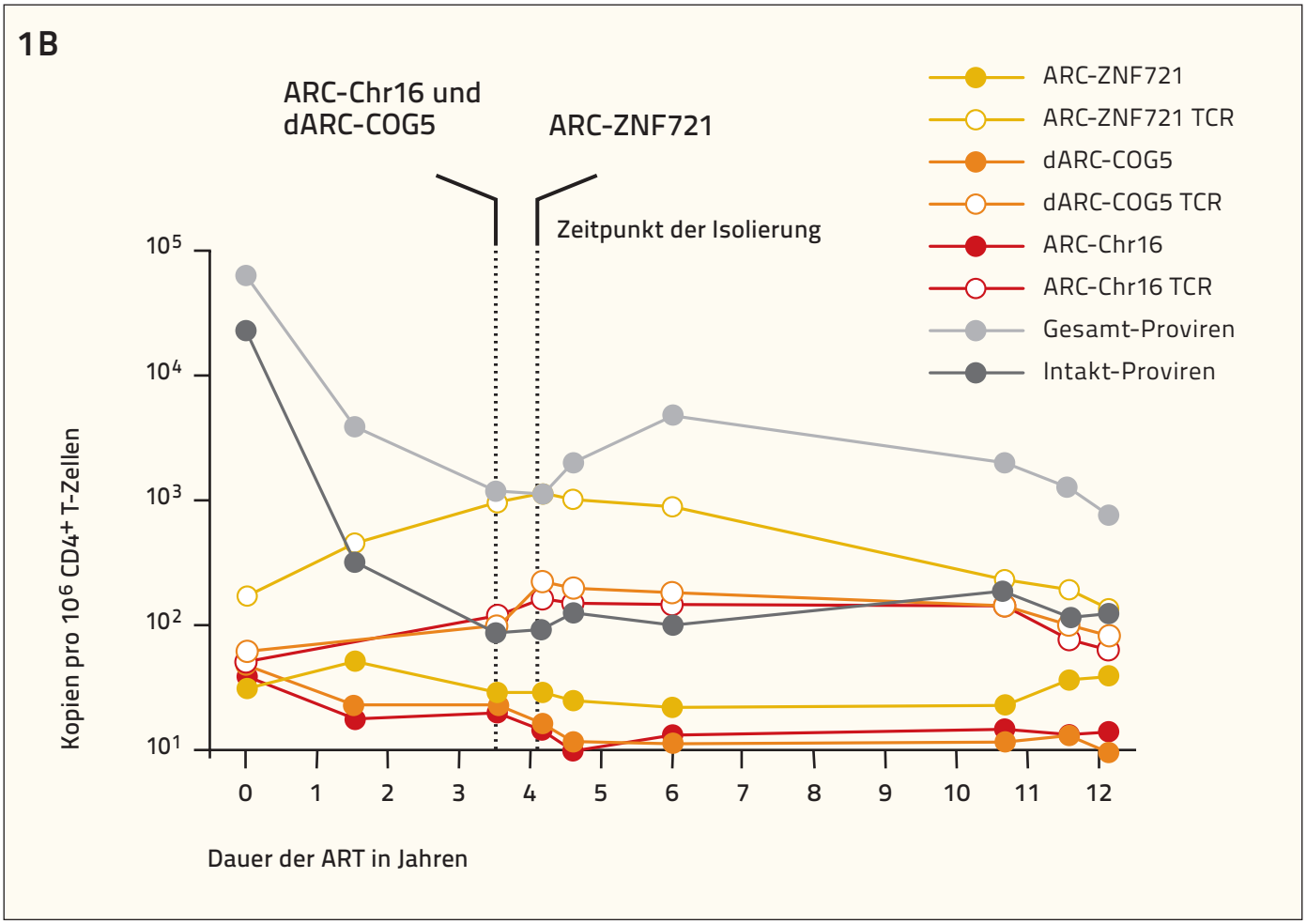


Abb. 1 A und B: Isolierung und Nachverfolgung von ARCs.

1 A = Schematische Darstellung der Isolierung von ARCs durch Sortierung nach TCRVβ, die mit prominenten Reservoir-Klonen assoziiert sind, oder durch Limiting-Dilution

1 B = Longitudinale Analyse, die den persistenten Nachweis von drei ARCs (ARC-ZNF721, ARC-Chr16 und dARC-COG5) über 12 Jahre ART bei einem HIV-1-infiziertem Spender OM5344 zeigt, quantifiziert mittels TCRVβ-spezifischer und Integrationsstellen-spezifischer digitaler Droplet-PCR.

(modifiziert nach [3].)



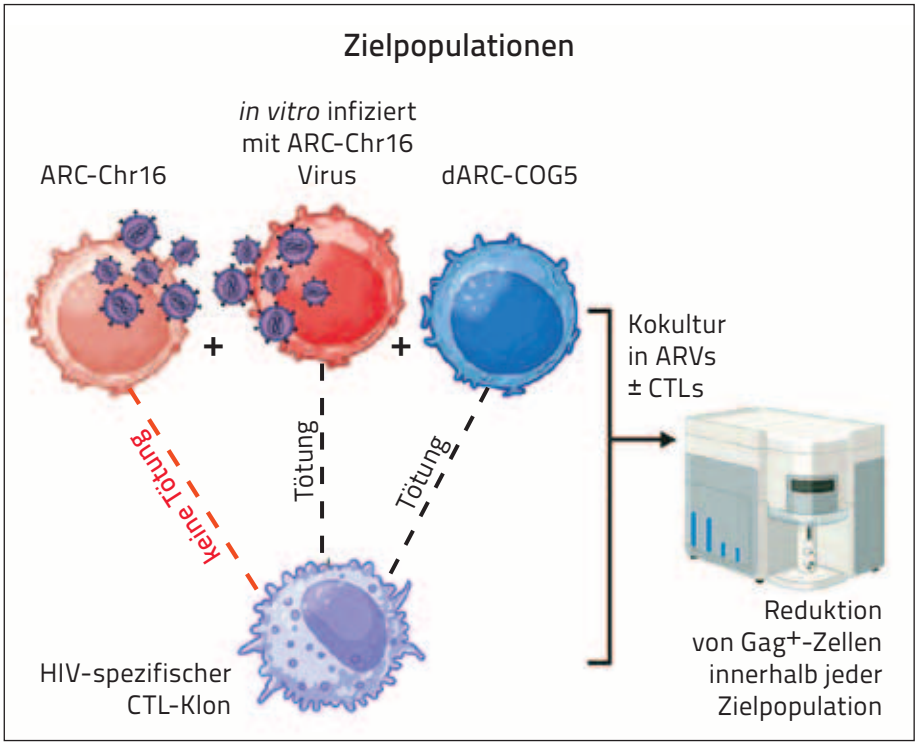


Abb. 2: Schematische Darstellung kompetitiver Killing-Assays unter Verwendung von ARC–dARC-Paaren (rosa, blau) und autologen, neu infizierten CD4+-T-Zellen (rot), die mit aus ARCs gewonnenem Virus erzeugt wurden, wobei unterschiedliche Intensitäten des CellTrace-Farbstoffs zur Unterscheidung der Zielzellen eingesetzt wurden. *(modifiziert nach [3].)*

während der Gag-Expression proliferieren, was die Repräsentation verzerren könnte. Alternative Klonierungsstrategien – beispielsweise ein Screening mittels HIV-PCR – könnten weitere ARC-Subtypen aufdecken.

Fazit

Diese Studie zeigt eine ausgeprägte zellintrinsische CTL-Resistenz in Reservoir-Klonen auf und liefert einen Rahmen für die systematische Identifizierung von Resistenzmechanismen in verschiedenen Reservoir-Klonen. Es wird wichtig sein, therapeutische Wirkstoffe, die auf diese Resistenzwege abzielen (z.B. DFO), für die HIV-Behandlung zu validieren. Zudem wird es entscheidend sein, die CTL-Effizienz gegen ARCs unabhängig von der TCR-Stimulation zu evaluieren – etwa durch Induktion der Latenzumkehr mittels HIV-1-Tat-Lipid-Nanopartikel [6] –, um wirksame HIV-Heilungsstrategien zu entwickeln.

Quellen

1 Archin NM, et al. Administration of vorinostat disrupts HIV-1 latency in patients on antiretroviral therapy. Nature 487, 482–485 (2012).
https://doi.org/10.1038/nature11286

2 Rodari A, et al. The Current Status of Latency Reversing Agents for HIV-1 Remission. Annu. Rev. Virol. 8, 491–514 (2021).
https://doi.org/10.1146/annurev-virology-091919-103029

3 Ferreira IA, et al. Dynamic antigen expression and cytotoxic T cell resistance in HIV reservoir clones. Nature 653, 850–860 (2026).
https://doi.org/10.1038/s41586-026-10298-w

4 Einkauf KB, et al. Parallel analysis of transcription, integration, and sequence of single HIV-1 proviruses. Cell 185, 266–282.e15 (2022).
https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.12.011

5 Jacquemin G, et al. Granzyme B-induced mitochondrial ROS are required for apoptosis. Cell Death Differ. 22, 862–874 (2015).
https://doi.org/10.1038/cdd.2014.180

6 Cevaal PM, et al. Efficient mRNA delivery to resting T cells to reverse HIV latency. Nat. Commun. 16, 4979 (2025).
https://doi.org/10.1038/s41467-025-60001-2

Dr. rer. nat. Xiaoling Liang
Virologie Forschung
NRZ für Retroviren
Max von Pettenkofer-Institut
Universität München (LMU)
Feodor-Lynen-Str. 25 · 81377 München
liang@mvp.lmu.de



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
Marchioninistr. 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

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