



onkopedia leitlinien



Antivirale Prophylaxe: Herpes simplex Virus Typ 1, Herpes simplex Virus Typ 2, Varicella zoster Virus

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen



Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Bauhofstr. 12
10117 Berlin

Geschäftsführende Vorsitzende: Prof. Dr. med. Claudia Baldus

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

www.onkopedia.com

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung.....	2
2 Hintergrund	2
3 Pathogenese	2
4 Klinisches Bild	2
5 Diagnostik.....	2
5.1 Diagnostik bei Herpesviren.....	2
7 Antivirale Prophylaxe gegen die Reaktivierung von Herpes- ...	2
viren bei Pat. mit soliden Tumoren und hämatologischen	
Neoplasien (außer Stammzelltransplantation und zelluläre	
Therapie)	
10 Literatur	2
16 Anschriften der Verfasser	2
17 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	2

Antivirale Prophylaxe: Herpes simplex Virus Typ 1, Herpes simplex Virus Typ 2, Varicella zoster Virus

Stand: Januar 2023

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte

Autoren: Larissa Henze, Christoph Buhl, Michael Sandherr, Oliver A. Cornely, Werner Heinz, Yascha Khodamoradi, Til Ramón Kiderlen, Philipp Köhler, Alrun Seidler, Rosanne Sprute, Martin Schmidt-Hieber, Marie von Lilienfeld-Toal

für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO

Vorherige Autoren: Lena Maria Biehl, Marcus Henrich, Gero Massenkeil, Silke Neumann, Olaf Penack

für die Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der DGHO

1 Zusammenfassung

Reaktivierte Viruserkrankungen gehören zu den Komplikationen antineoplastischer Therapie bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien. Humane Herpesviren (Herpes simplex Virus Typ 1 (HSV-1), Herpes simplex Virus Typ 2 (HSV-2), Varizella-zoster Virus (VZV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Cytomegalovirus (CMV), humanes Herpesvirus-6 (HHV-6)) und Hepatitisviren (Hepatitis B, Hepatitis C, Hepatitis E) sind aufgrund der Persistenz bzw. chronischen Infektion diesbezüglich relevant. Inzidenz und Schweregrad der Viruserkrankung hängt vor allem vom Grad der zellulären Immunsuppression ab. Die gezielte medikamentöse Prophylaxe kann eine effektive Strategie zur Verhinderung von symptomatischen Virusreaktivierungen sein.

Die Leitlinie „Antivirale Prophylaxe bei Pat. mit soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien sowie zum Management von Reaktivierungen von Herpesviren“ wurde von der Arbeitsgemeinschaft Infektionen der DGHO (AGIHO) für die Diagnostik und Therapie dieser Pat. erstellt [1]. Grundlagen sind eine systematische Literaturrecherche, die einheitliche Bewertung der Evidenzstärke und ein Konsensfindungsprozess.

Dies ist eine Kurzfassung der wichtigsten Empfehlungen zur Virusprophylaxe für Pat. in der Hämatologie und Onkologie, die sich nicht einer zellulären Therapie (autologe oder allogene Stammzelltransplantation, CAR T-Zell-Therapie) unterziehen, sondern mit konventionell dosierter Chemotherapie oder monoklonalen Antikörpern bzw. Inhibitoren behandelt werden. Diese Version ergänzt und aktualisiert die derzeitige Fassung [2]. Die Kriterien der Evidenzbewertung sind in Onkopedia im Kapitel „Infektionen bei Patienten mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen“ dargestellt.

2 Hintergrund

Die Mehrzahl der Viruserkrankungen entsteht aus der Reaktivierung latenter Infektionen. Das Erkrankungsrisiko steigt mit der Intensität und der Dauer der T-Zell Suppression.

Die häufigsten Erreger sind Herpes-simplex-Viren (HSV-1 und HSV-2)), Varizella-Zoster-Virus (VZV) und das Hepatitis-B-Virus (HBV). Die Reaktivierung von Cytomegalievirus (CMV) und

Epstein-Barr-Virus (EBV) spielt außerhalb der allogenen Stammzelltransplantation eine untergeordnete Rolle.

Allerdings wurde in den letzten Jahren verstärkt die Bedeutung viraler Infektionen der Atemwege erkannt. Hierbei handelt es sich meist um exogen erworbene Primärinfektionen. Sie sind mit einer erhöhten Rate sekundärer Komplikationen wie bakteriellen Pneumonien und mit einer signifikanten Letalität assoziiert. Ausführlichere Empfehlungen zu viralen Infektionen der Atemwege sind in Onkopedia in den Kapiteln „Respiratorische Virusinfektionen bei Krebspatienten“ und „Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Pat. mit Blut- und Krebserkrankungen“ zusammengefasst.

3 Pathogenese

Humane Herpesviren persistieren lebenslang nach einer primären Infektion, die meist im jungen Lebensalter erfolgte. Bei Immunsuppression oder durch andere Trigger Faktoren können sie reaktivieren und zu lokalen oder systemischen Herpesvirus-Erkrankungen führen.

Eine Reaktivierung von HSV-1, HSV-2 und VZV zeigt sich relativ häufig bei Erkrankung an, oder während Therapie von soliden Tumoren oder hämatologischen Neoplasien. Ein vergleichbares Risiko besteht für die Reaktivierung einer Hepatitis B bei Pat., die eine solche Infektion durchgemacht haben.

Das Risiko ist abhängig von der Diagnose, der Tumortherapie sowie individuellen Faktoren wie Alter, Begleiterkrankungen, Komedikation, Remissionsstatus, Vortherapie und anderen.

4 Klinisches Bild

Reaktivierungen von HSV-1, HSV-2 können asymptomatisch verlaufen. Die häufigsten klinisch manifesten Reaktivierungen sind Herpes labialis, Herpes-Stomatitis und Herpes genitalis.

Die Reaktivierung von VZV resultiert in der Regel im klinischen Bild der Gürtelrose (Herpes zoster). Diese kann in Abhängigkeit der Immunsuppression mehrere neurologische Segmente erfassen oder disseminiert auftreten.

Sowohl bei HSV-1, HSV-2 als auch bei VZV kann die Reaktivierung bei schwerer Immunsuppression mit einer systemischen Organmanifestationen einhergehen, die mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Eine Übersicht gibt [Tabelle 1](#).

Tabelle 1: Klinische Manifestationen einer Reaktivierung von HSV-1, HSV-2, VZV

	HSV-1	HSV-2	VZV
Reaktivierung	asymptomatisch Herpes labialis Stomatitis ¹ Herpes genitalis Ösophagitis ¹ Hepatitis ¹ Colitis ¹ Pneumonitis ¹ Enzephalitis Keratitis	asymptomatisch Herpes genitalis Hepatitis ¹ Meningitis Encephalitis	Herpes zoster Zoster sine herpete (viszeraler Herpes zoster) Herpes zoster, disseminiert ¹ Hepatitis ¹ Pancreatitis ¹ Pneumonitis ¹ Meningoencephalitis zerebrale Vasculopathie Keratitis, Uveitis, Retinitis

Legende:

¹ bei Immunsuppression

5 Diagnostik

5.1 Diagnostik bei Herpesviren

Die serologische Untersuchung für HSV bzw. VZV (HSV IgG bzw. VZV IgG) kann eine frühere Infektion bestätigen. Da die aktuelle Seroprävalenz bei Erwachsenen aufgrund hoher Primärinfektionsraten in der Kindheit (teils asymptomatisch) bei ungefähr 90 % liegt, ist für die meisten Pat. in der gegebenen Indikation eine antivirale Prophylaxe als Schutz vor einer Reaktivierung – auch ohne vorherige serologische Testung – adäquat.

Es gibt keine Indikation für ein regelmäßiges Screening mit PCR auf Reaktivierungen durch HSV-1, HSV-2 oder VZV.

7 Antivirale Prophylaxe gegen die Reaktivierung von Herpesviren bei Pat. mit soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien (außer Stammzelltransplantation und zelluläre Therapie)

Die Indikationen für eine antivirale medikamentöse Prophylaxe bei Pat. mit soliden Tumoren und hämatologischen Neoplasien sind in [Abbildung 1](#) (betreffend HSV-2 und HSV-2) und in [Abbildung 2](#) (betreffend VZV) zusammengefasst. Die Evidenzbewertung (Stärke der Empfehlung (SoR) und Qualität der Evidenz (QoE) findet sich in [Tabelle 2](#). Obwohl für Reaktivierungen durch VZV eine Impfprophylaxe zur Verfügung steht (Shingrix®), sind die Daten für verschiedene hämatologische Neoplasien bezüglich der Dauer des Impfschutzes noch unzureichend, um bei Pat. mit hohem Risiko den Verzicht auf eine medikamentöse Prophylaxe empfehlen zu können.

Aciclovir ist für die medikamentöse Prophylaxe am besten untersucht und wird am häufigsten eingesetzt. Die verwendeten Dosierungen sind uneinheitlich.

Für die Prophylaxe von Reaktivierungen durch HSV-1 und HSV-2 wird Aciclovir meist in einer Dosierung von 400 mg p.o. 2x tgl. verwendet.

Für die Prophylaxe von Reaktivierungen durch VZV werden Dosierungen von 400 mg 1x tgl. bis 3x tgl. verwendet.

Die Evidenz für Valaciclovir aus Studien ist geringer, in der klinischen Praxis findet es in Dosierungen von 250 mg oder 500 mg 2x tgl. zur antivirale Prophylaxe Anwendung.

Bei beiden Substanzen ist die Höchstdosis in Abhängigkeit von der Nierenfunktion zu beachten.

Die Empfehlungen zur antiviralen Prophylaxe richten sich nach dem Risiko für eine klinisch manifeste Virusreaktivierung.

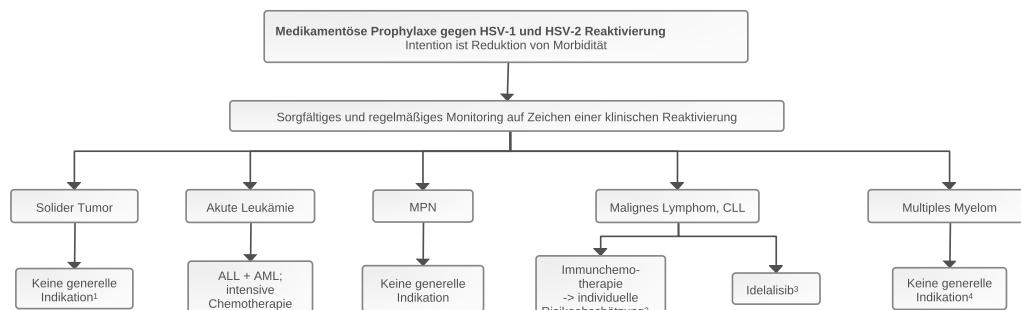
Tabelle 2: Evidenz für die medikamentöse Prophylaxe gegen die Reaktivierung von HSV-1, HSV-2 und VZV

Indikation	Herpesvirus	SoR	QoE	Bemerkung
Solider Tumor Ausnahme kann sein: Kopf-Hals-Tumor; Radiochemotherapie Solider Tumor Ausnahme kann sein: Prednisolon-Äquivalent > 10 mg tgl. länger als 14 Tage	HSV-1, HSV-2 HSV-1, HSV-2 VZV VZV	D C D C	III IIr III IIu	
AML, ALL; intensive Chemotherapie	HSV-1, HSV-2 VZV	B B	I, IIr IIr	
MPN MPN; Ruxolitinib	HSV-1, HSV-2 VZV	C B	IIu IIru	
Malignes Lymphom, CLL; Immunochemotherapie Malignes Lymphom, CLL; Idelalisib Malignes Lymphom, CLL; BTK-/BCL2-Inhibitoren	HSV-1, HSV-2, VZV HSV-1, HSV-2, VZV VZV	B B C	IIu III III	individuelle Risikoabschätzung (Abbildung 1 und 2) obligate Prophylaxe gegen CMV fortgeschrittene Therapielinie
Multiples Myelom Multiples Myelom; Proteasominhibitoren Multiples Myelom; Lenalidomid, Daratumumab, andere	HSV-1, HSV-2 VZV VZV	* A C	* IIu IIlt	

Legende:

* Einschätzung schwierig, da zumeist Aciclovir zur Prophylaxe gegen Herpes zoster verabreicht wurde

Abbildung 1: Indikationen für eine medikamentöse Prophylaxe gegen HSV-1 und HSV-2 Reaktivierung



Legende:

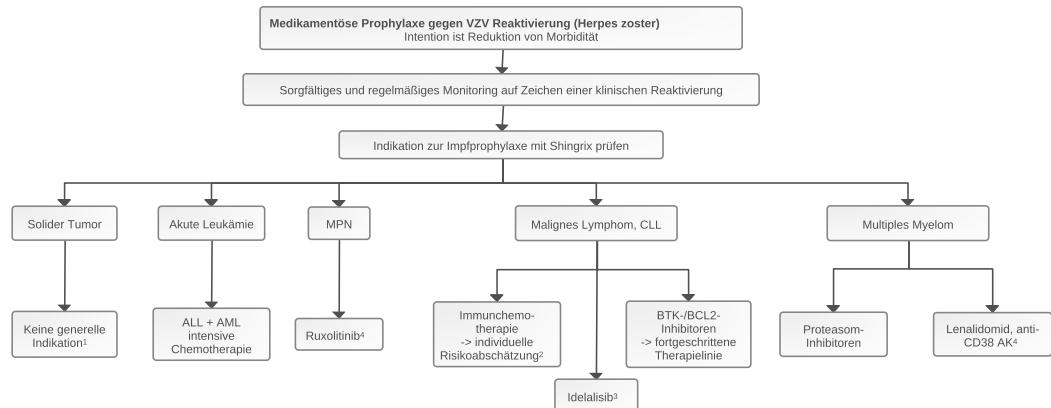
¹ Ausnahme kann sein: Kopf-Hals Tumor + Radiochemotherapie

² Risikofaktoren: > 60 Jahre, Prednisolon-Äquivalenz kumulativ > 2500 mg/m² BSA, > 1. Therapielinie, Therapie mit Bendamustin, Erhaltungstherapie mit anti-CD20 Antikörper, Vorgesichte einer febrilen Neutropenie oder HSV/VZV-Reaktivierung

³ obligate antivirale Prophylaxe gegen CMV-Reaktivierung

⁴ Einschätzung schwierig, da zumeist Aciclovir zur Prophylaxe gegen Herpes zoster verabreicht wurde

Abbildung 2: Indikation für eine medikamentöse Prophylaxe gegen Herpes zoster



Legende:

¹ Ausnahme kann sein: Prednisolon-Äquivalent > 10 mg tgl. länger als 14 Tage

² Risikofaktoren: > 60 Jahre, Prednisolon-Äquivalenz kumulativ > 2500 mg/m² BSA, > 1. Therapielinie, Therapie mit Bendamustin, Erhaltungstherapie mit anti-CD20 Antikörper, Vorgesichte einer febrilen Neutropenie oder HSV/VZV-Reaktivierung

³ obligate antivirale Prophylaxe gegen CMV-Reaktivierung

⁴ Risikofaktoren: ≥2. Therapielinie, Vorbehandlung mit Steroiden, Vorgesichte einer VZV-Reaktivierung, CD4 Zahl < 200/ul

10 Literatur

1. Henze L, Buhl C, Sandherr M et al. (2022) Management of herpesvirus reactivations in patients with solid tumours and hematologic malignancies: update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) on herpes simplex virus type 1, herpes simplex virus type 2, and varicella zoster virus. Ann of Hematol 101(3): 491-511. DOI:10.1007/s00277-021-04746-y
2. Sandherr M et al.: Antiviral prophylaxis in patients with solid tumours and haematological malignancies – Update of the Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Hematol 2015 94(9): 1441 – 50. DOI:10.1007/s00277-015-2447-3

16 Anschriften der Verfasser

Dr. med. Christoph Buhl

Klinikum Leverkusen
Medizinische Klinik 3
Am Gesundheitspark 11
51375 Leverkusen
christoph.buhl@klinikum-lev.de

Prof. Dr. med. Oliver A. Cornely

Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Med.
Zentrum für Klinische Studien
Infektiologie-Hämatologie-Onkologie
Kerpener Str. 62
50937 Köln
oliver.cornely@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Werner Heinz

Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim
Med. Klinik 2
Uhlandstr. 7
97980 Bad Mergentheim
Werner.Heinz@ckbm.de

Dr. med. Larissa Henze

Asklepios Harzklinik Goslar
Medizinische Klinik II
Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Köslinger Str. 12
38642 Goslar
l.henze@asklepios.com

Dr. med. Yascha Khodamoradi

Dr. med. Til Ramón Kiderlen

Vivantes Auguste-Viktoria-Klinikum
Rubensstr. 125
12157 Berlin
tilramon.kiderlen@vivantes.de

PD Dr. med. Philipp Köhler

Universitätsklinikum Köln
Klinik I für Innere Medizin
Kerpener Str. 62
50937 Köln
philipp.koehler@uk-koeln.de

PD Dr. med. Michael Sandherr

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie
und Medizinische Onkologie (DGHO)
Onkopedia-Koordinator
Bauhofstr. 12
10117 Berlin
sandherr@dgho.de

Prof. Dr. med. Martin Schmidt-Hieber

Medizinische Universität Lausitz - Carl Thiem
2. Med. Klinik
Klinik für Hämatologie und Onkologie
Thiemstr. 111
03048 Cottbus
M.Schmidt_Hieber@mul-ct.de

Dr. med. Alrun Seidler

Städtisches Klinikum München
Dept. für Mikrobiologie und
technische Hygiene
Kölner Platz 1
80804 München

Rosanne Sprute

Uniklinik Köln
Klinik I für Innere Medizin
Klinische Infektiologie
50931 Köln
rosanne.sprute@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal

Ruhr-Universität Bochum
Institut für Diversitätsmedizin
Universitätsstr. 150
44801 Bochum
marie.vonlilienfeld-toal@ruhr-uni-bochum.de

17 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#)

Autor*in	Anstel-lung¹	Bera-tung / Gutach-ten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheber-recht / Li-zenz⁴	Honorare⁵	Finanzie-rung wiss-senschaftli-cher Unter-suchungen⁶	Andere fi-nanzielle Beziehun-gen⁷	Persönli-che Bezie-hung zu Vert-e-tungsbe-rechtig-ten⁸
Buhl, Christoph		Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Cornely, Oliver A.	Uniklinik Köln Kerper-ner Str. 62 50937 Köln	Ja Abbvie, Amplyx, Biocon, Biosys, Ci-dara, Da Volterra, Gilead, IQVIA, Jans- sen, Mati-nas, Med-Pace, Men-arini, Mole-cular Partn-ers, MSG-ERC, Noxxon, Octaphar-ma, Pardes, Pfizer, PSI, Scynexis, Seres; Ci-dara	Ja CoRe Con-sulting, Ea-syRadiolo-gy	Ja German Patent and Trade Mark Office (DE 10 2021 113 007.7)	Ja Abbott, Abbvie, Al-Jazeera Phar-maceuti-cals, Astel-las, Gilead, Grupo Bio-toscana/ United Me-dical/ Knight, Hik-ma, Med-Scape, MedUpdate, Merck/MSD, Mylan, Nos-cendo, Pfi-zer, Shio-nogi	Ja Amplyx, Ba-silea, BMBF, Cidara, DZIF, EU-DG RTD (101037867), F2G, Gilead, Matinas, MedPace, MSD, Mundipharma, Octapharma, Pfizer, Scyne-xis	Nein	Nein
Heinz, Werner	seit 2021 Caritas Kranken-haus Bad Mergentheim, bis 2020 Klini-kum Nord-oberpfalz AG, Weiden i.Opf.	Ja Teilnahme an Advisory Board; Abbvie, Am-gen, Astra-Zeneca, Celgene/ BMS, Gi-lead sci-ence, Sano-fi-Aventis,	Nein	Nein	Ja Vortragstä-tigkeit für Abbvie, As-trazeneca, Bristol-My-ers Squibb, Gilead Sci-ences, Janssen,	Nein	Ja Kongress/ Reiseunter-stützung durch Abb-vie, Astel-las, BMS, Ipsen, Novartis	Nein
Henze, La-rissa	seit 04/2022 Asklepios Harzklini-ken GmbH 07/2015 bis 03/2022 Universi-tätsmedizin Rostock	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja Bundesminis-terium für Bildung und Forschung	Nein	Nein
Khodamoradi, Ya-scha	Klinikum der Goethe-Univer-sität Frankfurt	Ja Advisory Board: Gi-lead Scien-ces, MSD, ViiV Health-care, Fer-ring	Nein	Nein	Ja MSD, Else-vier	Nein	Nein	Nein
Kiderlen, Til Ramón	Vivantes Netzwerk für Gesund-heit GmbH	Ja GSK	Nein	Nein	Ja Pfizer GmbH	Ja Pfizer GmbH	Nein	Nein
Köhler, Philipp	Uniklinik Köln, Klinik I für Innere Medizin	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Sandherr, Michael	MVZ Penzberg, Ärztlicher Leiter	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein

Autor*in	Anstel-lung¹	Bera-tung / Gutach-ten²	Aktien / Fonds³	Patent / Urheber-recht / Li-zenz⁴	Honorare⁵	Finanzie-rung wissenschaftli-cher Unter-suchungen⁶	Andere fi-nanzielle Beziehun-gen⁷	Persönli-che Bezie-hung zu Vertre-tungsbe-rechtig-ten⁸
		Roche, Novartis, BMS, Bei-Gene			Roche, Novartis, BMS, GSK, Astra Zeneca			
Schmidt-Hieber, Martin	CTK Cottbus	Ja Celgene GmbH, Amgen GmbH, Kite/Pharma Gilead, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG, Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KG, Shionogi GmbH, Stemline Therapeutics (keine persönlichen Zuwendungen)	Nein	Nein	Nein	Ja klinische Studien	Ja finanzielle Unterstützung bei der Ausrichtung von Veranstaltungen am Carl-Thiem-Klinikum: Janssen-Cilag GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Vifor Pharma Deutschland GmbH, Celgene GmbH (keine persönlichen Zuwendungen)	Nein
Seidler, Alrun	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Sprute, Rosanne	Uniklinik Köln	Nein	Nein	Nein	Ja Pfizer	Nein	Nein	Nein
von Lilienfeld-Toal, Marie	Universitätsklinikum Jena Leibniz-Institut für Naturstoff Forschung und Infektionsbiologie, Jena	Ja Celgene, Gilead, Oncopeptides, MSD, 4DPharma, Janssen, Shionogi, Pfizer	Nein	Nein	Ja Celgene, Gilead, Chugai, Janssen, Novartis, Amgen, Takeda, BMS, Medac, Oncopeptides, Merck, CDDF, abbvie, AstraZeneca, Pfizer, Thermofisher, GSK, CDDF	Ja BMBF, Deutsche Jose Carreras Leukämie-Stiftung, IZKF Jena, DFG, Novartis, Gilead, Deutsche Krebs-hilfe, Celgene, Oncopeptides	Ja Janssen, Celgene	Nein

Legende:

¹ - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

² - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

³ - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

⁴ - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

⁵ - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁶ - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung

⁷ - Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat

⁸ - Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft