

INHALT

HTLV – DIAGNOSTIK UND THERAPIE

- ▶ HTLV – ein aktueller Überblick
Prof. Dr. med. Josef Eberle,
Anna-Lena Kalteis, Ärztin S. 2

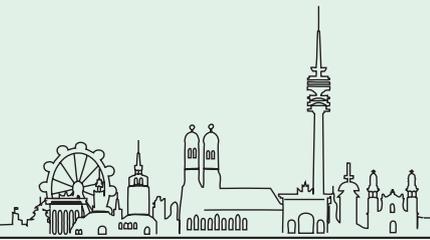
- ▶ HTLV-Diagnostik bei neurologischen
Erkrankungen – sinnvolle Anforderungen
und korrekte Interpretation
Dr. med. Philipp Steininger,
Dr. med. Klaus Korn,
Dr. med. Antje Knöll S. 7

DER KLINISCHE FALL

- ▶ Wiederholte Abklärungsversuche eines
virologischen Therapieversagens ...
oder wie sich diagnostische Leitlinien-
treue manchmal eben doch auszahlt
Dr. med. Florian E. Gottwald,
PD Dr. med. Ulrich Seybold S. 10

IN EIGENER SACHE

- ▶ Veranstaltungshinweis S. 12



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

Ziel dieses Bulletins ist es, Ärzte, Gesundheitsbehörden und Patienten über aktuelle wissenschaftliche und 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 dieses Bulletins die männlich Form, stets sind jedoch alle Geschlechter einbezogen.

Die Redaktion

EDITORIAL

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

ich freue mich, Ihnen kurz die zweite Ausgabe des »Retroviren Bulletins« zum Ausklang des für uns alle so besonderen Jahres 2020 aus München vorzustellen.

Prof. Josef Eberle und Kollegin **Anna-Lena Kalteis** haben einen Überblick zum zweiten wichtigen humanpathogenen Retrovirus, HTLV, verfasst. Ihr Artikel vermittelt zentrales Wissen zu diesem in Deutschland glücklicherweise nicht weit verbreiteten Erreger, beginnend mit dem Aufbau des Erregers, über die Epidemiologie und Diagnostik, hin zu HTLV-assoziierten Krankheitsbildern.

Die Kollegen **Dr. Philipp Steininger**, **Dr. Klaus Korn** und **PD Dr. Antje Knöll** vertiefen in ihrem Beitrag die Thematik einer sinnvollen HTLV-Diagnostik und deren Interpretation bei den neurologischen Erkrankungen, unter anderem visualisiert in einem eingängigen Flussdiagramm.

Die Kollegen **PD Dr. Ulrich Seybold** und **Dr. Florian Gottwald** berichten vom spannenden Fall rezidivierender, nicht voll supprimierter HI-Viruslasten bei einem Patienten. Die Ursachenforschung zur Adhärenz führte mehrmals über das Therapeutische Drug Monitoring (TDM), der Schlüssel zum Erfolg und zu entsprechenden Therapieanpassungen lag aber in hartnäckigen Versuchen der genotypischen Resistenzbestimmung, auch bei relativ niedrigen Viruslasten. Dieses Vorgehen, obgleich nicht immer leicht umzusetzen, entspricht auch der aktuellsten Version der Deutsch-Österreichischen Leitlinien zu ART vom September 2020.

Eine schöne Perspektive ist, dass vom 25. bis 27. März 2021 die **10. DÖAK** (▶ www.doeak2021.de) stattfindet – erstmals als virtuelle Veranstaltung, um den Einschränkungen und Gefahren der Coronavirus-Pandemie Rechnung zu tragen.

Blieben Sie gesund! Mit allen guten Wünschen,
Ihr Professor Oliver T. Keppler



HTLV – ein aktueller Überblick

Die Familie der HTLVs (*human T cell leukemia/lymphoma viruses*) besteht aus bisher vier Mitgliedern. Für HTLV-1 [1, 2], HTLV-2 [3] und HTLV-3 [4, 5] wurden jeweils die Vorläuferviren STLV-1, -2 und -3 in verschiedenen Affenarten entdeckt. Für HTLV-4 [5] wurde das Gegenstück im Affen noch nicht identifiziert. Die gesamte Gruppe dieser Deltaretroviren wird unter dem Begriff PTLV (*primate T lymphotropic viruses*) zusammengefasst. Unterschiedliche Virusisolate im Menschen in Afrika und Asien sind häufig eng verwandt mit den entsprechenden simianen Vorläuferviren in lokal vorkommenden Primaten, was auf eine Vielzahl von Spezies-überschreitende Infektionsereignissen hinweist. Von solchen Übertragungsereignissen ausgehend, haben sich HTLV-1 und HTLV-2 durch Migration vor dem Ende der letzten Eiszeit weltweit ausgebreitet (Abb. 1). Eine weitere Ausbreitungswelle geht auf den Sklavenhandel zurück.

Aufbau

Bei der molekularen Analyse verschiedener Virusstämme ist auffallend, dass im Unterschied zu HIV eine sehr geringe inter- und intraindividuelle Sequenzvariabilität besteht. Dies wird dadurch erklärt, dass nur initial bei der Infektion das RNA-Genom mittels reverser Transkription in DNA umgeschrieben und proviral integriert wird, im weiteren Infektionsverlauf aber eine klonale Expansion von infizierten T-Zellen erfolgt [6]. Die geringe Fehlerrate bei der zellulären Replikation führt zu der genetischen Stabilität dieser Retroviren.

Neben den retroviralen Hauptgenen für Gag (Kapsidproteine), Pro-Pol (Protease, Reverse Transkriptase und Integrase) und Env (Hüllproteine) hat HTLV-1 auch zwei Steuergene – TAX und REX – für die Expression sowie akzessorische Gene. Besonders das TAX hat einiges Potential, um die klonale Proliferation und Onkogenese von HTLV zu erklären [7]. Zusätzlich verfügt dieses Virus aber über ein ungewöhnliches Protein namens HBZ (HTLV-1-bZIP-Faktor), das vom *antisense Strang* transkribiert wird [8]. Das HBZ und auch seine RNA tragen über unterschiedliche Wege wesentlich zur Pathogenese des Virus bei [9], weil beide Faktoren vermutlich den Zustand der Immortalisierung von infizierten CD4⁺-Zellen aufrechterhalten. HBZ wird in allen leukämischen Zellen bei der HTLV-1-assoziierten Leukämie (ATL) exprimiert, während TAX nur bei ca. einem Drittel vorliegt [10].

HTLV-2 ist sehr ähnlich aufgebaut und hat ca. 70% Sequenzhomologie auf Proteinebene zu HTLV-1, aber bestimmte Unterschiede in der Funktion des Steuergens TAX und des HBZ-analogen Gens APH-2 könnten für die abgeschwächte Pathogenität von HTLV-2 eine Rolle spielen [11].

Als zelluläre Rezeptormoleküle für HTLV-1/-2 konnten der ubiquitäre Gluko-

se-Transporter GLUT1 [12] und Neuropilin-1 (NRP-1, BDCA-4) [13] identifiziert werden. HTLV-1 nutzt zusätzlich Heparansulfat-Proteoglykane [14]. Damit kann HTLV-1/-2 von vielen verschiedenen Zellpopulationen aufgenommen werden, für die vollständige Replikation jedoch bevorzugt HTLV-1 CD4⁺-Zellen und HTLV-2 CD8⁺-Zellen. Eine geringere Virusfreisetzung ist u.a. auch aus Dendriten möglich. HTLV-3 dagegen nutzt andere Wege in die Zelle [15].

Vorkommen

Am häufigsten sind Infektionen mit HTLV-1, gefolgt von HTLV-2. Eine Unterscheidung ist serologisch und molekularbiologisch möglich, wurde jedoch in älteren, rein serologischen Prävalenzstudien nicht konsequent durchgeführt. Schätzungen zum Vorkommen von HTLV-1/-2 schwanken zwischen 5 Millionen [16] bis über 22 Millionen [17] an Infizierten weltweit. Die Verbreitung dieser Viren ist sehr ungleichmäßig und starken regionalen Schwankungen unterworfen. Die Durchseuchung kann z.B. bis zu 50% der Bewohner in isolierten Dörfern auf südwestjapanischen Inseln [18] oder bei australischen Ureinwohnern [19] betragen und in den benachbarten Dörfern dagegen sehr gering sein. Ähnlich extreme Prävalenzunterschiede findet man auch für HTLV-2 in Kamerun zwischen Pygmäen und Bantu [20], obwohl sie in der gleichen Region leben. Es ist also generell schwierig, die Durchseuchung mit HTLV für die Bevölkerung eines Landes anzugeben. Regelmäßig wird z.B. bei Schwangeren eine höhere Durchseuchung gefunden als bei Blutspendern, so auch in einer Studie in Westeuropa, bei der eine sechsfach höhere Infektionsrate bei Schwangeren gefunden wurde [21].

Infektionen mit HTLV-3 und -4 sind bisher nur vereinzelt im tropischen Afrika beobachtet worden. Das dem HTLV-3 ent-

sprechende STLV-3 konnte in verschiedenen Pavian-Unterarten und einer Vielzahl kleinerer Affen in West-, Zentral- und Ostafrika nachgewiesen werden [22].

Auf den kosmopolitischen HTLV-1-Subtyp A trifft man in Japan und anderen Regionen, in denen HTLV-1 endemisch ist, wobei endemisch bedeutet, dass die Prävalenz in der Bevölkerung bei ca. 1 bis 2% liegt. Die aktuellsten Zahlen für die japanische Bevölkerung liegen bei 0,84% (1,08 Millionen Infizierte auf 128 Millionen Bevölkerung für 2006 bis 2007) [23, 24]. Sie zeigen eine deutliche Abnahme in den letzten drei Jahrzehnten, so dass derzeit pro Jahr mit ca. 4.000 Neuinfektionen (Frauenanteil 77%) [25] gerechnet wird. Eine weitere Halbierung der Trägerrate in den kommenden beiden Jahrzehnten wird erwartet.

Zu den endemischen Regionen zählen neben Japan die Karibik mit Jamaika und Trinidad (bis 6% im Jahr 1990) [26]. Für Südamerika wurde 2009 eine Blutspenderprävalenz in Arequipa, Peru, mit 1,2 bis 1,7% ermittelt [27]. Im brasilianischen Salvador im Bundesstaat Bahia wurde im selben Jahr die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auf 1,76% geschätzt. Die Durchseuchung der Bevölkerung in der Mashhad-Region im Iran [28] zeigte 2009 eine HTLV-1-Prävalenz von 2,12%.

Dagegen werden die HTLV-1-Subtypen B, D und F in tropischen Ländern Afrikas gefunden, Subtyp E in Süd- und Zentralafrika und Subtyp C in Melanesien.

HTLV-2-Infektionen findet man häufig in indigenen Bevölkerungsgruppen Mittel- und Südamerikas, in Melanesien, im tropischen Afrika sowie bei intravenösen Drogennutzern vorwiegend in Nordamerika.

Übertragungswege und Prävention

Für die Übertragung von HTLV muss ein direkter Kontakt zu infizierten Zellen beste-

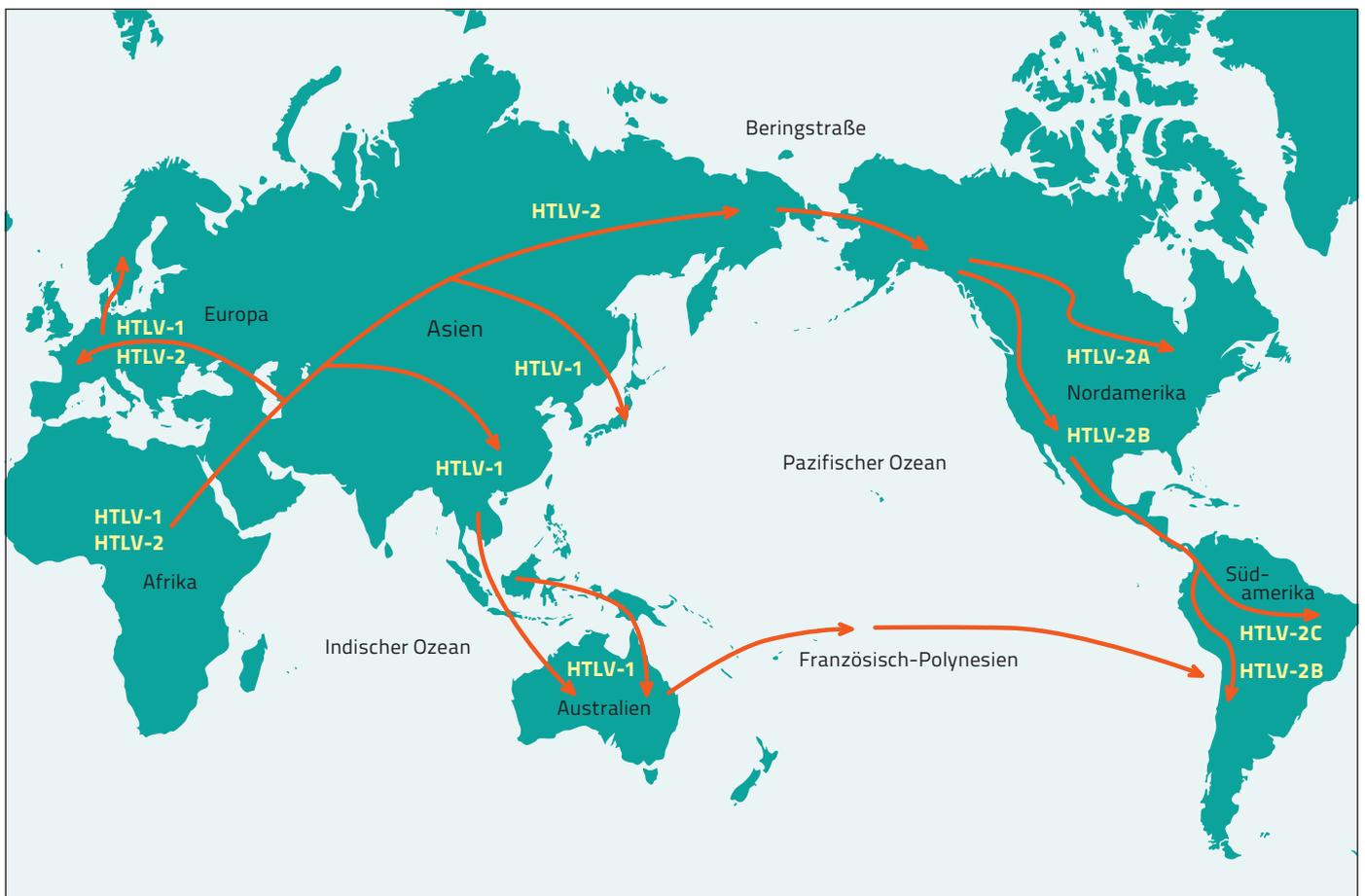


Abb. 1: Die Verbreitungswege von HTLV-1 und HTLV-2 von Afrika aus zu anderen Kontinenten (Quelle: <https://academic.oup.com/ve/article/6/2/veaa053/5876036>, aufgerufen am 16.11.2020).

hen. Blutplasma ist nicht infektiös. Der effektivste Infektionsweg ist das Stillen. In Japan wurde die Übertragungsrate durch Stillverzicht von 20,3% auf 2,5% reduziert [29]. Diese Werte können als typisch gelten. Übersichten mit unterschiedlichen Übertragungswahrscheinlichkeiten aus verschiedenen Studien in Japan und Südamerika findet man bei Rosadas und Taylor [30] sowie bei Itabashi et al. [25].

Wann die Übertragung durch Muttermilch geschieht, ist dagegen noch nicht endgültig geklärt. Einige Untersucher sehen Hinweise, dass erst nach Abfallen der mütterlichen Antikörper (Nestschutz) das Risiko für eine Übertragung durch Stillen ansteigt, also etwa im zweiten Lebenshalbjahr [30]. Wie das Virus von Virus-infizierten Zellen im Magen-Darm-Trakt des Kindes weiter zur Infektion führt, ist jedoch unklar. Das Übertragungsrisiko scheint erhöht zu sein, wenn die provirale Last ($>10^2/10^4$ PBMCs) bei der Mutter erhöht ist [25] oder wenn sie mit *Strongyloides stercoralis* co-infiziert ist [31]. Auch ein sehr hoher Antikörpertiter ist mit einer erhöhten Übertragungsrate durch das Stillen assoziiert.

Grundsätzlich zeichnen sich zwei Präventionswege ab, nämlich – am sichersten – der komplette Stillverzicht oder – mit einem

kleinen, aber nicht genau bekannten Risiko – das Stillen nur in den ersten 3 Lebensmonaten, wenn keine hohe provirale Last (PVL) bei der Mutter vorliegt.

Für das restliche Mutter-zu-Kind-Infektionsrisiko von $\geq 2,5\%$ kommt eine Übertragung *in-utero* oder peripartal in Frage. Zwei Fallberichte zeigen eine HTLV-Infektion bei nicht-gestillten Kindern, die durch eine elektive Kaiserschnittentbindung zur Welt kamen, und belegen damit die sehr seltene Möglichkeit einer HTLV-Übertragung bereits *in-utero* [30]. Ob das peripartale Infektionsrisiko ($\geq 2,5\%$) durch einen elektiven Kaiserschnitt gesenkt werden kann, bleibt unklar, denn obwohl in einer brasilianischen Untersuchung alle 41 der so entbundenen Kinder im PCR-Test über 39 Lebensmonate negativ blieben [32], war für eine Bewertung die statistische Aussagekraft zu gering (Erwartungswert = 1, beobachtet = 0).

Ein anderer wichtiger Übertragungsmodus für HTLV ist ungeschützter Sexualverkehr. Hier ist in vielfachen Untersuchungen ein höheres Infektionsrisiko von Mann zu Frau belegt als umgekehrt. In diskordanten Partnerschaften steigt die Prävalenz für Frauen mit dem Lebensalter viel deutlicher als für Männer. Die Neuinfektionsrate lag bei seronegativen Frauen mit seroposi-

tiven Männern mit 4,9% pro Jahr gut vierfach über der von seronegativen Männern mit seropositiven Frauen mit 1,2% pro Jahr [23]. Natürlich ist damit auch eine effiziente HTLV-Übertragung von Mann zu Mann wahrscheinlich, was bisher aber wenig untersucht wurde. In Japan gilt die HTLV-Infektion als sexuell übertragbare Krankheit.

In Ländern mit messbarer HTLV-Durchseuchung sind Bluttransfusionen mit zellhaltigen Präparaten und Organtransplantationen ein ernsthaftes Infektionsrisiko. Daher wird in vielen Staaten eine entsprechende Antikörpertestung auf HTLV-1/-2 durchgeführt, soweit die finanziellen und technischen Möglichkeiten bestehen. Einzelne Fälle von Transplantations-assoziierten HTLV-1-Übertragungen wurden auch in Deutschland beobachtet (siehe S. 7 in diesem Heft: Beitrag Korn et al.). Die Infektionsrate kann bis zu 60% [33] pro transfundiertem Blutprodukt liegen.

Diagnostik

Für den Infektionsnachweis existieren verschiedene Suchtests. Während früher ein Partikel-Agglutinationstest überwiegend in Japan zum Einsatz kam, werden mittlerweile in Ländern mit ausreichender Labor-

infrastruktur moderne Ligandenassays eingesetzt, die mit Luminiszenz-Detektion spezifische Antikörper gegen HTLV-1 und -2 nachweisen. Diese Tests sind erprobt in Großserientestungen, z.B. beim Blutspenderscreening in Japan, den USA und einigen europäischen Ländern. Typische Spezifitäten liegen bei über 99 %, die Sensitivitäten werden mit 100 % angegeben. Der prädikative Wert eines positiven Ergebnisses ist jedoch bei niedriger Durchseuchung selbst bei hoher Spezifität des Suchtests sehr gering. Somit müssen zur Bestätigung weitere Testschritte folgen. Hier hat man die Auswahl zwischen Westernblots oder einem Line-Immuno-Assay (LIA). Letzterer bringt weniger indifferente Ergebnisse und lässt sich aufgrund der Standardisierung einfacher interpretieren. Auf dieser Bestätigungstest-Ebene ist meist eine ausreichende Differenzierung zwischen HTLV-1 und HTLV-2 möglich.

Als alternative Bestätigungstests können molekulare Nukleinsäure-Amplifikations-Tests (NATs, z.B. PCR) zur Detektion von HTLV-1 bzw. HTLV-2 eingesetzt werden (Abb. 2). Abweichend davon empfiehlt sich bei Patienten nach Transplantation beim Auftreten HAM/TSP- oder ATL-typischer Symptome eine NAT-Diagnostik, trotz negativem Antikörperbefund.

Bei der PCR ist es wichtig, EDTA-Blut als Ausgangsmaterial zu wählen. Neben dem Infektionsnachweis in Zellen erlaubt die Bestimmung der proviralen Last (PVL), also des Anteils HTLV-infizierter Zellen in peripheren Blut-Lymphozyten (PBMCs), eine prognostische Aussage für das Risiko einer Mutter-zu-Kind-Übertragung (<0,1 % vernachlässigbar, >3% erhöht), für die Entwicklung neurologischer Symptome (>1%) [34] und für die Progression zu einer T-Zell-Leukämie (PVL >4%) [23]. Gesunde HTLV-

Träger haben durchschnittlich eine PVL von ca. 0,3% [35].

Als spezielle Diagnostik ist die Bestimmung des Liquor/Serum-Quotienten für HTLV-Antikörper eine interessante Möglichkeit, um den Zusammenhang mit neurologischen Symptomen bei einer HTLV-Infektion abzuklären (siehe S.7 in diesem Heft: Beitrag Korn et al.).

Mit der HTLV-Infektion assoziierte Erkrankungen

ATL

Die mit ATL abgekürzte HTLV-1-assoziierte T-Zell-Leukämie des Erwachsenen (*adult T cell leukemia*, ICD-10-WHO 2019 C91.5) wird bei ca. 1 bis 5 % der HTLV-1-Infizierten [36] mit einem Erkrankungsgipfel im sechsten bis siebentem Lebensjahrzehnt beobachtet [23]. Höhere ATL-Inzidenzen, ein um zehn Jahre früherer Erkrankungsgipfel und eine kürzere Überlebenszeit (3,5 Monate nach Diagnose) wurden in Studien aus Südamerika berichtet [37]. Bei vorbestehender HTLV-1-Infektion wurde unter Organtransplantation eine deutlich erhöhte Erkrankungswahrscheinlichkeit und ein zeitlich schnellerer Verlauf gesehen [23]. Vermutlich haben Faktoren wie Immunsuppression, Beobachtungsdauer, Genetik der Bevölkerung und Co-Faktoren – wie die bereits oben erwähnte Infektion mit *Strongyloides stercoralis* – über den stetigen Entzündungsreiz einen Einfluss auf die ATL-Pathogenese. Männer sind regelmäßig häufiger betroffen.

Die ATL ist eine aggressive maligne Erkrankung mit einer klonalen Expansion reifer T-Zellen. ATL-Zellen sind durch die Oberflächenmarker CD3⁺, CD4⁺, CD5⁺, CD7⁻, CD8⁻, CD25⁺ charakterisiert. Nach

Prävention

durch Kontrolle der Übertragungswege:

- bei bekannter Infektion nicht stillen bzw. stillen für maximal 3 Monate
- STD-Prävention (Testung bei Herkunft aus Endemiegebiet oder bei bekanntem Risiko)
- Nadelaustauschprogramme (für Nutzer intravenöser Drogen; HTLV-2)
- Testung bei Herstellung zellhaltiger Blutprodukte, Organspende

der Shimoyama-Klassifikation werden vier Verlaufsformen unterschieden – akut: 55 bis 60 %, schwelend: 5 bis 10 %, lymphomatös: 20 bis 25 % und chronisch 10 bis 20 % –, für die das mittlere Überleben zwischen sechs und 24 Monate nach Diagnose liegt.

HAM/TSP

Ungefähr 0,25 bis 3,8 % der HTLV-1-Infizierten [35] entwickeln eine langsam fortschreitende, demyelinisierende neurologische Erkrankung mit dem Bild einer spastischen Paraparese, Blasensphinkterstörung, Gangunsicherheit und einer Vielzahl sensorischer Symptome. Diese Krankheit wird als HAM/TSP abgekürzt (*HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis*, ICD-10-WHO 2019 G04.1). Etwa die Hälfte der Patienten ist 20 Jahre nach Beginn der Symptome auf einen Rollstuhl angewiesen, 6 bis >20 % jedoch schon nach zwei Jahren. Hier sind Frauen häufiger betroffen und die Erkrankung tritt meist im vierten bis fünften Lebensjahrzehnt auf. Bei Mutter-zu-Kind-Infektionen sind aber auch deutlich niedrigere Erkrankungsalter beobachtet worden [35].

ID

Eine weitere mit HTLV-1 assoziierte klinische Entität wird im Englischen als *infective dermatitis* (ID, ICD-10-WHO 2019 Z22.6) [38] bezeichnet. Die Hautmanifestation geht häufig mit der HAM/TSP einher oder ist ein Anzeichen für einen drohenden Übergang von der asymptomatischen HTLV-Trägerschaft zur neurologischen Erkrankung. Sie ist neben der PVL als Prognosemarker zu sehen.

HU

Relativ häufig mit HAM/TSP in Verbindung wird die HTLV-1-assoziierte Uveitis (HU) be-

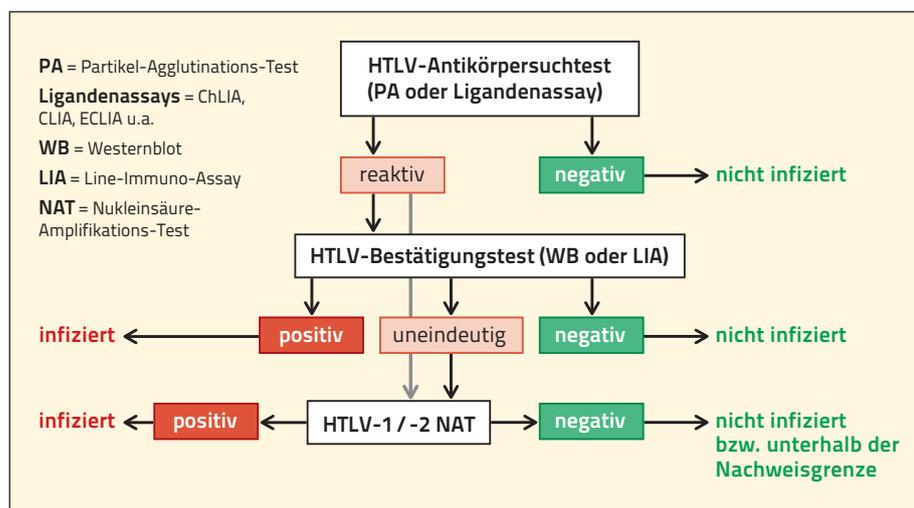


Abb. 2: Flussdiagramm der HTLV-Diagnostik.

Häufigste Erkrankungsformen:

HAM/TSP – HTLV-1-Associated Myelitis/Tropical Spastic Paraparesis

(0,25 bis 3,8% der Infizierten)

ATL – Adult T cell leukemia

(1 bis 5% der Infizierten bei Infektion
durch Muttermilch)

ID – Infective Dermatitis

(häufig assoziiert mit HAM/TSP)

HU – HTLV-1-associated Uveitis

obachtet. Daneben gibt es noch weitere Erkrankungen des Auges die mit der HTLV-1-Infektion einhergehen können [39].

HTLV-2

Insgesamt ist die Infektion mit HTLV-2 deutlich geringer pathogen und führt nach bisherigem Forschungsstand nur zu einem HAM/TSP-artigen Krankheitsbild mit geringeren Manifestationsraten und einem langsameren Krankheitsverlauf.

Therapie

ATL

Die Therapie der ATL bleibt eine Herausforderung, auch wenn in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte erzielt werden konnten. Immerhin können heute ca. 40% der Patienten durch eine allogene Stammzelltransplantation und weitere 10 bis 20% nach einer Chemotherapie für mehr als fünf Jahre in eine komplett therapiefreie Tumor-Remission gebracht werden.

Für die Entscheidung zwischen aufmerksamer Beobachtung des Verlaufs (*watchful waiting*) und einem therapeutischen Eingreifen hat sich die Unterscheidung zwischen »indolenten« und »aggressiven« ATL-Formen etabliert. Indolent sind die schwelenden und günstig-chronischen ATL-Typen, aggressiv die ungünstig-chronischen, die lymphomatösen und die akuten ATL-Typen. Die Kombination von Azidothymidin (Zidovudin) mit Interferon alfa (IFN- α) zeichnet sich durch ein gutes Ansprechen bei den indolenten ATL-Formen und einem Subtyp der akuten ATL mit Wildtyp p53 aus und wurde somit zur Standardtherapie. Auch Patienten mit aggressiven ATL-Formen profitieren bei der Chemothe-

rapie davon, wenn sequentiell oder gleichzeitig AZT/IFN- α verabreicht wird. Der Wirkungsmechanismus scheint in der Aktivierung der Immunantwort und einer Hemmung der Neuinfektionsrate von Zellen durch Hemmung der reversen Transkription zu liegen. Es wurden Änderungen des Klonalitätsmusters beobachtet. Offensichtlich benötigen maligne Tumorzellklone für ihr Überleben in der Mikroumgebung de-novo-infizierte T-Zellen.

Für die Verbesserung der Überlebenschancen werden aktuell unterschiedliche neue Therapien erprobt. Monoklonale Antikörper in Verbindung mit Chemotherapie hatten bisher keine überzeugenden Effekte. Präklinische Phase-1-Studien mit epigenetischen Inhibitoren (z.B. Valemestostat; DS-3201) verliefen vielversprechend. Aktuell am weitesten fortgeschritten ist eine Kombinationstherapie mit Arsen-Trioxid/AZT/IFN- α , die in Phase-2-Studien bei Patienten mit ungünstiger Prognose (*relapsed/refractory ATL*) teilweise komplette Remissionen für bis zu 18 Monate nach Therapieende erzielen konnte. Ein besonders interessanter Ansatz besteht aus Vakzineversuchen mit dem Ziel, u.a. eine Anti-TAX-Antwort zu generieren, die letztlich die Proliferation von Zellklonen über die Induktion einer starken T-Zellantwort stoppt [36].

HAM/TSP

Die Entwicklung von neurologischen Symptomen steht im Zusammenhang mit der proviralen Last (PVL) und dem HTLV-1-Titer im Liquor. Die verfügbaren Evidenzen für medikamentöse Therapien sind schwach, da sie vorwiegend auf Beobachtungsstu-

dien beruhen. Die Infizierten können in drei Gruppen klassifiziert werden:

1. Patienten ohne bzw. mit sehr langsamer Progression zu HAM/TSP-Patienten,
2. Patienten mit langsamer Progression und
3. Patienten mit schneller Progression.

Für Patienten der Gruppe 1 wird aktuell die aufmerksame Beobachtung ohne weitere medikamentöse Therapie empfohlen. Für Patienten der Gruppen 2 und 3 kommen Glukokortikoide in unterschiedlichen Konzentrationen und Schemata zum Einsatz [40]. Antivirale Medikationen hatten bisher keinen signifikanten Einfluss auf die PVL und auf die klinische Progression. Die Messwerte von Neopterin und CxCL10 im Liquor sind hoch mit der Progression korreliert und können gut für die Therapieplanung eingesetzt werden [41].

Quellen

- 1 Poesz BJ, Ruscetti FW, Gazdar AF et al. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. PNAS 1980; 77: 7415-7419.
» <https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7415>
- 2 Yoshida M, Miyoshi I, Hinuma Y. Isolation and characterization of retrovirus from cell lines of human adult T-cell leukemia and its implication in the disease. PNAS 1982; 79: 2031-2035.
» <https://doi.org/10.1073/pnas.79.6.2031>
- 3 Kalyanaraman VS, Sarngadharan MG, Robert-Guroff M et al. A new subtype of human T-cell leukemia virus (HTLV-II) associated with a T-cell variant of hairy cell leukemia. Science 1982; 218: 571-573.
» <https://doi.org/10.1126/science.6981847>

Weitere Quellverweise 4 bis 41: s.S.6

Prof. Dr. med. Josef Eberle

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

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

eberle@mvp.lmu.de



Anna-Lena Kalteis, Ärztin

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

Pettenkoferstraße 9a · 80336 München

kalteis@mvp.lmu.de



- 4 Calattini S, Chevalier SA, Duprez R et al. Discovery of a new human T-cell lymphotropic virus (HTLV-3) in Central Africa. *Retrovirology* 2005; 2: 30. [▶ https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-30](https://doi.org/10.1186/1742-4690-2-30)
- 5 Wolfe ND, Heneine W, Carr JK et al. Emergence of unique primate T-lymphotropic viruses among central African bushmeat hunters. *PNAS* 2005; 102(22): 7994-7999. [▶ https://doi.org/10.1073/pnas.0501734102](https://doi.org/10.1073/pnas.0501734102)
- 6 Gessain A, Gallo RC, Franchini G. Low degree of human T cell leukemia/lymphoma virus type I genetic drift in vivo as a means of monitoring viral transmission and movement of ancient human populations. *J. Virol.* 1992; 66: 2288-2295. [▶ https://doi.org/10.1128/JVI.66.4.2288-2295.1992](https://doi.org/10.1128/JVI.66.4.2288-2295.1992)
- 7 Mohanty S, Harhaj EW. Mechanisms of Oncogenesis by HTLV-1 Tax. *Pathogens* 2020; 9(7): Artikel 543. [▶ https://doi.org/10.3390/pathogens9070543](https://doi.org/10.3390/pathogens9070543)
- 8 Larocca D, Chao LA, Seto MH et al. Human T-cell leukemia virus minus strand transcription in infected T-cells. *Biochem Biophys Res Comm* 1989; 163: 1006-13. [▶ https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)92322-x](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)92322-x)
- 9 Matsuoka M, Mesnard JM. HTLV-1 bZIP factor: the key viral gene for pathogenesis. *Retrovirology* 2020; 17 (2): 1-8. [▶ https://doi.org/10.1186/s12977-020-0511-0](https://doi.org/10.1186/s12977-020-0511-0)
- 10 Martin JL, Maldonado JO, Mueller JD et al. Molecular studies of HTLV-1 replication: An update. *Viruses* 2016; 8(2) Artikel 31. [▶ https://doi.org/10.3390/v8020031](https://doi.org/10.3390/v8020031)
- 11 Martinez MP, Al-Saleem J, Green PL. Comparative virology of HTLV-1 and HTLV-2. *Retrovirology* 2019; 16 Artikel 21. [▶ https://doi.org/10.1186/s12977-019-0483-0](https://doi.org/10.1186/s12977-019-0483-0)
- 12 Manel N, Kim FJ, Kinet S et al. The ubiquitous glucose transporter GLUT-1 is a receptor for HTLV. *Cell* 2003; 115(4): 449-59. [▶ https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00881-x](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00881-x)
- 13 Ghez D, Lepelletier Y, Lambert S et al. Neuropilin-1 is involved in human T-cell lymphotropic virus type 1 entry. *J. Virol.* 2006; 80: 6844-6854. [▶ https://doi.org/10.1128/JVI.02719-05](https://doi.org/10.1128/JVI.02719-05)
- 14 Jones KS, Petrow-Sadowski C, Bertolette DC et al. Heparan sulfate proteoglycans mediate attachment and entry of human T-cell leukemia virus type 1 virions into CD4⁺-T cells. *J. Virol.* 2005; 79: 12692-1270. [▶ https://doi.org/10.1128/JVI.79.20.12692-12702.2005](https://doi.org/10.1128/JVI.79.20.12692-12702.2005)
- 15 Jones KS, Huang YK, Chevalier SA et al. The receptor complex associated with human T-cell lymphotropic virus type 3 (HTLV-3) Env-mediated binding and entry is distinct form, but overlaps with, the receptor complexes of HTLV-1 and HTLV-2. *J. Virol.* 2009; 83: 5244-55. [▶ https://doi.org/10.1128/JVI.02285-08](https://doi.org/10.1128/JVI.02285-08)
- 16 Gessain A, Cassar O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. *Front. Micro-biol.* 2012; 3: 388. [▶ https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388](https://doi.org/10.3389/fmicb.2012.00388)
- 17 Gessain A. Le rétrovirus humain oncogène HTLV-1: épidémiologie descriptive et moléculaire, origine, évolution et aspects diagnostiques et maladies associées. *Bull. Soc. Pathol. Exot.* 2011; 104: 167. [▶ https://doi.org/10.1007/s13149-011-0174-4](https://doi.org/10.1007/s13149-011-0174-4)
- 18 Tajima K, Kamura S, Ito S et al. Epidemiological features of HTLV-1 carriers and incidence of ATL in an ATL-endemic island: A report of the community-based co-operative study in Tsushima, Japan. *Int. J. Cancer*; 1987, 40: 741-746. [▶ https://doi.org/10.1002/ijc.2910400605](https://doi.org/10.1002/ijc.2910400605)
- 19 Einsiedel L, R. Woodman RJ, Flynn M et al. Human T-Lymphotropic Virus type 1 infection in an Indigenous Australian population: epidemiological insights from a hospital-based cohort study. *BMC Public Health* 2016; 16: 787. [▶ https://doi.org/10.1186/s12889-016-3366-5](https://doi.org/10.1186/s12889-016-3366-5)
- 20 Mauclère P, Meertens L, Afonso P et al. HTLV-2 in Central Africa: HTLV-2 subtype B strains similar to those found in Amerindian tribes are endemic in Bakola Pygmies from south Cameroon but not in surrounding Bantus and Baka Pygmies. *Retrovirology* 2011; 8 (Suppl 1): A82. [▶ https://doi.org/10.1186/1742-4690-8-S1-A82](https://doi.org/10.1186/1742-4690-8-S1-A82)
- 21 Taylor GP, Bodeus M, Courtois F et al. The seroepidemiology of human T-lymphotropic viruses: types I and II in Europe: a prospective study of pregnant women. *J. Acq. Immun. Def. Synd.* 2005; 38: 104-109. [▶ https://doi.org/10.1097/00126334-200501010-00018](https://doi.org/10.1097/00126334-200501010-00018)
- 22 Mahieux R, Gessain A. HTLV-3/STLV-3 and HTLV-4 Viruses: Discovery, Epidemiology, Serology and Molecular Aspects. *Viruses* 2011; 3: 1074-1090. [▶ https://doi.org/10.3390/v3071074](https://doi.org/10.3390/v3071074)
- 23 Iwanaga M. Epidemiology of HTLV-1 Infection and ATL in Japan: An Update. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 1-11. [▶ https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01124](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01124)
- 24 Satake M, Yamaguchi K, Tadokoro K. Current prevalence of HTLV-1 in Japan as determined by screening of blood donor. *J. Med. Virol.* 2012; 84(2): 327-335. [▶ https://doi.org/10.1002/jmv.23181](https://doi.org/10.1002/jmv.23181)
- 25 Itabashi K, Miyazawa T, Sekizawa A et al. A Nationwide Antenatal Human T-Cell Leukemia Virus Type-1 Antibody Screening in Japan. *Front. Microbiol.* 2020; 11: article 595: 1-12. [▶ https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00595](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00595)
- 26 Proietti FA, Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC et al. Global epidemiology of HTLV-1 infection and associated diseases. *Oncogene* 2005; 24: 6058-68. [▶ https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208968](https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208968)
- 27 Quispe NCS, Feria EB, Santos-Fortuna EDL et al. Confirming the presence of HTLV-1 infection and the absence of HTLV-2 in blood donors from Arequipa, Peru. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 2009; 51: 25-29. [▶ https://doi.org/10.1590/S0036-46652009000100005](https://doi.org/10.1590/S0036-46652009000100005)
- 28 Rafatpanah H, RezaHedayati-Moghaddam M, Fathimoghadam F et al. High prevalence of HTLV-I infection in Mashhad, Northeast Iran: A population-based seroepidemiology survey. *J. Clin. Virol.* 2011; 52(3): 172-176. [▶ https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.004](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.07.004)
- 29 Hino S. Establishment of the milk-borne transmission as a key factor for the peculiar endemicity of human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1): the ATL prevention program nagasaki. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 2011; 87: 152-166. [▶ https://doi.org/102183/pjab.87.152](https://doi.org/102183/pjab.87.152)
- 30 Rosadas C, Taylor GP. Mother-to-child HTLV-1 transmission: Unmet research needs. *Front. Microbiol.* 2019; 10: 1-18. [▶ https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00999](https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00999)
- 31 Gotuzzo E, Moody J, Verdonck K et al. Frequent HTLV-1 infection in the offspring of Peruvian women with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis or strongyloidiasis. *Rev Panam Salud Publica* 2007; 22(4): 223-30. [▶ https://doi.org/10.1590/s1020-49892007000900001](https://doi.org/10.1590/s1020-49892007000900001)
- 32 Bittencourt AL, Sabino EC, Costa MC et al. No evidence of vertical transmission of HTLV-1 in bottle-fed children. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo* 2002; 44: 63-65. [▶ https://doi.org/10.1590/S0036-46652002000200002](https://doi.org/10.1590/S0036-46652002000200002)
- 33 ECDC. Geographical distribution of areas with a high prevalence of HTLV-1 infection. Technical Report 2015. [▶ https://doi.org/10.2900/047633](https://doi.org/10.2900/047633)
- 34 Nagai M, Usuku K, Matsumoto W et al. Analysis of HTLV-I proviral load in 202 HAM/TSP patients and 243 asymptomatic HTLV-I carriers: high proviral load strongly predisposes to HAM/TSP. *J Neurovirol.* 1998; 4(6): 586-93. [▶ https://doi.org/10.3109/13550289809114225](https://doi.org/10.3109/13550289809114225)
- 35 Schwalb A, Pérez-Muto V, Cachay R et al. Early-Onset HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis. *Pathogens* 2020; 9: 450. [▶ https://doi.org/10.3390/pathogens9060450](https://doi.org/10.3390/pathogens9060450)
- 36 El Hajj H, Tsukasaki K, Cheminant M et al. Novel Treatments of Adult T Cell Leukemia Lymphoma. *Front. Microbiol.* 2020; 11: 1-12. [▶ https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01062](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01062)
- 37 Ramassamy J-L, Tortevoe P, Ntab B et al. ATL incidence rate in French Guiana. *Blood advances* 2020; 4, 9: 2044-48. [▶ https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001628](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020001628)
- 38 Sweet RD. A pattern of eczema in Jamaica. *Br J Dermatol* 1966; 78(2): 93-100. [▶ https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1966.tb12181.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1966.tb12181.x)
- 39 Kamoi K. HTLV-1 in Ophthalmology. 2020, *Front. Microbiol.* [▶ https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00388](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00388)
- 40 Araujo A, Bangham CRM, Casseb J et al. On behalf of the International Retrovirology Association Neurology. Management of HAM/TSP Systematic review and consensus-based recommendations 2019. *Neurol Clin Pract* 2020; 1-8. [▶ https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000832](https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000832)
- 41 Sato T, Yagishita N, Tamaki K et al. Proposal of Classification Criteria for HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis Disease Activity. *Front. Microbiol.* 2018; 9: 1651. [▶ https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01651](https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01651)

HTLV-Diagnostik bei neurologischen Erkrankungen – sinnvolle Anforderungen und korrekte Interpretation

Die HTLV-1-Infektion kann zu einem breiten Spektrum neurologischer Symptome führen. Die häufigste neurologische Manifestation trägt die Bezeichnung HAM/TSP aufgrund der unabhängigen doppelten Erstbeschreibung 1956 in der Karibik als tropische spastische Paraparese (TSP) und 1986 in Japan als HTLV-assoziierte Myelopathie (HAM). Die ätiologische Identität der beiden Krankheitsbilder wurde erst darauffolgend erkannt.

Pathogenese

Die HAM/TSP ist eine chronisch-progressive neuroinflammatorische Erkrankung des ZNS, die sich als demyelinisierende Myelitis vorrangig im Thorakalmark manifestiert. Die Proliferation HTLV-1-infizierter CD4⁺- und CD8⁺-T-Zellen im ZNS löst eine intrathekale zelluläre und humorale HTLV-spezifische Immunreaktion aus. Die Aktivierung von Mikroglia und die Produktion von inflammatorischen Zytokinen führt zu einem neurotoxischen Milieu und damit zur Atrophie, axonalen Schädigung und Demyelinisierung im ZNS [1].

Klinische Manifestationen und Differentialdiagnose

Die HAM/TSP ist typischerweise durch eine langsam progrediente spastische Paraparese der unteren Extremität und urogenitale Störungen (u.a. Blasenfunktionsstörung, erektile Dysfunktion) charakterisiert. Seltener und weniger ausgeprägt sind distal betonte sensible Defizite oder Dysästhesien. Aufgrund der klinischen Präsentation sind verschiedene Autoimmunerkrankungen eine wichtige Differentialdiagnose, vor allem demyelinisierende Erkrankungen des ZNS (z.B. Multiple Sklerose [4]) und verschiedene Formen der immun-vermittelten Polyneuritis (z.B. Guillain-Barré Syndrom).

Da in Deutschland die HTLV-1-Infektion sehr selten ist und zudem nur ein kleiner Teil der Infizierten eine HTLV-1-assoziierte neurologische Erkrankung entwickelt, stellt diese Erkrankung eine klinische Rarität dar. Aufgrund der klinischen Vielfalt der HAM/TSP und deren Seltenheit ist somit der wichtigste klinisch-diagnostische Schritt, die Möglichkeit einer HTLV-1-assoziierten neurologischen Erkrankung zu berücksichtigen. Dies sollte insbesondere dann geschehen, wenn auch epidemiologische Hinweise für eine HTLV-1-Infektion vorliegen, wie z.B. bei Herkunft des Patienten oder dessen Sexualpartners aus einem HTLV-

Endemiegebiet oder – seltener – das Vorliegen eines intravenösen Drogenkonsums.

Vorgehen zur diagnostischen Abklärung

Die virologische Diagnostik basiert auf einer Stufendiagnostik, bei der im ersten Schritt eine HTLV-Infektion nachgewiesen bzw. ausgeschlossen wird. Hierfür ist zunächst eine Serumprobe ausreichend; zur Abklärung zweifelhafter Befunde ist dann gegebenenfalls zusätzlich EDTA-Vollblut nötig. Erst bei gesicherter HTLV-Infektion des Patienten wird eine erweiterte serologische und molekularbiologische Diagnostik aus Blut und Liquor durchgeführt, um das Vorliegen einer HAM/TSP abzuklären. Die immer wieder praktizierte alleinige Einsendung eines Liquors für die HTLV-Serologie oder die HTLV-PCR »zum Ausschluss einer HTLV-Infektion« ist nicht aussagekräftig. Bei negativen Ergebnissen der Liquordiagnostik kann eine HTLV-Infektion dennoch nicht ausgeschlossen werden, und selbst ein eindeutig positives Ergebnis ist ohne Verifizierung und vergleichende Quantifizierung durch die Untersuchung einer parallelen Blutprobe nur mit großen Vorbehalten zu betrachten.

Wie im Flussdiagramm (Abb. 1) dargestellt, ist der erste Schritt in der HTLV-Diagnostik daher die Durchführung eines hochsensitiven Screeningtests aus Serum oder Plasma, der HTLV-1- und HTLV-2-spezifische Antikörper erfasst. Ist dieser Test negativ, kann eine HTLV-Infektion und damit auch eine HAM/TSP mit sehr hoher Sicherheit ausgeschlossen werden. Auch wenn das diagnostische Fenster bis zur HTLV-Serokonversion mit mehreren Wochen bis Monaten relativ lang sein kann, ist das Risiko eines falsch-negativen Testergebnisses bei der Verdachtsdiagnose HAM/TSP extrem gering, da diese Erkrankung in der Regel eine jahre- bis jahrzehntelange Latenz bis zur Manifestation aufweist. Eine weitere Diagnostik ist daher bei negativem Screeningtest (dem mit Abstand häufigsten Fall) nicht erforderlich. Lediglich in Sonder-situationen (z.B. Therapie mit B-Zell-depletierenden Antikörpern, Z.n. Transplantation) sollte bereits primär eine PCR-Diagnostik aus EDTA-Vollblut in Betracht gezogen werden.

Anders ist dies bei einem reaktiven Screeningtest-Ergebnis. Aufgrund der sehr niedrigen Prävalenz der HTLV-Infektion in Deutschland ist ein erheblicher Teil der re-

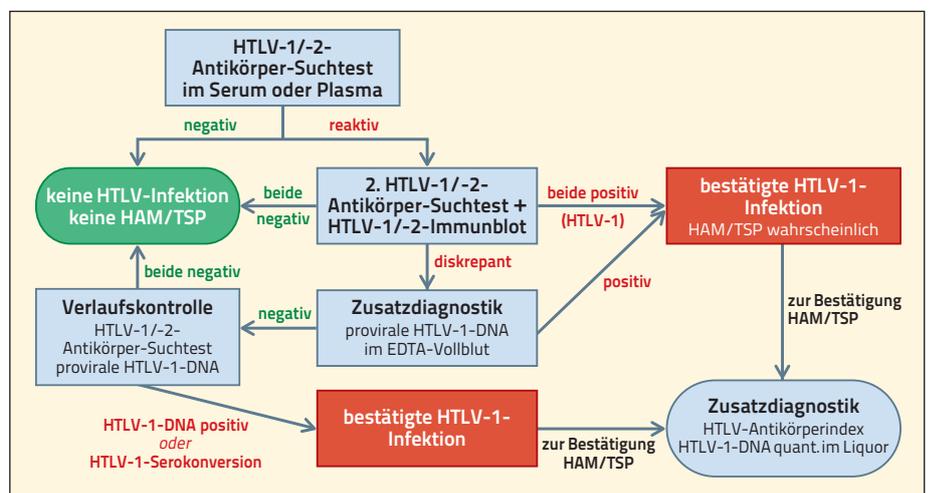


Abb. 1: Flussdiagramm der HTLV-Diagnostik bei Verdacht auf HTLV-assoziierte neurologische Erkrankung (HAM/TSP).

aktiven Testergebnisse falsch positiv, auch wenn die bei uns verfügbaren Tests eine hohe Spezifität aufweisen. Es ist daher unbedingt die Abklärung eines reaktiven Suchtests mit weiteren Tests erforderlich. Hierfür ist es sinnvoll, einen weiteren hochempfindlichen HTLV-Antikörper-Screeningtest sowie einen HTLV-Antikörper-Bestätigungstest in Form eines Immunoblots einzusetzen. Dabei dient der zweite Screeningtest der besseren Absicherung im Falle eines negativen Immunoblot-Ergebnisses. Wenn beide Tests negativ sind, kann auch hier mit sehr hoher Sicherheit davon ausgegangen werden, dass keine HTLV-Infektion vorliegt und es sich um ein falsch positives Ergebnis im initialen Suchtest handelte. Die Durchführung einer weiteren HTLV-Diagnostik ist dann nicht erforderlich.

Mit einem positiven Immunoblot kann anhand typspezifischer rekombinanter Antigene eine Differenzierung von HTLV-1- und HTLV-2-Antikörpern erfolgen. Wenn beide Tests positiv sind und der Immunoblot eine eindeutige HTLV-1-Spezifität aufweist, kann von einer HTLV-1-Infektion ausgegangen werden. Dann ist auch die ätiologische Klassifikation der neurologischen Symptomatik als HAM/TSP wahrscheinlich. Weitere Spezialdiagnostik ist dennoch empfehlenswert (siehe unten), denn auch das gleichzeitige Vorliegen einer HTLV-1-Infektion mit z.B. einer Multiplen Sklerose ist möglich. In dem nach unserer Erfahrung äußerst seltenen Fall einer bestätigten HTLV-2-Infektion mit einer HAM/TSP-verdächtigen Symptomatik sollte eine weitere Abklärung mit einem Fokus auf den HTLV-2-DNA-Nachweis im Liquor erfolgen.

Probleme ergeben sich, wenn die Bestätigungsdiagnostik nicht eindeutig ausfällt. In den meisten Fällen wird es sich auch dann um falsch positive Reaktionen handeln. Eine Ursache für solche unklaren Ergebnisse kann eine Gabe von Immunglobulinpräparaten sein. Diese können je nach Herkunft HTLV-Antikörper in nicht unerheblichen Konzentrationen enthalten (Abb. 2A), da bei Spenden für zellfreie Blutprodukte kein HTLV-Screening im Rahmen der Spendertestung erfolgt. Dies kann dann für einen begrenzten Zeitraum (einige Wochen) zu reaktiven Ergebnissen in HTLV-Antikörpertests einschließlich schwacher Banden im Immunoblot führen. Dies wären keine »falsch positiven« Testergebnisse im eigentlichem Sinn, da tatsächlich HTLV-Antikörper im Serum vorhanden sind. »Falsch positiv« wäre dieser Befund allerdings in dem Sinne, dass trotz der nachgewiesenen Antikörper keine HTLV-Infektion vorliegt, da zellfreie Blutprodukte kein HTLV-Transmissionsrisiko aufweisen. Im Rahmen der HAM/TSP-Abklärung kann dieses Problem

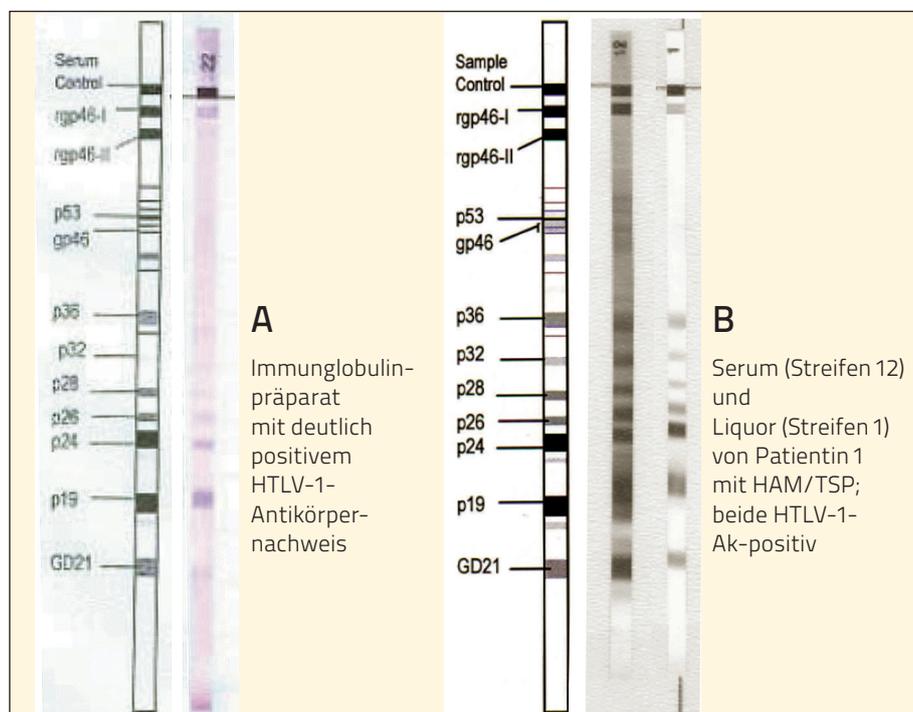


Abb. 2A und 2B: Immunoblots zum HTLV-Antikörpernachweis (HTLV BLOT 2.4 MP Diagnostics).

gehäuft auftreten, da bei unklaren neurologischen Symptomen mit Verdacht auf eine Autoimmunerkrankung (z.B. Guillain-Barré-Syndrom) die Gabe von hochdosierten intravenösen Immunglobulinen (IVIg) eine häufige probatorische Therapie ist. Bei einem therapierefraktären Verlauf werden schließlich sehr seltene Erkrankungen in die erweiterte Differenzialdiagnostik einbezogen. Daher wird eine HTLV-Diagnostik oftmals erst nach der Gabe von Immunglobulinpräparaten angefordert. Da in dieser Situation beim Patienten transfundierte HTLV-spezifische Antikörper in geringer Konzentration vorliegen, zeigen HTLV-Antikörper-Suchtests unterschiedlicher Hersteller übereinstimmend (niedrig) reaktive Ergebnisse. Dagegen sind die weniger sensitiven Immunoblots meistens negativ oder fraglich.

Zur weiteren Abklärung ist in dieser Situation eine PCR-Diagnostik zum Nachweis der proviralen HTLV-DNA im EDTA-Blut erforderlich. Hierfür haben wir eine konventionelle zweistufige PCR etabliert, bei der das äußere Primersset sowohl HTLV-1 als auch HTLV-2 erfasst und die zweite *nested-PCR* mit spezifischen Primern für HTLV-1 und HTLV-2 durchgeführt wird. Für HTLV-1 verfügen wir zusätzlich über eine *real-time-PCR*, die durch den parallelen quantitativen Nachweis von proviraler HTLV-1-DNA und zellulärer Albumin-DNA eine Quantifizierung der »proviralen HTLV-Viruslast«, bezogen auf die Zellzahl, erlaubt. Bei Patienten nach Immunglobulingaben und ebenso in den allermeisten anderen Fällen mit unklaren HTLV-Antikörperbefunden werden die HTLV-PCR-Untersuchungen fast immer

Tabelle 1: Ergebnisse der Bestätigungsdiagnostik bei fünf Patienten mit HAM/TSP.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter bei Testung	Liquor/Serum-Quotient für HTLV-IgG ($\times 10^{-3}$)	Liquor/Serum-Quotient für Gesamt-IgG ($\times 10^{-3}$)	HTLV-IgG-AI	HTLV-1-DNA proviral im Liquor (Kopien/ 10^6 Zellen)	HTLV-1-DNA proviral im EDTA-Blut (Kopien/ 10^6 Zellen)
1	w	63	nd ^o	nd	nd	0*	5.800
2	w	64	6,0	2,4	2,5	200.000	20.000
3	w	46	11,8	5,0	2,4	230.000	3.200
		48	9,6	2,7	3,6	370.000	6.300
4	m	54	143	3,6	39,7	positiv#	nd
		57	199	5,2	38,3	32.000	50.000
5	m	53	52,6	5,6	9,6	30.000	nd

nd = nicht durchgeführt | * = Liquor mit 0 Leukozyten/ μ l | ^o = Immunoblots siehe Abb. 2 | # = nicht quantifiziert

negativ sein. Lediglich bei drei Patienten konnten wir bisher bei nicht eindeutig positiven Antikörperbefunden eine HTLV-1-Infektion nachweisen. In allen drei Fällen war die HTLV-Infektion auf eine Organtransplantation von einem unerkannt infizierten Spender zurückzuführen [2, 3].

Bei nachgewiesener HTLV-1-Infektion ist zur Abklärung eines Kausalitätszusammenhangs zwischen der Infektion und den neurologischen Symptomen die Bestimmung der proviralen HTLV-Viruslast mit der auch für Liquor anwendbaren HTLV-1-*real-time-PCR* sowie eine Bestimmung des Liquor-Serum-Antikörperindex für HTLV-IgG-Antikörper (HTLV-IgG-AI) sinnvoll.

Die Bestimmung des pathogenspezifischen Antikörperindex (AI) nach Reiber und Lange ist eine etablierte Methode, um eine erregerspezifische intrathekale Antikörpersynthese nachzuweisen, indem der Quotient der virusspezifischen Antikörper in Liquor und Serum mit dem Gesamt-IgG-Quotienten verglichen wird [5, 6]. Einsatzfelder sind beispielsweise die Diagnostik der Herpes-simplex-Enzephalitis in späteren Stadien, die SSPE als Spätkomplikation einer Maserninfektion, die Neuroborreliose, aber auch die Diagnostik der Multiplen Sklerose, wo häufig eine intrathekale Antikörpersynthese gegen verschiedene Erreger nachweisbar ist (»MRZ-Reaktion« mit erhöhten Antikörperindizes für Masern-IgG, Röteln-IgG und Varizella-Zoster-Virus-IgG).

Für den Nachweis einer HTLV-spezifischen intrathekalen Antikörpersynthese wurde neben verschiedenen ELISA-Testsystemen auch die Verwendung eines Immunoblot-Assays beschrieben [7]. Hierbei wird die Bandenintensität in Liquor und Serum verglichen, nachdem eine Vorverdünnung des Serums auf die Gesamt-IgG-Konzentration im Liquor durchgeführt wurde. Auch wenn wir in manchen Fällen durchaus auch HTLV-Antikörper im Liquor mit dem Immunoblot nachweisen konnten (**Abb. 2B**), haben wir uns für die Verwendung eines Chemolumineszenz-Immunoassays (*Abbott Architect rHTLV-I/II*) entschieden, weil dies einfacher, kostengünstiger und objektiver in der Auswertung ist. In den bisher sechs Serum/Liquor-Paaren von Patienten mit nachgewiesener HTLV-1-Infektion und HAM/TSP-Symptomatik, bei denen wir die HTLV-Antikörper quantifizieren konnten und auch Gesamt-IgG- und Albumin-Werte aus Serum und Liquor vorhanden waren, konnten wir immer eine HTLV-spezifische intrathekale Antikörpersynthese (Antikörper-Index >2) nachweisen (**Tabelle 1**). Allerdings variierte das Ausmaß der intrathekalen Produktion erheblich zwischen nur geringfügig erhöhten Antikörper-Indi-

zes von 2,4 bis 3,6 in zwei Fällen (drei Liquor/Serum-Paare) und extrem hohen Antikörper-Indizes von fast 40 in zwei Liquor/Serum-Paaren eines Patienten mit einem Zeitabstand von drei Jahren. Eine inverse Korrelation zwischen der proviralen HTLV-Viruslast im Liquor und der Stärke der intrathekalen Antikörpersynthese, wie sie in einigen Publikationen beschrieben wurde, lässt sich aus unserer bisher kleinen Datenbasis nicht ableiten. Um unsere Datenbasis zu erweitern, sind wir sehr daran interessiert, in möglichst vielen Fällen einer HTLV-1-Infektion mit HAM/TSP-Verdacht sowohl die Quantifizierung der proviralen HTLV-1-DNA im Liquor, als auch die Bestimmung des HTLV-1-spezifischen IgG-Antikörper-Index durchzuführen. Wenn im Liquor provirale HTLV-1-DNA nachweisbar ist und/oder der HTLV-IgG-Antikörper-Index erhöht ist, kann man die Diagnose einer HAM/TSP als gesichert ansehen.

Quellen

- 1 Enose-Akahata Y, Jacobson S. Immunovirological markers in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Retrovirology* 2019; 16(1): 35.
- 2 Glowacka I, Korn K, Potthoff SA, Lehmann U, Kreipe HH, Ivens K, Barg-Hock H, Schulz TF, Heim A. Delayed

seroconversion and rapid onset of lymphoproliferative disease after transmission of human T-cell lymphotropic virus type 1 from a multiorgan donor. *Clin Infect Dis*. 2013 Nov; 57(10): 1417-24.

▶▶ doi:10.1093/cid/cit545

Epub 2013 Aug 15. PMID: 23956168.

3 Gövert F, Krumbholz A, Witt K, Hopfner F, Feldkamp T, Korn K, Knöll A, Jansen O, Deuschl G, Fickenscher H. HTLV-1 associated myelopathy after renal transplantation. *J Clin Virol*. 2015 Nov; 72: 102-5.

▶▶ doi:10.1016/j.jcv.2015.09.010

Epub 2015 Oct 9. PMID: 26479201.

4 Liesz A, Hähnel S, Korn K, Esiri M, Hacke W, Wildemann B. HTLV-1-assoziierte Myelopathie/tropische spastische Paraparese : Eine Differenzialdiagnose der Multiplen Sklerose [HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis: a differential diagnosis in multiple sclerosis]. *Nervenarzt*. 2012 Aug; 83(8): 1028-34. German.

▶▶ doi:10.1007/s00115-012-3565-y

PMID: 22588562.

5 Qualitätsstandards in der mikrobiologisch-infektiologischen Diagnostik (MIQ); 35b Infektionsimmunologische Methoden Teil 2. Elsevier 2016.

6 Reiber H, Lange P. Quantification of virus-specific antibodies in cerebrospinal fluid and serum: sensitive and specific detection of antibody synthesis in brain. *Clin Chem* 1991; 37(7): 1153-60.

7 Ribeiro LC, Gonçalves CC, Slater CM, Carvalho SM, Puccioni-Sohler M. Standardisation of Western blotting to detect HTLV-1 antibodies synthesised in the central nervous system of HAM/TSP patients. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2013 Sep; 108(6): 730-4.

▶▶ doi:10.1590/0074-0276108062013009

PMID: 24037195; PMCID: PMC3970696.

Dr. med. Philipp Steininger

Universitätsklinikum Erlangen
Virologisches Institut – Klinische
und Molekulare Virologie

Schlossgarten 4 · 91054 Erlangen

philipp.steininger@uk-erlangen.de



Dr. med. Klaus Korn

Universitätsklinikum Erlangen
Virologisches Institut – Klinische
und Molekulare Virologie

Schlossgarten 4 · 91054 Erlangen

klaus.korn@uk-erlangen.de



PD Dr. med. Antje Knöll

Universitätsklinikum Erlangen
Virologisches Institut – Klinische
und Molekulare Virologie

Schlossgarten 4 · 91054 Erlangen

antje.knoell@uk-erlangen.de



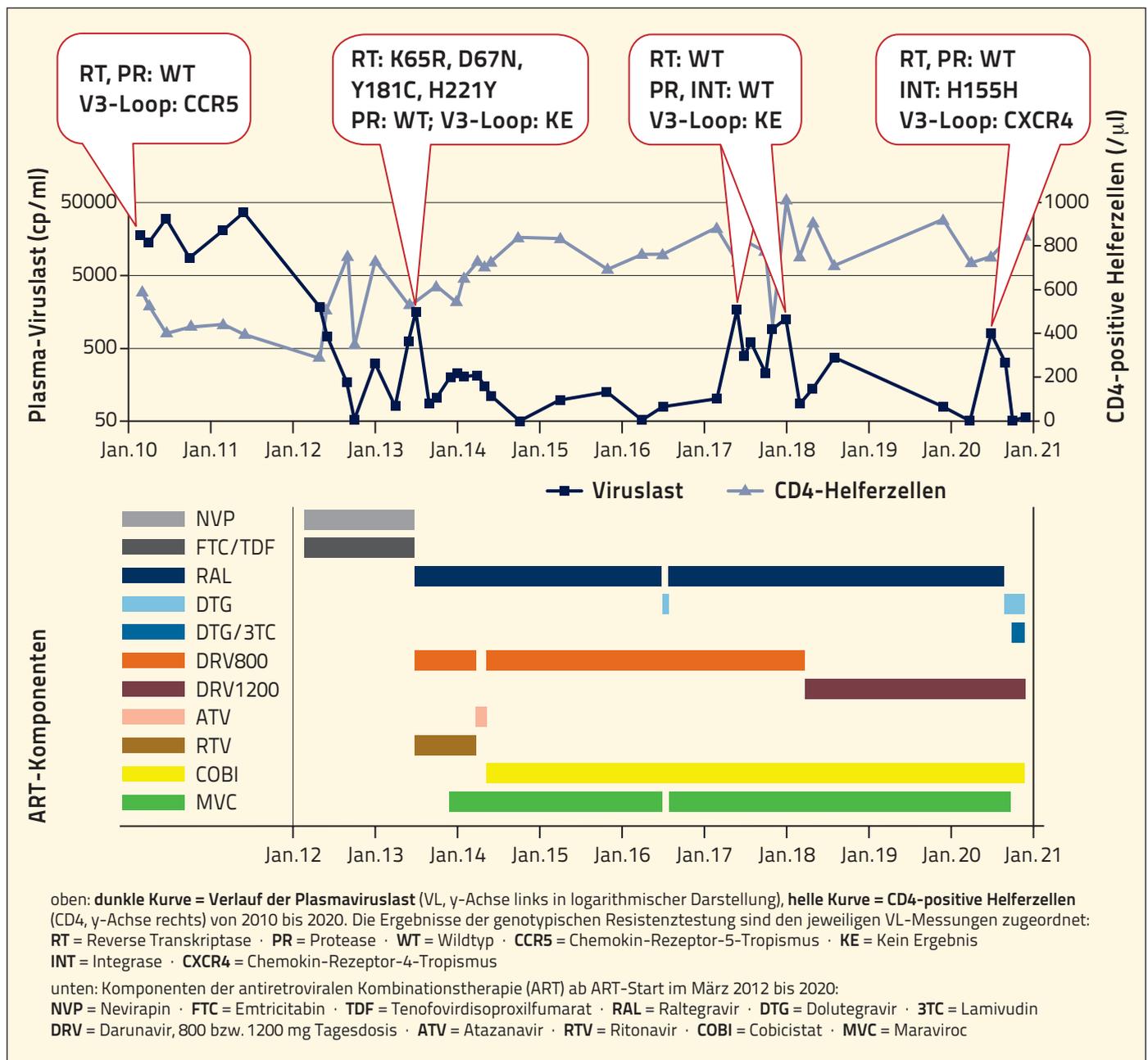
Wiederholte Abklärungsversuche eines virologischen Therapieversagens ... oder wie sich diagnostische Leitlinien treue manchmal eben doch auszahlt

Kasuistik

Ein damals 26-jähriger Patient stellte sich erstmalig 2010 in unserer infektiologischen Ambulanz vor. Bei Mundsoor und einer initialen CD4-Helferzellzahl von 598/ μ l wurde die Erstdiagnose einer HIV-1-Infektion im Stadium B1 nach der CDC (*Centers for Di-*

sease Control and Prevention)-Klassifikation von 1993 gestellt. Die Plasma-Viruslast (VL) lag bei 17.378 Kopien/ml (cp/ml, **siehe Abb.**) Die initiale Resistenzbestimmung ergab 2010 in den untersuchten Sequenzbereichen keine Mutationen der Reversen Transkriptase oder der Protease. Anhand der V3-Loop-Sequenz konnte genotypisch

ein CCR5-Tropismus nachgewiesen werden. Im Jahr 2012 unterschritten die CD4-Zellen erstmalig die Grenze von 350/ μ l, die VL stieg bis maximal 35.481 cp/ml an, so dass (historisch) leitliniengerecht eine ART mit Emtricitabin/Tenofovir (FTC/TDF) und Nevirapin (NVP) eingeleitet wurde. Darunter kam es zunächst zu einem Abfall der Viruslast



bis unter die Nachweisgrenze von 50 cp/ml.

Dieser Therapieerfolg hielt allerdings nicht an, in der Folge lag die VL häufig bei einigen Hundert cp/ml. Da es sich nicht nur um einen vorübergehenden Anstieg der Viruslast im Sinne eines Blips handelte, wurden wichtige Gründe für eine nicht vollständig supprimierte VL abgeklärt. Der Patient versicherte stets die Adhärenz in Bezug auf die regelmäßige Einnahme der Medikation. Allerdings litt er an wiederholten Episoden von axillären Abszessen sowie chronisch-rezidivierenden Diarrhoen, für die – außer möglicherweise der ART – keine klare Ursache identifiziert werden konnte. Es muss daher von einer dauerhaft gesteigerten Immunaktivierung ausgegangen werden. Mangels regelmäßiger Begleitmedikation waren Interaktionen mit der ART dagegen eher unwahrscheinlich. Zur Objektivierung der Therapieadhärenz und zum Ausschluss von Resorptionsstörungen erfolgte zusätzlich wiederholt ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM), das 2013, 2016 und 2017 jeweils ausreichende ART-Spiegel belegte.

Nach einem Anstieg der VL bis ca. 1.600 cp/ml im Sommer 2013 detektierte die genotypische Resistenzbestimmung die initial vermutlich in einer minoren Population vorhandenen und daher 2010 nicht detektierten Reverse-Transkriptase-Mutationen K65R, D67N, Y181C und H221Y und erklärte so das Therapieversagen der NRTI/NNRTI-Kombination. Daher wurde die Therapie auf den Integraseinhibitor (INI) Raltegravir (RAL) und den mit Ritonavir (RTV) geboosterten Proteasehemmer (PI) Darunavir (DRVr) umgestellt sowie bei weiter persistierender low-level-Virämie um 200 cp/ml etwas später der CCR5-Inhibitor Maraviroc (MVC) hinzugenommen. Eine erneute Sequenzierung des V3-Loops war zu diesem Zeitpunkt aber weder aus RNA noch aus DNA erfolgreich.

Im weiteren Therapieverlauf erfolgten Anpassungen der ART vor allem mit dem Ziel einer besseren Kontrolle der fast durchgehend auftretenden Diarrhoen, was jedoch nur unbefriedigend gelang. Die VL lag zunächst mit Werten von meist 50 bis 200 cp/ml im Bereich einer low-level-Virämie. Ab 2017 kam es wieder zu Spitzen bis >1.600 cp/ml. Die zweimal durchgeführte Resistenzbestimmung zeigte aber für die Reverse Transkriptase (jetzt ohne spezifischen Resistenzdruck durch die ART), die Protease und auch die Integrase jeweils Wildtypvirus, der V3-Loop war weiter nicht amplifizierbar. Erstmals 2018 ergab ein erneutes TDM einen zu niedrigen DRV-Spiegel, so dass die Dosis auf 1.200 mg/d erhöht wurde.

Nach zwischenzeitlich eher besserer virologischer Kontrolle fielen im Sommer

2020 wieder VL-Werte bis 800 cp/ml auf. Trotz anamnestisch weiter regelmäßiger Einnahme und ohne relevante Begleitmedikation lag zu diesem Zeitpunkt der RAL-Spiegel im nicht messbar niedrigen, sowohl der DRV-, als auch der MVC-Spiegel aber im eher hohen therapeutischen Bereich. Durch die genotypische Resistenztestung gelang im September 2020 die Identifikation der Integrase-Mutation N155H sowie mittels jetzt erfolgreicher V3-Loop-Sequenzierung der Nachweis des erfolgten Tropismus-Switch auf CXCR4. Somit wurde die Therapie mit MVC beendet, die inzwischen aufgrund der niedrigen Spiegel von RAL auf Dolutegravir (DTG) umgestellte INI-Komponente auf die zweimal tägliche Einnahme verdoppelt und die ART um den NRTI Lamivudin (3TC) erweitert. Die letzte VL-Messung im Oktober 2020 lag bei 55 cp/ml.

Diskussion

Neben der Identifikation der zu niedrigen RAL-Spiegel durch das TDM war es vor allem die Identifikation der Integrasemutation N155H, die für die Wahl der optimalen Substanz (in diesem Fall Dolutegravir) und Dosierung (50 mg zweimal täglich) zur langfristigen Sicherung des Therapieerfolgs ausschlaggebend war. Die Sequenzanalyse gelang diesmal im Unterschied zu vorhergehenden Versuchen trotz der relativ niedrigen VL von knapp 800 cp/ml durch die Einsendung eines höheren Plasmaprobenvolumens.

Der hier geschilderte Fall illustriert den Wert der genotypischen Resistenztestung

im Falle eines vermuteten Therapieversagens auch bei relativ niedriger VL. Die aktuellen deutsch-österreichischen Leitlinien formulieren die klare, aber labortechnisch nicht triviale Empfehlung, bei einer VL >200 cp/ml eine solche Resistenztestung durchzuführen und diese selbst bei >50 cp/ml zumindest anzustreben.

Fazit für die Praxis

Im Fall eines virologischen Versagens einer HIV-1-Therapie spielen neben den stets notwendigen Abklärungen u.a. bezüglich Adhärenz und Interaktionen das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) und die genotypische Resistenztestung eine zentrale Rolle für die Ursachensuche und damit die weitere Therapieplanung. Obwohl bei relativ niedriger VL (etwa <1.000 cp/ml) die Sequenzierung technisch herausfordernd und nicht immer erfolgreich ist, soll sie gemäß Leitlinie trotzdem versucht werden. Die Einsendung größerer Probenvolumina – ≥10 ml EDTA-Blut – kann dabei helfen.

Quellen

Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiviralen Therapie der HIV-Infektion (S2k Leitlinie- AWMF-Register-Nr.: 055-001, Version 9, Stand September 2020). Verfügbar unter:

►► <https://dignet.de/site-content/hiv-leitlinien/leitlinien-1/deutsch-oesterreichische-leitlinien-zur-antiretroviralen-therapie-der-hiv-infektion>

Zuletzt abgerufen am 9. November 2020.

Dr. med. Florian E. Gottwald

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

Pettenkoferstraße 8a · 80336 München

florian.gottwald@med.uni-muenchen.de



PD Dr. med. Ulrich Seybold

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

Pettenkoferstraße 8a · 80336 München

useybold@med.lmu.de



DÖAK 2021



DEUTSCH-
ÖSTERREICHISCHER
AIDS-KONGRESS

10. Deutsch- Österreichischer AIDS-Kongress

25.–27.03.2021

40 Jahre HIV/AIDS –
Pandemien gestern
und heute

Virtuelle Veranstaltung

Veranstalter:

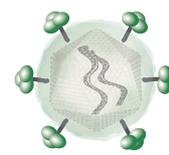


Wissenschaftliche Kongressleitung:



WIR SEHEN UNS IM NETZ!

www.doeak2021.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

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

Grafische Gestaltung:

www.grafikstudio-hoffmann.de

Druck: www.stoba-druck.de

THEMEN DER NÄCHSTEN AUSGABE*

- ▶ Nachweis von SMRV in Zellkulturen
- ▶ HIV und die SARS-CoV-2-Pandemie

* 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



Gilead Sciences
GmbH



EUROIMMUN
Medizinische Labor-
diagnostika AG



Cepheid
GmbH



DiaSorin
Deutschland GmbH